

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Amivantamab

Vom 7. Juli 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	19
4.	Verfahrensablauf.....	19
5.	Beschluss	21
6.	Anhang	27
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
B.	Bewertungsverfahren	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung.....	32
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
2.2	Nutzenbewertung	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	41

Veröffentlichungsdatum: 19. September 2022

5.1	Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH.....	41
5.2	Stellungnahme: Takeda GmbH.....	287
5.3	Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	292
5.4	Stellungnahme: Amgen GmbH.....	300
5.5	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	307
5.6	Stellungnahme: Roche Pharma AG	311
5.7	Stellungnahme: AIO, DGHO, DGP	317
5.8	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	336
5.9	Stellungnahme: Geschäftsstelle nNGM /Uniklinik Köln.....	341
D.	Anlagen.....	348
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	348
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	361

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Amivantamab ist der 15. Januar 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Januar 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 19. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Amivantamab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Amivantamab (Rybrevant) gemäß Fachinformation

Rybrevant als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.07.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Docetaxel
- oder*
- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib
- oder*
- Pemetrexed

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

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

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

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

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin, die Proteinkinase-Inhibitoren Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Nintedanib und Osimertinib sowie die Antikörper Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab zur Verfügung.

Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit ALK-Translokationen, BRAF-, RET- oder ROS1-Mutationen wurden hierbei entsprechend des Anwendungsgebiets nicht berücksichtigt.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Durvalumab (lokal fortgeschritten, nach Radiochemotherapie): Beschluss vom 04.04.2019
- Atezolizumab (NSCLC): Beschluss vom 16.03.2018
- Pembrolizumab (NSCLC, nach Chemotherapie): Beschluss vom 02.02.2017
- Afatinib (NSCLC, plattenepitheliale Histologie): Beschluss vom 20.10.2016
- Nivolumab (NSCLC, nicht-plattenepitheliale Histologie): Beschluss vom 20.10.2016
- Osimertinib (NSCLC mit EGFR-Mutation): Beschlüsse vom 15.09.2016, 19.10.2017
- Ramucirumab (NSCLC): Beschluss vom 01.09.2016
- Nivolumab (NSCLC): Beschluss vom 04.02.2016
- Afatinib (NSCLC mit EGFR-Mutation): Beschluss vom 05.11.2015
- Nintedanib (NSCLC): Beschluss vom 18.06.2015

Richtlinien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchial-karzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Da EGFR-positive Tumoren in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht in Betracht gezogen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und EGFR-Exon-20-Insertionsmutation nach einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, und Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist.

a) Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Für Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz die zytotoxischen Chemotherapeutika Docetaxel und Pemetrexed sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib zur Verfügung.

Mit Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, liegen zwei etablierte Chemotherapeutika für die Zweitlinien-Chemotherapie vor, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist. Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015). In den Leitlinien wird Docetaxel in Kombination mit Nintedanib neben den anderen Chemotherapie-Optionen empfohlen, jedoch gegenüber diesen nicht regelhaft präferiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz werden Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, vorbehaltlich der Tumorphistologie und des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils, als therapeutisch vergleichbar angesehen.

Laut der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren gelten für die Zweitlinientherapie dieselben Empfehlungen, wie für Patientinnen und Patienten ohne Optionen für eine andere molekular zielgerichtete Therapie. Diesbezüglich werden in der Zweitlinientherapie, neben den oben bereits angeführten Chemotherapien, unter anderen auch Immuncheckpoint-Inhibitoren (Atezolizumab, Nivolumab,

Pembrolizumab (bei PD-L1-Expression von >1%) nach alleiniger Chemotherapie sowie die Kombination aus dem Angiogenese-Inhibitor Ramucirumab mit Docetaxel empfohlen.

Laut der aktuell gültigen S-3-Leitlinie mit Stand vom Februar 2018 sollten Patientinnen und Patienten mit seltenen EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen wie EGFR-Wildtyp-Patienten behandelt werden. Konkrete Behandlungsoptionen werden dabei nicht genannt. Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens. In den Hintergrundinformationen wird in der S-3-Leitlinie ausgeführt, dass die Erst- und Zweit-Generations-TKI bei Exon-20-Insertionen unwirksam seien und nicht eingesetzt werden sollten. Spezifische Substanzen, die auch bei EGFR-Exon-20-Insertionen zu einer wirksamen Inaktivierung des mutierten EGFR führen, würden derzeit in Studien überprüft.

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss über die Nutzenbewertung wird der Stellenwert der Immuncheckpoint-Inhibitoren (Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab (bei PD-L1-Expression von >1%)) in der Behandlung speziell des NSCLC mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen vom G-BA derzeit als noch nicht hinreichend beurteilbar erachtet. Hierbei findet auch Berücksichtigung, dass die Evidenz zur Anwendung der Immuncheckpoint-Inhibitoren insgesamt bei EGFR-Mutationen ohne zielgerichtete Vortherapie limitiert ist. Vor diesem Hintergrund werden die Immuncheckpoint-Inhibitoren für den vorliegenden Beschluss über die Nutzenbewertung nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für den Angiogenese-Inhibitor Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016). Ramucirumab wird deshalb nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

In der Gesamtschau werden vom G-BA für Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie Pemetrexed als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Im Zuge einer Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse kann sich der Stellenwert der Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet ändern, was in absehbarer Zeit eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich machen kann.

b) Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist und somit eine Behandlung mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed nicht in Betracht gezogen wird. Dies trifft insbesondere auf Patientinnen und Patienten zu, für die eine weitere zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Da für diese Patientengruppe nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie etabliert ist, wird für diese Patientengruppe Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Amivantamab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier in Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie und eines adjustierten indirekten Vergleichs über einen Brückenkompator einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Dabei handelt es sich um Daten zu Amivantamab aus der Studie CHRYSALIS und für die zweckmäßige Vergleichstherapie um patientenindividuelle Daten aus dem Clinical Research Platform into molecular Testing, Treatment and Outcome of (non-)small Cell Lung Carcinoma Patients (CRISP)-Register und der Forschungsplattform Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM)-Register.

Datenquelle für die Intervention mit Amivantamab: Studie CHRYSALIS

Bei der Studie CHRYSALIS handelt es sich um eine noch laufende, offene, nicht-randomisierte, multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch betätigtem metastasiertem oder nicht resezierbaren NSCLC. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Die Studie CHRYSALIS ist in zwei Teile unterteilt. Im 1. Teil (Dosisescalation) der Studie soll im relevanten Arm die empfohlene Phase-II-Dosis von Amivantamab als Monotherapie bestimmt werden. Der 2. Teil (Dosisexpansion) der Studie hat in den für die Nutzenbewertung relevanten Armen zum Ziel, die Sicherheit, Verträglichkeit und Antitumoraktivität von Amivantamab als Monotherapie zu bewerten.

Für Teil 2 der Studie muss bei den Patientinnen und Patienten eine messbare Erkrankung nach Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 vorliegen. Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in Teil 2 der Studie erfolgt abhängig vom Mutationsstatus oder ihrer Vortherapie in eine von 7 Kohorten. Die Patientinnen und Patienten erhalten entweder Amivantamab als Monotherapie (Kohorte A–D, MET-1 und MET-2) oder Amivantamab + Lazertinib (Kohorte E).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab betrachtet der pharmazeutische Unternehmer alle Patientinnen und Patienten aus Teil 1 und 2 der Studie CHRYSALIS mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, die Amivantamab als Monotherapie in der zugelassenen Dosierung erhalten haben. Diese Patientinnen und Patienten erhielten Amivantamab intravenös nach den Vorgaben der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten behandelt.

Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet für die Nutzenbewertung verschiedene Auswertungspopulationen. Für Endpunkte zur Wirksamkeit wurden 114 Patientinnen und Patienten, die bis zum 04.06.2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder ≥ 3 Verlaufskontrollen nach Studienbeginn hatten oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression oder Tod) ausgewertet (Datenschnitt 30.03.2021). Die Population für die Auswertung zu Endpunkten zu Nebenwirkungen umfasst 153 Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (unabhängig vom Datum des Studieneintritts). Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde eine zusätzliche Population von 10 Studienteilnehmenden eingeschlossen, die nach dem 04.06.2020 in die Studie aufgenommen wurden.

Datenquelle für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pharmazeutische Unternehmer zieht aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Register CRISP und nNGM sowie für Auswertungen zu Nebenwirkungen 16 RCTs im erweiterten Anwendungsgebiet des NSCLC heran.

Registerstudie CRISP

CRISP ist ein noch laufendes, offenes, nicht interventionelles, prospektives, klinisches Register, an dem sich etwa 150 Zentren in Deutschland beteiligen. Das Register erfasst Daten zur molekularen Testung, zur Behandlung und zum Erkrankungsverlauf von Patientinnen und Patienten mit NSCLC und kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC). Entsprechend den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers umfassen primäre und sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben, Ansprechen, Progression, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie und unerwünschte Ereignisse. Im Zuge der Kooperation mit dem Registerbetreiber wurde laut pharmazeutischem Unternehmer ab dem 29.04.2021 eine prospektive Erhebung zu Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten für die in der vorliegenden Nutzenbewertung ausgewertete Teilpopulation begonnen.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die vorliegende Nutzenbewertung eine Kohorte des CRISP-Registers heran, die 7 Patientinnen und Patienten mit NSCLC und EGFR-Exon-20-Insertionsmutation nach Versagen einer platinbasierten Therapie enthält. Diese Patientinnen und Patienten mussten die Einschlusskriterien der Studie CHRYSALIS erfüllen und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt worden sein, wobei während der Beobachtung mehrere Therapieregime bei den Patientinnen und Patienten eingesetzt werden konnten und die Patientinnen und Patienten gegebenenfalls mehrfach in die Analyse gingen. Für die CRISP-Registerstudie legt der pharmazeutische Unternehmer den Datenschnitt vom 30.06.2021 vor.

Registerstudie nNGM

nNGM ist ein noch laufendes, offenes, prospektives Register mit retrospektiver Datenerfassung. Es wurde 2010 durch eine Kooperation des Universitätsklinikum Köln mit über 300 regionalen Krankenhäusern und Arztpraxen gegründet. Das Register ist auf die molekularpathologische Diagnostik von Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs spezialisiert und erfasst neben molekularen auch klinische Daten. Primäre und sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben, Ansprechen, Progression, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie und unerwünschte Ereignisse.

Für die Nutzenbewertung werden Patientinnen und Patienten mit NSCLC und EGFR-Exon-20-Insertionsmutation nach Versagen einer platinbasierten Therapie herangezogen, diese müssen die Einschlusskriterien der Studie CHRYSALIS erfüllen und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt worden sein.

Bei den Patientinnen und Patienten konnten während der Beobachtung mehrere Therapieregime eingesetzt werden, wodurch diese gegebenenfalls mehrfach in die Analyse eingingen. Für die nNGM-Registerstudie wird im Dossier der Datenschnitt vom 08.07.2021 vorgelegt.

RCTs im erweiterten NSCLC-Anwendungsgebiet für Endpunkte zu Nebenwirkungen

Da im Rahmen der herangezogenen Registerstudien lediglich Informationen mit limitierter Aussagekraft zu Sicherheit und Verträglichkeit zur Verfügung stehen, führt der pharmazeutische Unternehmer eine ergänzende Informationsbeschaffung nach RCTs und nicht randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet NSCLC, unabhängig vom Vorliegen einer EGFR-Mutation (NSCLC mit EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status) durch. In seiner ergänzenden Informationsbeschaffung identifiziert der pharmazeutische Unternehmer 16 RCTs und zieht einzelne Arme dieser Studien für einen deskriptiven Vergleich mit der Studie CHRYSALIS heran.

Hierfür geht der pharmazeutische Unternehmer davon aus, dass unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Mutationsstatus bei der Behandlung mit einer spezifischen Medikation auftreten und bei fehlenden Daten zur spezifischen Mutation deshalb die Nebenwirkungen bei ähnlichen Anwendungsgebieten herangezogen werden können.

Bewertung:

Selektion der Patientenpopulationen und Umgang mit fehlenden Daten

In den Registern fehlen Daten zur Ausprägung von Patientencharakteristika, die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Selektion der Patientenpopulation in den Registerstudien verwendet und teilweise auch als relevante Confounder identifiziert wurden. Sofern Angaben zu diesen Kriterien in den Registern fehlen, nimmt der pharmazeutische Unternehmer Werte im Normbereich an und schließt diese Patientinnen und Patienten in seine Auswertungen ein. Eine Selektion der Patientenpopulationen auf Basis einer Annahme von Normwerten ist nicht adäquat, da weitgehend unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten in den Registerstudien die angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien rein auf Basis der Annahme von Normwerten erfüllen und daher in die vorgelegten Analysen eingeschlossen wurden. Zudem kann aufgrund fehlender Angaben nicht beurteilt werden, inwieweit die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe entsprechend der Fachinformation und Leitlinien verabreicht wurden.

Identifizierung und Vollständigkeit der Confounder

Die Einschlusskriterien zur Identifizierung von Confoundern sind hinsichtlich der Endpunkte und des Publikationsjahrs nicht sachgerecht und führen möglicherweise zu einer Unvollständigkeit der relevanten Confounder. Zudem liegen die vom pharmazeutischen

Unternehmer als relevant identifizierten Confounder im vorliegenden Datensatz nicht vollständig vor.

Zu den RCTs im erweiterten NSCLC-Anwendungsgebiet für Endpunkte zu Nebenwirkungen

Daten zu Nebenwirkungen aus anderen Anwendungsgebieten des NSCLC können nicht per se auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen werden. Da der Vergleich nur unzureichend aufbereitet worden ist, ist unklar, ob die für den Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen der 16 RCTs eine hinreichende Ähnlichkeit zu den Patientinnen und Patienten der Studie CHRYSALIS mit Exon-20-Insertionsmutation aufweisen. Daneben ist die rein deskriptive Gegenüberstellung von Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen aus verschiedenen Studien nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keine validen vergleichenden Aussagen zu Nebenwirkungen ermöglicht.

Vergleichende Daten nur für patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben

Unabhängig von den bisher beschriebenen Mängeln, liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet nur vergleichende Daten für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben vor. Eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden im Rahmen der Nutzenbewertung ist auf Basis der vorgelegten Daten somit nicht möglich. Darüber hinaus sind die Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht groß genug, als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden können.

Gesamtbewertung:

Aus den vorgelegten indirekten Vergleichen ergeben sich lediglich Ergebnisse zum Gesamtüberleben, jedoch nicht zu anderen patientenrelevanten Endpunkten. Darüber hinaus sind die Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht groß genug, als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden können.

Aufgrund von relevanten Unsicherheiten, die sich aus der Identifizierung und Vollständigkeit der Confounder, fehlenden Daten zu Patientencharakteristika und deren Auswirkung auf die Bildung der ausgewerteten Patientenpopulationen und auf die Adjustierung der Confounder ergeben, ist der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab nicht geeignet.

Insgesamt sind die verbleibenden Unsicherheiten derart gravierend, dass die vorgelegten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Davon unbenommen sind Ergebnisse zu nur einem patientenrelevanten Endpunkt nicht ausreichend.

Zusammen genommen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet und lassen keinen adäquaten Vergleich von Amivantamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

Der G-BA gelangt zu dem Ergebnis, dass für Amivantamab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie die für eine weitere Chemotherapie infrage kommen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Amivantamab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor

(EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Mit dem Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Amivantamab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Rybrevant mit dem Wirkstoff Amivantamab.

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Rybrevant als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie“.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

Docetaxel oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed.

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

Best-Supportive-Care.

Bewertung in Patientengruppe a)

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der Studie CHRYSALIS zur Behandlung mit Amivantamab vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich mit einzelnen Armen aus verschiedenen Studien vorgelegt. Abgesehen davon, dass sich aus diesem lediglich Ergebnisse zum Gesamtüberleben, jedoch nicht zu anderen patientenrelevanten Endpunkten ergeben, sind die verbleibenden Unsicherheiten derart

gravierend, dass der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Amivantamab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, bei denen nach einer Erstlinientherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, nicht belegt ist.

Amivantamab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

Bewertung in Patientengruppe b)

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Amivantamab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

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

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen stellt eine Unterschätzung dar.

Dies ist insbesondere zurückzuführen auf die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem Karzinom, die ihre Diagnose im Vorjahr bekamen, die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die bereits eine Therapie in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden und auf die Verwendung von zu geringen Anteilswerten für aktivierende EGFR-Mutationen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rybrevant (Wirkstoff: Amivantamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_de.pdf

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

EGFR-Exon-20-Insertionsmutations-Testung

Vor Beginn einer Therapie mit Rybrevant muss der positive EGFR-Exon-20-Insertionsmutationsstatus mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2022).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)²

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Amivantamab	Monat 1: 1 x alle 7 Tage Ab Monat 2: 1 x pro 14-Tage- Zyklus	28,1	1	28,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Patientenpopulation a)				
<i>Docetaxel</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Nintedanib	2 x täglich an Tag 2 – 21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	20	348
<i>Pemetrexed</i>				
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Patientenpopulation b)				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amivantamab	1 050 mg	1050 mg	3 x 350 mg	28,1	84,3 x 350 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
<i>Docetaxel</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
<i>Docetaxel mit Nintedanib</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Nintedanib	200 mg	400 mg	4 x 100 mg	348	1 392 x 100 mg
<i>Pemetrexed</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Patientenpopulation b)					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amivantamab 350 mg	1 IFK	1 847,14 €	1,77 €	102,20 €	1743,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Docetaxel 80 mg	1 IFK	415,86 €	1,77 €	19,20 €	394,89 €
Nintedanib 100 mg	120 WKA	2 761,26 €	1,77 €	0,00 €	2 759,49 €
Pemetrexed 500 mg	1 PIK	266,85 €	1,77 €	12,13 €	252,95 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Laut Fachinformation von Amivantamab sollen vor der Erstinfusion (Woche 1, Tage 1 und 2) Antihistaminika, Antipyretika und Glukokortikoide angewendet werden, um das Risiko für das Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen zu reduzieren. Bei den anschließenden Dosen ist die Gabe von Antihistaminika und Antipyretika erforderlich.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin oder Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Amivantamab							
Dexamethason 10 mg ³ 10 mg	5 x 1 ml 5 mg	14,49 €	1,77 €	0,27 €	12,45 €	2	12,45 €
Diphenhydramin ³ 25 mg - 50 mg	20 TAB 50 mg	4,38 €	0,19 €	0,20 €	3,99 €	26,1	2,60 € - 5,21 €
Paracetamol ^{3,4} 650 mg – 1000 mg	20 TAB 500 mg	1,50 €	0,07 €	0,06 €	1,37 €	26,1	1,79 € – 3,58 €
Pemetrexed							
Dexamethason ³ 2 x 4 mg	100 TAB 4 mg	79,50 €	1,77 €	5,40 €	72,33 €	52,2	75,51 €
Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag ⁵	100 x 400 µg TAB	16,70 €	0,84 €	2,58 €	13,28 €	365	48,47 € - 96,94 €
Vitamin B12 ³ 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	5,8	3,89 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der

³ Festbetrag

⁴ Die Kostenberechnung für Paracetamol erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 500 mg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 500 - 1000 mg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 650 - 1000 mg angegeben ist.

⁵ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Januar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Amivantamab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Januar 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Amivantamab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. April 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 19. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 10. Mai 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Mai 2022 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	10. Mai 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Juni 2022 15. Juni 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Juli 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Amivantamab (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, aktivierende EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen, nach platinbasierter Chemotherapie)

Vom 7. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Juni 2022 (BAnz AT 15.07.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Amivantamab wie folgt ergänzt:

Amivantamab

Beschluss vom: 7. Juli 2022

In Kraft getreten am: 7. Juli 2022

BAnz AT 27.07.2022 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2021):

Rybrevant als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Juli 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- c) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Docetaxel
- oder*
- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib
- oder*
- Pemetrexed

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-05)

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

ca. 8 - 22 Patientinnen und Patienten

c) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

ca. 1 - 4 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rybrevant (Wirkstoff: Amivantamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_de.pdf

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

EGFR-Exon-20-Insertionsmutations-Testung

Vor Beginn einer Therapie mit Rybrevant muss der positive EGFR-Exon-20-Insertionsmutati-
onsstatus mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Amivantamab	136 490,21 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	16,84 € -21,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed	
Docetaxel	13 742,17 €
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib</i>	
Docetaxel	13 742,17 €
Nintedanib	32 010,08 €
Gesamt	45 752,26 €
Pemetrexed	8 802,66 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	127,87 € – 176,34 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2022)

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Amivantamab	136 490,21 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	16,84 € -21,24 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Amivantamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	28,1	1 995,1 €
Docetaxel (Mono- oder Kombinationstherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Juli 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Amivantamab (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges,
aktivierende EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen,
nach platinbasierter Chemotherapie)**

Vom 7. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Juni 2022 (BAnz AT 15.07.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Amivantamab wie folgt ergänzt:

Amivantamab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2021):

Rybrevent als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Juli 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Docetaxel

oder

– Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

oder

– Pemetrexed

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-05)



Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

ca. 8 bis 22 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

ca. 1 bis 4 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rybrevant (Wirkstoff: Amivantamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Amivantamab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie



oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

EGFR-Exon-20-Insertionsmutations-Testung

Vor Beginn einer Therapie mit Rybrevant muss der positive EGFR-Exon-20-Insertionsmutationsstatus mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Amivantamab	136 490,21 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	16,84 € – 21,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed	
Docetaxel	13 742,17 €
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib</i>	
Docetaxel	13 742,17 €
Nintedanib	32 010,08 €
Gesamt	45 752,26 €
Pemetrexed	8 802,66 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	127,87 € – 176,34 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2022)

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Amivantamab	136 490,21 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	16,84 € – 21,24 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Amivantamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	28,1	1 995,10 €
Docetaxel (Mono- oder Kombinationstherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Juli 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Januar 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Amivantamab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 19. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Amivantamab (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, EGFR-Exon-20-Insertion)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Amivantamab (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, EGFR-Exon-20-Insertionsmutation, nach platinbasierter Therapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Amivantamab
- **Handelsname:** Rybrevant
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 19.04.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 10.05.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-01-015-D-788)

Modul 1

(pdf 486,58 kB)

Modul 2

(pdf 706,90 kB)

Modul 3

(pdf 1,12 MB)

Modul 4

(pdf 11,54 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 9,99 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Amivantamab (Rybrevant):

Rybrevant als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/783/>

19.04.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Amivantamab (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, EGFR-Exon-20-Insertion)
kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen
des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab als Monotherapie:

- Docetaxel

oder

- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

oder

- Pemetrexed

b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab als Monotherapie:

- Best-Supportive-Care

Stand der Information: Dezember 2020

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 19.04.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 717,24 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 10.05.2022
 - Mündliche Anhörung: 23.05.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.05.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum 10.05.2022 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Amivantamab - 2022-01-015-D-788*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 23.05.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.05.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Amivantamab (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, EGFR-Exon-20-Insertior

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Mai 2022 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	10.05.2022
Takeda GmbH	29.04.2022
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	04.05.2022
Amgen GmbH	09.05.2022
MSD SHARP & DOHME GmbH	09.05.2022
Roche Pharma AG	09.05.2022
AIO, DGHO, DGP	11.05.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	10.05.2022
Prof. Wolf, Geschäftsstelle nNGM /Uniklinik Köln	10.05.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH						
Herr Dr. Jörn Sindern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Mehregan Nematian-Samani	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Janka Mielke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Nicole Erdmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Takeda GmbH						
Herr Dr. Matthias Granold	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Marco Petschulies	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Andrea Schüler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Daniel Saure	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Frau Dr. Michaela Potzner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Robert Bartsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD SHARP & DOHME GmbH						

Frau Dr. Nicole Matheiwetz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dominik Prager	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Hanna Janke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Kerstin Kellersohn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AIO, DGHO, DGP						
Herr Dr. Wilfried Eberhardt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Rudolf Huber	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Bernhard Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Frank Griesinger	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Frau Dr. Sylvia Gütz	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Paul Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Wolf, Geschäftsstelle nNGM /Uniklinik Köln						
Herr Prof. Dr. Jürgen Wolf	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Dr. Matthias Scheffler	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH

Datum	10. Mai 2022
Stellungnahme zu	Amivantamab/Rybrevant
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 19. April 2022 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Amivantamab (Rybrevant®) des pharmazeutischen Unternehmers Janssen-Cilag GmbH (Janssen) veröffentlicht. Janssen nimmt im Folgenden zu der veröffentlichten Nutzenbewertung Stellung.</p> <p>Janssen ist Zulassungsinhaber von Amivantamab (Rybrevant®), einem intravenös verabreichten monoklonalen bispezifischen Antikörper indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen (Exon-20-ins) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Die Zulassung für den Europäischen Wirtschaftsraum durch die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) für die zuvor genannte Indikation wurde auf Basis der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten der einarmigen Studie CHRYSALIS unter Berücksichtigung des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs und der Seltenheit der vorliegenden Indikation am 09. Dezember 2021 erteilt. Für die Nutzenbewertung wurde ein Vergleich der zulassungsbegründenden einarmigen Studie CHRYSALIS mit zwei deutschen versorgungsnahen Datenquellen (CRISP-Register und Forschungsplattform NGM) herangezogen, in denen Amivantamab einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zeigt (Hazard Ratio (HR) im naiven Vergleich 0,36 95%-KI [0,22; 0,58], medianes Überleben 22,77 vs. 12,35 Monate). Der Effekt von Amivantamab auf das Gesamtüberleben ist über alle durchgeführten Analysen konsistent und eindeutig der Intervention mit Amivantamab zuzuschreiben, wobei das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil im Vergleich zur zVT (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, oder Pemetrexed) keine Signale auf einen größeren Schaden durch die Therapie mit Amivantamab im Vergleich zur zVT erkennen lässt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Janssen bezieht insbesondere zu folgenden Aspekten der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung:</p> <p>1. Vollständigkeit der relevanten Confounder</p> <p>Das IQWiG stellt die Vollständigkeit der von Janssen identifizierten Confounder in Frage. Janssen adressiert die endpunktspezifische Identifikation, die verwendeten Suchzeiträume und die Aktualität der Informationsbeschaffung im Folgenden:</p> <p>1.1 Die durchgeführte endpunktspezifische Identifikation von Confoundern führt nicht zu Unvollständigkeit</p> <p>Es ist auf Grund der Exposition-Outcome-Beziehung von Confoundern notwendig, dass Confounding auf Endpunktebene betrachtet wird. Daher ist eine endpunktspezifische Identifikation sachgerecht. Etwaige fehlende Confounder konnten in dem Leitfadeninterview mit den medizinischen Experten ergänzt werden. Aus Sicht von Janssen wird hierdurch die benötigte Sensitivität bei der Identifikation von potenziellen Confoundern hergestellt.</p> <p>Der verwendete Suchzeitraum der Confounderanalyse ist für die Indikation sachgerecht</p> <p>Der Suchzeitraum der Confounderanalyse wurde auf den Zeitraum eingeschränkt, in welchem die Patientenpopulation im Rahmen der Regelversorgung eindeutig identifiziert werden kann (empfohlen wird die Testung auf EGFR-Mutationen in Deutschland seit der Veröffentlichung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom im Jahr 2018). Die Sicherstellung der Vollständigkeit der Suche erfolgte durch Leitfadeninterviews mit klinischen Experten, in welchen etwaige fehlende Confounder identifiziert und ergänzt werden konnten.</p> <p>Die Aktualität der Informationsbeschaffung zu den Confoundern ist gewährleistet</p> <p>Mit der Durchführung der systematischen Literaturrecherche (SLR) zur Identifizierung potenzieller Störgrößen im ersten Schritt war der Prozess der Confounderanalyse nicht</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und im Folgenden wird dazu im Detail ausgeführt.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abgeschlossen. Es wurde eine fokussierte Suche als Ergänzung zur Identifizierung der kausalen Zusammenhänge durchgeführt. Der daraus erstellte kausale Graph wurde nachfolgend extern validiert und, falls erforderlich, ergänzt. Janssen sieht daher keinen Anlass davon auszugehen, dass weitere Confounder, die im gesamten Prozess der Confounderanalyse nicht identifiziert worden sind, vorhanden sind. Insgesamt wird durch dieses prozessuale und strukturierte Vorgehen aus Sicht von Janssen die notwendige und sachgerechte Sensitivität bei der Identifikation von potenziellen und letztlich relevanten Confoundern sichergestellt.</p> <p>2. Sachgerechter Umgang mit fehlenden Daten in den Registerstudien</p> <p>Janssen erläutert im Folgenden, dass die fehlenden Daten in keinem relevanten Ausmaß die Adjustierung für relevante Confounder in Frage stellen. Janssen geht auch auf den sachgerechten Umgang mit fehlenden Daten in Registern ein:</p> <p>2.1 Identifizierung und Vollständigkeit der relevanten Confounder mit Hilfe des minimal ausreichenden Adjustierungssets</p> <p>Durch die Anwendung eines kausalen gerichteten azyklischen Graphen (DAG) ergibt sich aus den in der SLR zur Confounderanalyse identifizierten potenziellen Confoundern ein zu adjustierendes Minimalset an relevanten Confoundern. Janssen erläutert die nachgelagerte Bedeutung fehlender Daten für nicht im Adjustierungsset vorhandene Confounder und diskutiert, weshalb diese auch aus medizinischer Sicht in diesem Anwendungsgebiet nicht von unmittelbarer Relevanz sind. Ebenso geht Janssen auf die weiteren vom IQWiG genannten Confounder ein, die potenzielle Confounder sind, jedoch nicht im relevanten Adjustierungsset auf Basis des DAGs enthalten sind, und adressiert, inwiefern es sich bei diesen Variablen um potenziell einflussnehmende Störfaktoren handelt.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hierzu werden die vor Einreichung des Nutzendossiers erstellten Sensitivitätsanalysen zur Ermittlung des minimal ausreichenden Adjustierungssets umfangreich präsentiert. Die Analysen zeigen, dass das minimal ausreichende Adjustierungsset als robust einzustufen ist.</p> <p>2.2 Zusätzliche Analysen begegnen der Unsicherheit bezüglich fehlender Daten bei relevanten Confoundern</p> <p>Janssen liefert mit dieser Stellungnahme detaillierte Informationen zu dem Anteil an fehlenden Werten der Laborparameter zu den als relevant eingestuften Confounder Anämie, Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz. Zudem erklärt Janssen die aus den Ein- und Ausschlusskriterien resultierenden Definitionen der Normbereiche. Es werden Sensitivitätsanalysen eingereicht, in denen die Auswirkung der fehlenden Daten untersucht wird. Insgesamt zeigt sich in diesen zusätzlichen Analysen aus Sicht von Janssen, dass das Fehlen der Daten allenfalls zu einer Verzerrung zuungunsten von Amivantamab führt.</p> <p>3. Der Effekt im Gesamtüberleben ist auf Basis der durchgeführten Analysen als ausreichend groß einzuschätzen</p> <p>Der Effekt im Gesamtüberleben, der bereits im naiven Vergleich als sehr groß einzuschätzen ist (HR 0,36 [0,22; 0,58], $p > 0,0001$), ist aufgrund der durchgeführten Adjustierung (Propensity Score Matching [PSM]: HR 0,43; 95%-KI [0,25; 0,74]; $p = 0,002$; Multivariable Regression: HR 0,39; 95%-KI [0,22; 0,70]; $p = 0,0014$) und der Konsistenz über alle Sensitivitätsanalysen als ein auf die Intervention mit Amivantamab zurückzuführender Effekt einzuordnen.</p> <p>Das IQWiG schätzt den Effekt im Gesamtüberleben nicht groß genug ein, als dass er in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden könnte. Janssen führt aus, warum sowohl bei der Kohorte des CRISP-Registers als auch bei derjenigen der Forschungsplattform NGM grundsätzlich eine hohe Datenqualität vorliegt.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Janssen erläutert die Auswahl der herangezogenen Patientenpopulationen aus den Registern und diskutiert, inwiefern die Identifikation und Anwendung der relevanten Confounder mittels der durchgeführten Confounderanalyse sowie die Umsetzung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS auf die versorgungsnahen Daten (Restriktionsansatzes) eine potenzielle Unsicherheit reduzieren können. Der Effekt im Gesamtüberleben ist aufgrund der durchgeführten Adjustierung und der Konsistenz über alle Sensitivitätsanalysen als ein auf die Intervention mit Amivantamab zurückzuführender Effekt einzuordnen. Daher ist nicht davon auszugehen, dass dem Effekt ausschließlich eine systematische Verzerrung zu Grunde liegt.</p> <p>4. Informationen zur Sicherheit und Verträglichkeit für die Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG bezeichnet das Heranziehen von Daten zur Verträglichkeit der zVT aus anderen Anwendungsgebieten des NSCLC als nicht sachgerecht und gibt an, dass eine rein deskriptive Gegenüberstellung keine validen vergleichenden Aussagen zu Nebenwirkungen ermöglicht. Janssen reicht mit der Stellungnahme eine zusätzliche qualitative Analyse ein, welche die im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit stützt. Zudem liefert Janssen eine quantitative Analyse aus den versorgungsnahen Daten zum Vergleich der Gesamtraten, die zum Therapieabbruch führen, um mit weiteren belastbaren Informationen das Sicherheitsprofil von Amivantamab zu charakterisieren.</p> <p>4.1 Erweiterte Patientenpopulation des deskriptiven Vergleiches zur Sicherheit und Verträglichkeit aussagekräftig für die Zielpopulation</p> <p>Für die im Nutzendossier präsentierten, zum deskriptiven Vergleich zu Verträglichkeitsendpunkten eingeschlossenen 16 Studien (RCT), legt Janssen Informationen zur Vergleichbarkeit der Studienpopulationen („erweiterte Patientenpopulationen“) anhand von Ein- und Ausschlusskriterien sowie Baseline-Charakteristika vor. Die Übertragbarkeit der erweiterten Patientenpopulation auf die vorliegende Zielpopulation wurde bereits im Nutzendossier zu Amivantamab medizinisch begründet. Aus Sicht von Janssen erlauben die vorgelegten deskriptiven Daten eine Aussage zum Sicherheitsprofil von Amivantamab insofern,</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als dass ein potenzieller Schaden durch die Behandlung mit Amivantamab als unwahrscheinlich eingeschätzt werden kann. Daher können aus Sicht von Janssen die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit in der Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab im Vergleich zur zVT berücksichtigt werden.</p> <p>4.2 Versorgungsnahe Daten weisen auf ein nicht unterlegenes Sicherheitsprofil von Amivantamab hin</p> <p>Janssen reicht einen Vergleich zu Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen zwischen der Studie CHRYSALIS und der CRISP- und NGM-Kohorte ein, welcher keinen signifikanten Unterschied zwischen Amivantamab und der zVT zeigt. Die vorgelegten Analysen ermöglichen valide vergleichende Aussagen zur Sicherheit und Verträglichkeit von Amivantamab.</p> <p>Zusammenfassung zur Abwägung von Nutzen und Schaden in der Nutzenbewertung zu Amivantamab</p> <p>Der Effekt im Gesamtüberleben, der im naiven Vergleich bereits als sehr groß einzuschätzen ist (Hazard Ratio 0,36 [0,22; 0,58], $p > 0,0001$), ist über alle Sensitivitätsanalysen und Datenquellen hinweg eindeutig und konsistent.</p> <p>Sowohl die Identifikation von potenziellen Störgrößen als auch deren Prüfung auf Vollständigkeit, die Ermittlung und Validierung der Kausalzusammenhänge mittels des kausalen azyklischen Graphen und die Ableitung eines minimal ausreichenden Adjustierungssets wurden sachgerecht und sorgfältig durchgeführt. Die vorgelegten versorgungsnahen Daten sind sehr umfangreich und ausreichend, um eine aussagekräftige Confounder-Adjustierung vorzunehmen.</p> <p>Der Effekt im Gesamtüberleben ist aufgrund der durchgeführten Adjustierung (PSM: HR 0,43; 95%-KI [0,25; 0,74]; $p = 0,002$; Multivariable Regression: HR 0,39; 95%-KI [0,22; 0,70]; $p = 0,0014$) auf Basis der identifizierten relevanten Confounder durch die Behandlung mit Amivantamab und nicht allein durch systematische Verzerrung zu erklären.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorgelegten Daten zur Sicherheit- und Verträglichkeit im Vergleich zur zVT lassen nicht erkennen, dass ein größerer Schaden durch die Therapie mit Amivantamab im Vergleich zur zVT verbunden ist. Die Abwägung von Nutzen und Schaden ist damit in der Nutzenbewertung zu Amivantamab möglich.</p> <p>Aus den insgesamt vorgelegten Daten ergibt sich aus Sicht von Janssen daher ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Amivantamab.</p> <p>Des Weiteren wird Janssen auf die folgenden Inhalte eingehen:</p> <p>5. Der Studienpool ist vollständig</p> <p>Janssen erläutert, warum sowohl der verwendete Suchfilter als auch die verwendeten Kriterien der Informationsbeschaffung keinen nachteiligen Einfluss auf die Vollständigkeit des Studienpools haben.</p> <p>5.1 Informationsbeschaffung mit anderen Suchfiltern identifiziert keine zusätzliche Evidenz</p> <p>Um Register und Registerstudien im relevanten Anwendungsgebiet mit der zVT in bibliographischen Datenbanken zu identifizieren, werden Suchen mit den Suchblöcken für Population, Intervention und mit anerkannten Suchfiltern sowohl für Beobachtungsstudien als auch zusätzlich mit Freitext-Synonymen für Register, Registerstudien und Real World Daten durchgeführt. Die Ergebnisse des Screenings der erhaltenen Publikationen geben keinen Hinweis auf zusätzlich verfügbare Evidenz im deutschen Versorgungskontext.</p> <p>5.2 Janssen adressiert die Frage nach weiteren Registerstudien zum Vergleich mit der Studie CHRYSALIS</p> <p>Janssen geht auf die Anmerkung des IQWiG bezüglich weiterer Registerstudien ein und stellt zwei europäische Registerstudien dar, welche im Zuge der Evidenzgenerierung für HTA Prozesse</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in anderen europäischen Ländern von Janssen erstellt wurden und deren Ergebnisse als unterstützende Evidenz für das Gesamtüberleben betrachtet werden können.</p> <p>Ergänzende Daten zum Gesamtüberleben, Datenbasis Caterpillar</p> <p>Die Daten entstammen dem von Janssen initiierten Chart Review Projekt Caterpillar. Beim naiven Vergleich unter Einschluss der Patienten mit dokumentiertem ECOG Status von 0 oder 1 und den deutschen Zentren aus Caterpillar zeigt sich im Behandlungsarm (Amivantamab) im Vergleich zum Kontrollarm (Multikomparator Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) ein Hazard Ratio mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes von 0,23 [0,07; 0,55], p=0,0010. Für die Zentren unabhängig vom Land (EU) zeigt sich konsistent dazu ein HR von 0,25 [0,10; 0,55], p=0,0010.</p> <p>Ergänzende Daten zum Gesamtüberleben, Datenbasis gepoolter Vergleich europäischer Datenbanken</p> <p>Des Weiteren werden Daten vorgelegt, die aus denjenigen Datenbanken entstammen, mit denen Janssen im Zuge europäischer HTA Prozesse zusammengearbeitet hat. Es handelt sich hierbei um einen gepoolten Vergleich aus den Datenbanken von CRISP, NGM, ESME und PHE. Beim naiven Vergleich, unter Einschluss der Patienten mit dokumentiertem ECOG Status von 0 oder 1, zeigt sich im Behandlungsarm (Amivantamab) im Vergleich zum Kontrollarm (Multikomparator Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) ein Hazard Ratio mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes von 0,23 [0,07; 0,55], p=0,0010.</p> <p>6. Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapien ist adäquat</p> <p>Janssen reicht Informationen zur Dosierung der zVT in den Registern ein. Die zVT wurden entsprechend der Fachinformationen und Leitlinie gegeben und somit geht Janssen davon aus, dass die Umsetzung adäquat erfolgte.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Z. 16ff. S. 16, Z. 19ff.	<p>1. Vollständigkeit von relevanten Confoundern</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p>„Die Einschlusskriterien zur Identifizierung von Confoundern sind hinsichtlich der Endpunkte und des Publikationsjahrs nicht sachgerecht und führen möglicherweise zu einer Unvollständigkeit der relevanten Confounder.“</p> <p>„Das Vorgehen des pU zur Informationsbeschaffung von Confoundern ist nicht sachgerecht. Die Suche des pU ist insbesondere mit einem zusätzlichen Suchblock zu Endpunkten (Suchbegriffe zu Überleben und Lebensqualität) möglicherweise nicht sensitiv genug. Dies gilt auch für die Einschränkung auf den Publikationszeitraum von 2015 bis 2020 für Beobachtungsstudien bzw. 2019 bis 2020 für klinische Leitlinien und systematische Reviews für das Einschlusskriterium Publikationsjahr [43], welche vom pU nicht begründet wird. Zusätzlich ist die Informationsbeschaffung bereits am 31.08.2020 erfolgt [43] und berücksichtigt daher nicht den aktuellsten Zeitraum vor Einreichung des Dossiers. Dies führt möglicherweise zu einer Unvollständigkeit der relevanten Confounder.“</p> <p>Anmerkung Janssen</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die durchgeführte endpunktspezifische Identifikation von Confoundern führt nicht zu Unvollständigkeit</p> <p>Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde entsprechend den Empfehlungen des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ des IQWiG aus dem Jahr 2020 eine Confounderanalyse zur Identifizierung von relevanten Confoundern durchgeführt. Diese beinhaltete eine systematische Identifikation potenzieller Confounder mittels wissenschaftlicher Literatur sowie unter Einbindung von Fachexperten.</p> <p>Formal ist ein Confounder eine Störgröße, die sowohl mit der Exposition als auch mit dem Zielkriterium (Endpunkt) einer Studie assoziiert ist (1). Die formale Definition zeigt, dass Aspekte des Outcomes/Endpunktes in der Definition von Confounding enthalten ist, Confounding also auf Endpunktebene betrachtet werden sollte. Dies impliziert, dass eine endpunktspezifische Identifikation sachgerecht ist. Da es sich beim Endpunkt Gesamtüberleben um einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt in onkologischen Studien handelt, welcher vor allem im Rahmen klinischer Studien aber auch im Zuge versorgungsnaher Daten aufgrund seiner Operationalisierung eine eindeutige und objektive Validität aufweist und keiner subjektiven Interpretation unterliegt, wurde u.a. eine endpunktspezifische Selektion zum Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Etwaige fehlende Confounder konnten in dem Leitfadeninterview der Expertenvalidierung im zweiten Schritt nach der Identifizierung der Störgrößen durch die systematische Literaturrecherche (SLR) ergänzt werden.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der verwendete Suchzeitraum der Confounderanalyse ist für die Indikation sachgerecht</p> <p>Die Confounderanalyse startete mit der SLR am 31.08.2020 noch vor Zugang zu den RWE-Kohorten des CRISP-Registers als auch der Forschungsplattform NGM, um frühzeitig in der Studienplanung der Registerstudien eine Spezifikation potenzieller Confounder vor der Datenerhebung zur Verfügung zu haben. Die SLR zur Identifizierung von Confoundern wurde im ersten Schritt für die verschiedenen Publikations- bzw. Studientypen in separaten Suchblöcken durchgeführt. Für Beobachtungsstudien wurde eine Selektion des Zeitraums von 2018 bis 2020 vorgenommen. Im Prozess des Screenings erwies sich ein Zeitraum von 2018 bis 2020 für publizierte Confounder als zielführend und sachgerecht, um als Basis für die Validierungsinterviews mit den Experten zu dienen, was wie folgt zu begründen ist:</p> <p>Die aktuelle Therapielandschaft des Lungenkarzinoms wurde vor allem durch die weitreichende Implementierung der Next Generation Sequencing Testung (NGS) beeinflusst, welche in einer gestiegenen Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Detektion von seltenen Tumoralterationen resultierte (2, 3). NGS hat insbesondere für Patienten mit einer EGFR Exon-20-ins dazu beigetragen, ihre spezifische Mutation valide ausfindig zu machen, was durch konventionelle Testmethoden wie PCR (Polymerase Chain Reaction, Polymerasekettenreaktion) und Sanger-Sequenzierung nicht im ausreichenden Maß möglich war. Die Anwendung der NGS Testung in der klinischen Praxis erfolgte routinemäßig jedoch erst im Verlauf der 2020er Jahre, als zunehmend therapeutische Optionen zur Verfügung standen (3). In der S3 Leitlinie Lungenkarzinom aus dem Jahr 2010 lässt sich keine explizite Empfehlung zur Diagnostik von molekularen Zielstrukturen finden (4). Demgegenüber definiert die aktuelle S3 Leitlinie zum</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lungenkarzinom aus dem Jahr 2018, dass bei nicht kurativ behandelbaren nicht-plattenepithelialen NSCLC molekularpathologische Untersuchungen eingeleitet werden sollen (6.57. EK) (5). Eine Confounderanalyse zur spezifischen Identifikation von Patienten mit einer NSCLC EGFR inklusive Exon-20-ins erscheint erst dann bedeutungsvoll, wenn die relevante Population technisch valide definierbar ist. Auf Grundlage dieser Überlegungen erfolgte die Auswahl des Beobachtungszeitraumes ab 2018 für die Beobachtungsstudien im Rahmen der durchgeführten SLR.</p> <p>Die Suche nach Leitlinien, systematischen Reviews und Metaanalysen wird durch die Aktualität begründet und spiegelt den Stand der medizinischen Kenntnis wider. Da systematische Reviews und Leitlinien Evidenz kumulativ aufbereiten, ist darin auch relevante Evidenz enthalten, die zuvor generiert wurde. Für die Identifikation von potenziellen Confoundern sind Angaben zum Zusammenhang eines potenziellen Confounders mit einem oder mehreren Outcomes notwendig (1). Hierfür sind primär Beobachtungsstudien eine wichtige Informationsquelle.</p> <p>Etwaige fehlende Confounder konnten in dem Leitfadeninterview mit den medizinischen Experten ergänzt werden. Aus Sicht von Janssen wird hierdurch die benötigte Sensitivität bei der Identifikation von potenziellen Confoundern hergestellt.</p> <p>Die Aktualität der Informationsbeschaffung zu den Confoundern ist gewährleistet</p> <p>Laut den Anforderungen im Rapid Report ist eine Präspezifizierung und systematische Identifizierung aller relevanten Störgrößen bei der Datenerhebung (z. B. auf Basis wissenschaftlicher Literatur und Einbindung von Fachexperten) wichtig. Um die kausale Konstellation der Störgrößen zu identifizieren, wird auf die Notwendigkeit der</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darstellung von kausalen Zusammenhängen zwischen den potenziellen Störgrößen hingewiesen. Es wird vorgeschlagen, ein kausales Modell, z. B. mithilfe kausaler Graphen, zu beschreiben und die Annahmen darzustellen (6). Dieses Vorgehen zur Identifikation relevanter Confounder hat Janssen im Laufe des Jahres 2021 umgesetzt.</p> <p>Der Prozess der Confounderanalyse startete im ersten Schritt mit der im Nutzendossier zu Amivantamab beschriebenen SLR und der Identifizierung der darin enthaltenen potenziellen Störgrößen. Diese wurden anschließend in Leitfadeninterviews von Experten validiert. Dazu wurden in standardisierten Einzelinterviews fünf deutsche klinische Experten im Februar 2021 zur Validität der Ergebnisse der SLR befragt. Ein entsprechender Interviewleitfaden wurde hierfür im Vorfeld erarbeitet und wurde auch mit dem Nutzendossier eingereicht. Die Interviews ermöglichten den Experten auch, in Form von offenen Fragen zusätzliche Störgrößen zu benennen, die aus der Sicht der Experten bisher nicht im Rahmen der SLR identifiziert wurden. Durch die Expertenvalidierung wurden acht zusätzliche, potenzielle Störgrößen benannt und evaluiert, jedoch zeigte sich innerhalb der Interviews, dass diese Variablen nur eine geringe Relevanz aufweisen. Für die weitere Darstellung der kausalen Zusammenhänge wurden diese Störgrößen aufgrund ihrer im Ranking der Expertenvalidierung als gering bewerteten Effektstärke auf das Gesamtüberleben nicht einbezogen, sodass davon ausgegangen werden kann, dass bereits alle wichtigen potenziellen Confounder in der SLR identifiziert wurden. Nach der Identifikation potenzieller Confounder durch die SLR und die Experteninterviews wurden in einem weiteren Schritt die für die Adjustierung relevanten Confounder mittels eines azyklischen, gerichteten Graphen (Directed acyclic graphs, DAG) bestimmt. Dazu wurde eine fokussierte Literaturrecherche im Sinne des IQWiG Methodenpapiers ((7), Abschnitt 8.2) zur Identifizierung der kausalen</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenhänge der identifizierten potenziellen Confounder im Mai 2021 durchgeführt. Diese fokussierte Suche wurde breiter als die ursprüngliche Suche bis zum Einschlussjahr 2010 gefasst, um auch seltene potenzielle Zusammenhänge zu identifizieren. Da sich Störgrößen gegenseitig beeinflussen können, bedeutet die Identifikation einer Störgröße nicht automatisch, dass für diese in einer Analyse kontrolliert werden muss (8, 9). Der kausale Graph wurde von einem weiteren Experten in Bezug auf die Vollständigkeit der identifizierten Confounder und der kausalen Zusammenhänge validiert. Insgesamt wird durch dieses prozessuale und strukturierte Vorgehen aus Sicht von Janssen die notwendige sachgerechte Sensitivität bei der Identifikation von potenziellen und letztlich relevanten Confoundern sichergestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung zu Punkt 1:</p> <p>Die durchgeführte SLR in Kombination mit den standardisierten Leitfadeninterviews der fünf deutschen Experten, die fokussierte Recherche und nachfolgende Analyse von kausalen Zusammenhängen mittels DAGs stellen aus Sicht von Janssen die notwendige, sachgerechte Sensitivität bei der Identifikation von potenziellen und letztlich relevanten Confoundern sicher. Es ist daher davon auszugehen, dass alle für die Reduzierung einer systematischen Verzerrung relevanten Confounder identifiziert wurden. Dies sollte bei der Beurteilung und Interpretation des Effektes von Amivantamab insbesondere auf das Gesamtüberleben berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 5 Z. 16ff.</p> <p>S. 16 Z. 36ff.</p>	<p>Sachgerechter Umgang mit fehlenden Daten in den Registerstudien</p> <p>2.1. Identifizierung und Vollständigkeit der relevanten Confounder mit Hilfe des minimal ausreichenden Adjustierungssets</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p>„In den Registern fehlen Daten zur Ausprägung von Patientencharakteristika, die vom pU für die Selektion der Patientenpopulation in den Registerstudien verwendet und teilweise auch als relevante Confounder identifiziert wurden. Der Umgang des pU mit fehlenden Daten in den Registerstudien, der u. a. Auswirkungen auf die Bildung der ausgewerteten Patientenpopulationen sowie auf die Adjustierung für Störgrößen (Confounder) hat, ist nicht sachgerecht.“</p> <p>„Zu den Confoundern ECOG-Status und BMI fehlen in den Registern Daten in relevantem Ausmaß. Zu anderen Confoundern wie z. B. Anämie, EGFR-Ko-Mutation TP53, Re-Biopsie, Prognostischer Score oder Leber- und Niereninsuffizienz macht der pU in seinem Dossier keine Angaben, sodass der Anteil von Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten unklar bleibt. Die vom pU als relevant identifizierten Confounder liegen somit im vorliegenden Datensatz nicht vollständig vor.“</p> <p>Anmerkung Janssen</p> <p>Zur analytischen Kontrolle von potenziellen Störgrößen und zur Ableitung möglicher Analysestrategien können mit Hilfe der DAG bedeutsame abhängige und unabhängige Störgrößen identifiziert werden (10). Kausale Beziehungen zwischen Ko- und</p>	<p>Zu 2.1. Aus „Identifizierung und Vollständigkeit der Confounder“</p> <p>Die Einschlusskriterien zur Identifizierung von Confoundern sind hinsichtlich der Endpunkte und des Publikationsjahrs nicht sachgerecht und führen möglicherweise zu einer Unvollständigkeit der relevanten Confounder. Zudem liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer als relevant identifizierten Confounder im vorliegenden Datensatz nicht vollständig vor.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analysevariablen können dann entsprechend der dahinterliegenden Theorie einfach und transparent visualisiert werden (11, 12). Ausgehend von einer umsetzbaren Abgrenzung und dem Verständnis zu einzelnen Störgrößen auf die Exposition-Outcome-Beziehung (13) kann somit ein minimal ausreichendes Adjustierungsset berechnet werden (11). Ein Adjustierungsset ist eine Liste von Variablen, die so zusammengestellt ist, dass die Adjustierung die Verzerrung bei der Schätzung des kausalen Effekts der Exposition auf das Outcome minimiert. In einem minimalen Adjustierungsset sind daher nicht alle möglichen Variablen des Graphen enthalten, sondern nur diejenigen, die tatsächlich den kausalen Effekt verzerren, d.h. nicht jeder identifizierte potenzielle Confounder ist auch relevant für eine Adjustierung in einem statistischen Modell. Eine Hinzunahme weiterer Variablen zur Adjustierung würde ggf. die Effektschätzung sogar weiter verzerren und die Genauigkeit des statistischen Modells verringern, sodass nur die identifizierten Variablen im minimal ausreichenden Set eine optimale Konstellation darstellen (11).</p> <p>Nach Abschluss der SLR wurde den potenziellen Störgrößen in Leitfadeninterviews eine Rangfolge zugeordnet, in deren Berechnung die Sicherheit, Stärke und Relevanz der bewerteten Variablen einging. Unter Berücksichtigung der Rangfolge der Variablen umfasste die endgültige Liste der potenziellen Confounder für das Gesamtüberleben die folgenden Variablen (von der größten bis zur geringsten Relevanz): ECOG-Status, Anzahl der Behandlungslinien, Anzahl der vorhandenen Metastasen insgesamt unabhängig der Lokalisation, Gehirnetastasen im speziellen, Alter, Asiatische Abstammung, BMI, die EGFR Ko-Mutation TP53, Anämie, Rauchen, Krankheitsstadium, Geschlecht, Re-Biopsie, der PD-L1-Status, Prognostischer Score, Leber- und Niereninsuffizienz (14). Zur Identifikation von kausalen Zusammenhängen wurde eine fokussierte Literaturrecherche (LR) durchgeführt. Ausgehend davon wurde eine öffentliche und in</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Publikationen dokumentierte Software verwendet (DAGitty, http://www.dagitty.net/dags.html) um einen DAG zu erstellen und minimal ausreichende Adjustierungssets zu isolieren.</p> <p>Für die Erstellung des kausalen gerichteten azyklischen Graphen für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden diese 17 oben genannten identifizierten potenziellen Störgrößen verwendet, um die Verzerrung der medikamentösen Behandlung als Exposition und dem Gesamtüberleben als Outcome zu minimieren. Es wurden, basierend auf der SLR und einer fokussierten LR, insgesamt 171 mögliche kausale Zusammenhänge untersucht. Die aufgrund von seltenen kausalen Zusammenhängen getroffenen Annahmen wurden zusätzlich mit Sensitivitätsanalysen untersucht.</p> <p>Die 17 identifizierten potenziellen Störgrößen und deren kausale Beziehungen zueinander sowie deren Auswirkungen auf die Exposition-Outcome-Beziehung sind in Abbildung 1 visualisiert.</p>	

Stellungnehmer:

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

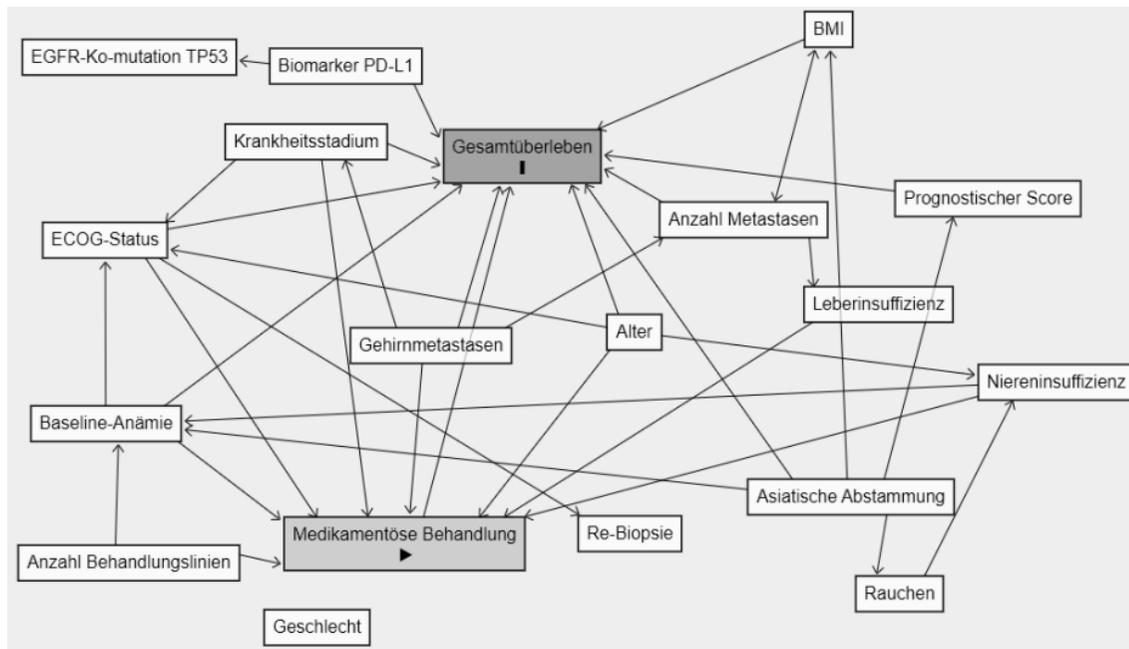


Abbildung 1: Darstellung des gerichteten azyklischen Graphen (Gesamtüberleben)

In der Zusammenschau der DAG Analyse und der durchgeführten Sensitivitätsanalysen ergeben sich durch die Berechnung in DAGitty vier minimal ausreichende Adjustierungssets für den Endpunkt Gesamtüberleben, die in Tabelle 1 dargestellt sind. Sie stellen die relevanten Confounder für die Durchführung von adjustierten Analysen

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>dar, wobei jedes einzelne dieser Sets für sich allein genommen in der Lage ist, systematische Verzerrung zu minimieren.</p> <p>Tabelle 1: Minimal ausreichende Adjustierungssets (Gesamtüberleben)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="264 651 315 699">Nr.</th> <th data-bbox="315 651 1413 699">Minimal ausreichende Adjustierungssets: Gesamtüberleben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="264 715 315 786">1</td> <td data-bbox="315 715 1413 786">Alter, Anzahl Metastasen, Anzahl Behandlungslinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmastasen, Krankheitsstadium, Niereninsuffizienz</td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 802 315 874">2</td> <td data-bbox="315 802 1413 874">Alter, Anzahl Metastasen, Asiatische Abstammung, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmastasen, Krankheitsstadium</td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 890 315 962">3</td> <td data-bbox="315 890 1413 962">Alter, Anzahl Behandlungslinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmastasen, Krankheitsstadium, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz</td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 978 315 1050">4</td> <td data-bbox="315 978 1413 1050">Alter, Asiatische Abstammung, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmastasen, Krankheitsstadium, Leberinsuffizienz</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abkürzung: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group</p> <p>Die vom IQWiG in der Nutzenbewertung zu Amivantamab benannten potenziellen Störgrößen BMI, EGFR Ko-Mutation TP53, Re-Biopsie und prognostischer Score finden sich in keinem der minimal ausreichenden Adjustierungssets, die im Rahmen der prozessualen Vorgehensweise des kausalen Graphen identifiziert wurden. Im Gesamtkomplex des kausalen Graphen verzerren diese Variablen nicht den kausalen Effekt und sind daher auch nicht relevant für eine Adjustierung in einem statistischen Modell. In der Expertenvalidierung wurden diese potenziellen Confounder insgesamt von geringerer medizinischer Bedeutung eingeschätzt im Vergleich zu den relevanten</p>	Nr.	Minimal ausreichende Adjustierungssets: Gesamtüberleben	1	Alter, Anzahl Metastasen, Anzahl Behandlungslinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmastasen, Krankheitsstadium, Niereninsuffizienz	2	Alter, Anzahl Metastasen, Asiatische Abstammung, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmastasen, Krankheitsstadium	3	Alter, Anzahl Behandlungslinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmastasen, Krankheitsstadium, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz	4	Alter, Asiatische Abstammung, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmastasen, Krankheitsstadium, Leberinsuffizienz	
Nr.	Minimal ausreichende Adjustierungssets: Gesamtüberleben											
1	Alter, Anzahl Metastasen, Anzahl Behandlungslinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmastasen, Krankheitsstadium, Niereninsuffizienz											
2	Alter, Anzahl Metastasen, Asiatische Abstammung, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmastasen, Krankheitsstadium											
3	Alter, Anzahl Behandlungslinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmastasen, Krankheitsstadium, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz											
4	Alter, Asiatische Abstammung, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmastasen, Krankheitsstadium, Leberinsuffizienz											

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Confoundern in den oben aufgeführten Adjustierungssets (14). Der Prognostische Score wurde dabei von den medizinischen Experten mit dem ECOG-Status gleichgesetzt, wobei der ECOG von höherer Wichtigkeit in den Interviews benannt wurde. Die EGFR-Ko-Mutation TP53 zeigte im kausalen Graphen keinen direkten Zusammenhang zum Gesamtüberleben, sie wird lediglich vom Biomarker PD-L1 beeinflusst, welcher wiederum das Gesamtüberleben beeinflusst.</p> <p>Nachfolgend werden die bereits für das Nutzendossier von Amivantamab im Rahmen der Confounderanalyse erstellten Sensitivitätsanalysen vorgestellt, um die Robustheit und Konsistenz der minimal ausreichenden Adjustierungssets zu prüfen. Auch in diesen Analysen (Modellierung F in Tabelle 15) zeigt sich, dass das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein der kausalen Beziehung zwischen dem potenziellen Confounder PD-L1 und dem Gesamtüberleben keine Auswirkung auf die Wahl des Adjustierungssets und der daraus folgenden relevanten Confounder hat. Für den potenziellen Confounder Re-Biopsie zeigte sich im kausalen Graphen ebenso kein direkter Zusammenhang zum Gesamtüberleben. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse (Modellierung J in Tabelle 15) konnte zudem bestätigt werden, dass auch das Vorhandensein eines direkten Effekts keinen Einfluss auf die Auswahl der relevanten zu adjustierenden Confounder hat.</p> <p>Die Auswahl des finalen Adjustierungssets (Set Nr. 3 in obenstehender Tabelle) ist durch die mittels DAGitty identifizierten, minimal ausreichenden Adjustierungssets für die vorliegende Fragestellung begründet. Für alle relevanten Variablen aus diesem Adjustierungsset wurde in den Analysen adjustiert bzw. kontrolliert, um einen möglichst minimal verzerrten Effektschätzer für den Endpunkt Gesamtüberleben zu erhalten, wobei drei relevante Confounder (Alter, Anzahl vorheriger Therapielinien und</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gehirnmetastasen) explizit im statistischen Modell berücksichtigt wurden. Die restlichen Variablen (Anämie, ECOG-Status, Krankheitsstadium sowie Leber- und Niereninsuffizienz) wurden über die Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS kontrolliert (Restriktionsansatz). Durch die Restriktion der relevanten Confounder Anämie, ECOG-Status, Krankheitsstadium sowie Leber- und Niereninsuffizienz auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS wird erreicht, dass Patienten für diese Variablen homogene Charakteristika aufweisen. Eine Restriktion von möglichen Störgrößen wird ebenfalls als adäquate Kontrolle von Confoundern angesehen (12).</p> <p>Sensitivitätsanalysen zur Identifikation des relevanten Adjustierungssets</p> <p>Da die kausalen Zusammenhänge auf den in der Literatur identifizierten Erkenntnissen sowie der Annahmen der Kausalbeziehungen des DAG untereinander beruhen, können ggf. fehlende Informationen zu Zusammenhängen die Ergebnisse des minimal ausreichenden Adjustierungssets beeinflussen. Um die Auswirkungen der Annahmen zu überprüfen, wurden vor der Entscheidung, welches Adjustierungsset im vorliegenden Nutzendossier verwendet werden soll, Sensitivitätsanalysen zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse und unterschiedlichen Annahmen durchgeführt. Bei fünf der identifizierten Variablen konnte keine geeignete Literatur hinsichtlich möglicher kausaler Zusammenhänge zwischen den potenziellen Confoundern identifiziert werden. Für diese fünf Zusammenhänge wurde im kausalen Graph keine kausale Verbindung dargestellt. In den Sensitivitätsanalysen wurde ein kausaler Zusammenhang (Pfeil) für diese hinzugefügt und überprüft, inwieweit sich die durch DAGitty identifizierten</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Adjustierungssets in den Modellierungen von den Ergebnissen der finalen minimal ausreichenden Adjustierungssets in Tabelle 1 unterscheiden.</p> <p>In Tabelle 2 befindet sich eine Übersicht mit den durchgeführten Modellierungen A bis E der fehlenden Zusammenhänge. Die Ergebnisse der Sets sind in Tabelle 15 dargestellt. Dabei wird die Nummerierung der identifizierten finalen Adjustierungssets aus Tabelle 1 beibehalten, sodass die Gemeinsamkeiten und Unterschiede erkennbar sind.</p> <p>Tabelle 2: Sensitivitätsanalysen der fehlenden Zusammenhänge</p> <table border="1" data-bbox="264 807 1413 1118"> <thead> <tr> <th>Nr.</th> <th>Störgröße 1</th> <th>Neue Annahme</th> <th>Störgröße 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Re-Biopsie</td> <td>Zusammenhang</td> <td>Anämie</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>EGFR-Ko-Mutation TP53</td> <td>Zusammenhang</td> <td>Niereninsuffizienz</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Re-Biopsie</td> <td>Zusammenhang</td> <td>Prognostischer Score</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>EGFR-Ko-Mutation TP53</td> <td>Zusammenhang</td> <td>Anämie</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>BMI</td> <td>Zusammenhang</td> <td>Re-Biopsie</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abkürzung: BMI: Body-Mass-Index; TP53: Tumor Protein p53</p> <p>Die Ergebnisse der Modellierung (A-E) mit den jeweils mit Hilfe von DAGitty identifizierten Confoundern sind im Anhang 2.1 (Tabelle 15) dargestellt. Im Vergleich zu den Variablen, die für die finalen minimal ausreichenden Adjustierungsset aus Tabelle 1 erkannt wurden, wird in den Ergebnissen der Modellierungen der Sensitivitätsanalysen deutlich, dass das Set Nr. 3 in allen möglichen Modellierungen A-E als ein minimal ausreichendes Set durch DAGitty identifiziert wurde. Dabei stimmen die Ergebnisse der</p>	Nr.	Störgröße 1	Neue Annahme	Störgröße 2	A	Re-Biopsie	Zusammenhang	Anämie	B	EGFR-Ko-Mutation TP53	Zusammenhang	Niereninsuffizienz	C	Re-Biopsie	Zusammenhang	Prognostischer Score	D	EGFR-Ko-Mutation TP53	Zusammenhang	Anämie	E	BMI	Zusammenhang	Re-Biopsie	
Nr.	Störgröße 1	Neue Annahme	Störgröße 2																							
A	Re-Biopsie	Zusammenhang	Anämie																							
B	EGFR-Ko-Mutation TP53	Zusammenhang	Niereninsuffizienz																							
C	Re-Biopsie	Zusammenhang	Prognostischer Score																							
D	EGFR-Ko-Mutation TP53	Zusammenhang	Anämie																							
E	BMI	Zusammenhang	Re-Biopsie																							

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>								
	<p>Modellierungen A, C und E in Bezug auf die zu adjustierenden Variablen vollkommen überein. Dadurch wird unter anderem deutlich, dass die Re-Biopsie keinen Einfluss auf die ausgewählten relevanten Confounder im Set Nr. 3 hat. Insgesamt zeigte sich für das Adjustierungssets 3 in den Modellierungen A bis E eine hohe Übereinstimmung und Homogenität. Das bedeutet, dass die fehlenden Zusammenhänge auf das Set Nr. 3 der finalen minimal ausreichenden Adjustierungssets in Tabelle 1 keinen Einfluss nehmen und dieses Set besonders robust gegenüber Veränderungen im kausalen Graphen sind.</p> <p>In Tabelle 3 sind fünf ebenfalls durchgeführte Modellierungen als Sensitivitätsanalysen abgebildet, um deren Auswirkung auf das Gesamtüberleben zu prüfen. Bei diesen wurde bereits für die Analysen im Rahmen der Nutzenbewertung untersucht, welchen Einfluss die Variablen Biomarker PD-L1, Alter, ECOG-Status, Rauchen und Re-Biopsie auf das Gesamtüberleben haben. Für die Modellierungen F, G und H war im finalen Graph in Abbildung 1 eine kausale Verbindung angenommen worden, bei der anschließend überprüft wurde, ob der Wegfall des Zusammenhanges Auswirkungen auf Ergebnisse der finalen Adjustierungssets aus Tabelle 1 hat. Bei den Modellierungen I und J hingegen wurde keine kausale Verbindung im oben dargestellten kausalen Graphen abgebildet, sodass dort in den Modellierungen ein Zusammenhang dargestellt und dessen Auswirkungen auf die zu adjustierenden Confounder geprüft wurde. Die Ergebnisse der Modellierungen sind in Anhang 2.1 in Tabelle 16 aufgeführt.</p> <p>Tabelle 3: Sensitivitätsanalysen für das Outcome Gesamtüberleben</p> <table border="1" data-bbox="264 1265 1417 1374"> <thead> <tr> <th>Nr.</th> <th>Störgröße 1</th> <th>Neue Annahme</th> <th>Störgröße 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>F</td> <td>Biomarker PD-L1</td> <td>Kein Zusammenhang</td> <td>Gesamtüberleben</td> </tr> </tbody> </table>	Nr.	Störgröße 1	Neue Annahme	Störgröße 2	F	Biomarker PD-L1	Kein Zusammenhang	Gesamtüberleben	
Nr.	Störgröße 1	Neue Annahme	Störgröße 2							
F	Biomarker PD-L1	Kein Zusammenhang	Gesamtüberleben							

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<table border="0"> <tr> <td style="padding-right: 20px;">G</td> <td style="padding-right: 20px;">Alter</td> <td style="padding-right: 20px;">Kein Zusammenhang</td> <td>Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>ECOG-Status</td> <td>Kein Zusammenhang</td> <td>Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>Rauchen</td> <td>Zusammenhang</td> <td>Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>J</td> <td>Re-Biopsie</td> <td>Zusammenhang</td> <td>Gesamtüberleben</td> </tr> </table> <p>Abkürzung: PD-L1: Programmed Cell Death Ligand-1</p> <p>Die identifizierten Variablen in den Modellierungen F (Biomarker PD-L1 x Gesamtüberleben), G (Alter x Gesamtüberleben) und J (Re-Biopsie→Gesamtüberleben) stimmten mit den finalen minimal ausreichenden Adjustierungssets aus Tabelle 1 überein. Die Variablen Biomarker PD-L1, Alter und Re-Biopsie haben somit in den Modellierungen keinen Einfluss auf die Wahl der Variablen für die finale Adjustierung. Dadurch bestätigt sich wiederum die hohe Robustheit von Set Nr. 3 in allen Modellierungen.</p> <p>Nach der Überprüfung aller Unsicherheiten stellt sich somit heraus, dass in allen durchgeführten 15 Modellierungen die Variablenkombination aus Set Nr. 3 in DAGitty als ein mögliches minimal ausreichendes Adjustierungsset erkannt wurde. Im Vergleich aller Ergebnisse der Tabelle 15 und Tabelle 16, zeigte Set Nr. 3 eine größtmögliche Robustheit in allen Modellierung bis auf Modellierung H, die zeigt, dass der ECOG-Status als relevanter Confounder das Gesamtüberleben und die Wahl des Adjustierungssets im kausalen Graphen beeinflusst. Daraus ergibt sich, dass die Veränderungen der Störgrößen Biomarker PD-L1, Alter, Rauchen und Re-Biopsie keinen Einfluss auf die Auswahl der identifizierten Variablen hatten, die in Set Nr. 3 erkannt wurden.</p>	G	Alter	Kein Zusammenhang	Gesamtüberleben	H	ECOG-Status	Kein Zusammenhang	Gesamtüberleben	I	Rauchen	Zusammenhang	Gesamtüberleben	J	Re-Biopsie	Zusammenhang	Gesamtüberleben	
G	Alter	Kein Zusammenhang	Gesamtüberleben															
H	ECOG-Status	Kein Zusammenhang	Gesamtüberleben															
I	Rauchen	Zusammenhang	Gesamtüberleben															
J	Re-Biopsie	Zusammenhang	Gesamtüberleben															

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Z. 16ff. S. 17, Z. 18ff.	<p>Insgesamt zeigen die durchgeführten Sensitivitätsanalysen damit, dass sich das minimal ausreichende Adjustierungssset bestehend aus Alter, Anzahl Therapielinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Krankheitsstadium als robust gegenüber den verschiedenen Annahmen in den Sensitivitätsanalysen erweist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung zu Punkt 2.1:</p> <p>Die Ableitung der minimal ausreichenden Adjustierungsssets erfolgt auf Grundlage einer fundierten Theorie für die Analyse von DAG. Von systematischen Verzerrungen durch die vom IQWiG benannten potenziellen Confounder BMI, EGFR-Ko-Mutation TP53, Re-Biopsie und Prognostischer Score ist nicht auszugehen, da die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen, dass hier kein zu adjustierender Einfluss auf die Expositions-Outcome-Beziehung besteht.</p> <p>Durch die Anwendung des Restriktionsansatzes, d.h. die Anwendung der CHRYSALIS Ein- und Ausschlusskriterien auf die versorgungsnahen Kohorten, wird für die Confounder Anämie, ECOG-Status, Krankheitsstadium sowie Leber- und Niereninsuffizienz aus Set Nr. 3 kontrolliert, da die Patienten für diese Variablen bereits homogene Merkmale aufweisen. Es verbleiben für die explizite Adjustierung im statistischen Modell die relevanten Confounder Alter, Anzahl an Behandlungslinien und Gehirnetastasen.</p> <p>Insgesamt wird in der Analyse damit für alle identifizierten relevanten Confounder adjustiert. Aus Sicht von Janssen ist dieses methodische Vorgehen sachgerecht und sollte bei der Interpretation des Effektes von Amivantamab auf das Gesamtüberleben Berücksichtigung finden.</p>	<p>Zu 2.2</p> <p><i>Aus „Selektion der Patientenpopulationen und Umgang mit fehlenden Daten“</i></p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17, Z. 29ff.	<p>2.2 Zusätzliche Analysen begegnen der Unsicherheit bezüglich fehlender Daten bei relevanten Confoundern</p> <p>IQWiG Bewertung</p> <p>„In den Registern fehlen Daten zur Ausprägung von Patientencharakteristika, die vom pU für die Selektion der Patientenpopulation in den Registerstudien verwendet und teilweise auch als relevante Confounder identifiziert wurden. Der Umgang des pU mit fehlenden Daten in den Registerstudien, der u. a. Auswirkungen auf die Bildung der ausgewerteten Patientenpopulationen sowie auf die Adjustierung für Störgrößen (Confounder) hat, ist nicht sachgerecht.</p> <p>[...]</p> <p>„Eine Selektion der Patientenpopulationen auf Basis einer Annahme von Normwerten ist nicht adäquat. Es bleibt zum einen unklar, wie der pU Werte im Normbereich definiert. Zum anderen gibt der pU nicht detailliert an, zu welchen Kriterien und in welchem Ausmaß Daten in den Registern fehlen. Insgesamt ist daher weitgehend unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in den Registerstudien die angewendeten Ein- bzw. Ausschlusskriterien rein auf Basis der Annahme von Normwerten erfüllten und daraufhin in die vom pU vorgelegten Analysen eingeschlossen wurden.</p> <p>[...]</p>	<p>In den Registern fehlen Daten zur Ausprägung von Patientencharakteristika, die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Selektion der Patientenpopulation in den Registerstudien verwendet und teilweise auch als relevante Confounder identifiziert wurden. Sofern Angaben zu diesen Kriterien in den Registern fehlen, nimmt der pharmazeutische Unternehmer Werte im Normbereich an und schließt diese Patientinnen und Patienten in seine Auswertungen ein. Eine Selektion der Patientenpopulationen auf Basis einer Annahme von Normwerten ist nicht adäquat, da weitgehend unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten in den Registerstudien die angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien rein auf Basis der Annahme von Normwerten erfüllen und daher in die vorgelegten Analysen eingeschlossen wurden. Zudem kann aufgrund fehlender Angaben nicht beurteilt werden, inwieweit die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe entsprechend der Fachinformation und Leitlinien verabreicht wurden.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In diesen Sensitivitätsanalysen bleibt jedoch zum einen ebenfalls unklar, in welchem Ausmaß Patientinnen und Patienten rein auf Basis der Annahme von Normwerten in weiteren Ein- bzw. Ausschlusskriterien in die Auswertungen eingingen. Zum anderen sind diese Sensitivitätsanalysen unvollständig berichtet (u. a. fehlende Angaben zur Überlappung der Propensity Scores der verglichenen Patientenpopulationen.“</p> <p>Anmerkung Janssen</p> <p>Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, sind die versorgungsnahen Kohorten auf Grund der Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS für einen Teil der relevanten Confounder restringiert (Restriktionsansatz) und es muss daher für diese relevanten Confounder nicht explizit im statistischen Modell adjustiert werden, da eine Homogenität zwischen den Populationen der Intervention und Kontrolle bereits besteht. Für die nicht per Restriktionsansatz (Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS) kontrollierten relevanten Confounder Alter, Anzahl vorheriger Behandlungslinien und Gehirnetastasen wurde mittels Propensity Score Matching und multivariable Regression adjustiert.</p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass für die in den Ein- und Ausschlusskriterien enthaltenen relevanten Confounder nicht alle Werte vorlagen und dass bei fehlenden Werten angenommen wurde, dass diese im Normbereich lagen. Dazu werden die Anteile fehlender Werte im Folgenden transparent dargestellt und Analysen nachgereicht, welche zeigen, warum ein Einschluss der Patienten mit fehlenden Werten für die Analysen im Nutzendossier sachgerecht war.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Grundlegend definiert Janssen Werte „im Normbereich“ als solche, die den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS entsprechen (siehe Tabelle 4). Das kann im Zuge bestimmter Variablen, welche auch als relevante Confounder identifiziert worden sind, die Eingrenzung definierter Laborparameter sein. Zum Beispiel können zur Identifikation einer Leberinsuffizienz die Laborparameter zur Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) herangezogen werden, welche gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien der Chrysalis dem Schwellenwerten $\leq 3 \times \text{ULN}$ entsprechen müssen. Patienten aus den versorgungsnahen Daten mit einem vorliegenden Wert zur interessierenden Behandlungslinie über dieser Grenze werden aus der Kohorte ausgeschlossen. Liegt der konkrete Wert für die im Rahmen dieses Nutzendossiers relevante Behandlungslinie des Patienten aus den versorgungsnahen Daten nicht vor, gilt es zu hinterfragen, inwiefern der Patient tatsächlich einen Wert im Normbereich oder einen Wert außerhalb aufweist und damit von einer potenziellen Leberinsuffizienz betroffen ist. Unter Betrachtung weiterer vorliegender Informationen zu den einzelnen Patienten kann z.B. mit Hilfe medizinischer Expertise eine Einschätzung hierzu getroffen werden.</p> <p>Tabelle 4: Als Normwerte definierte Laborparameter anhand der Einschlusskriterien der Studie CRHYSALIS</p> <table border="1" data-bbox="264 1193 1413 1345"> <thead> <tr> <th>Laborparameter</th> <th>Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hämoglobin</td> <td>$\geq 10 \text{ g/dL}$</td> </tr> <tr> <td>Neutrophile Granulozyten (ANC)</td> <td>$\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$</td> </tr> </tbody> </table>	Laborparameter	Wert	Hämoglobin	$\geq 10 \text{ g/dL}$	Neutrophile Granulozyten (ANC)	$\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$	
Laborparameter	Wert							
Hämoglobin	$\geq 10 \text{ g/dL}$							
Neutrophile Granulozyten (ANC)	$\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$							

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Thrombozytenzahl $\geq 1.5 \times 10^9/L$</p> <p>Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 3 \times \text{ULN}$</p> <p>Bilirubin $\leq 1,5 \text{ ULN}$; Patienten mit Gilbertssyndrom können teilnehmen, wenn wenn das konjugierte Bilirubin innerhalb normaler Grenzen liegt</p> <p>Serum Kreatinin $< 1.5 \times \text{ULN}$ oder falls verfügbar, errechnete oder gemessene Kreatininclearance $> 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$</p> <p>Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase, ANC: Neutrophile Granulozyten, AST: Aspartat-Aminotransferase, dL: Deziliter, g: Gramm, L: Liter, min: Minute, mL: Milliliter, ULN: Upper Limit of Normal</p> <p>Quelle: (15)</p> <p>Informationen zum CRISP-Register</p> <p>Im Rahmen der für das Nutzendossier von Amivantamab erstellten Registerstudie mit Daten aus dem CRISP-Register wurden insgesamt sieben Patienten identifiziert (fünf (71,4%) mit dokumentiertem ECOG Status von 0 oder 1; zwei (28,5%) mit angenommenem ECOG Status von 0 oder 1). Hinsichtlich der Leberwerte weisen fünf</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bzw. vier Patienten einen im Normbereich liegenden AST- bzw. ALT-Wert und zwei bzw. drei einen unbekanntem Wert auf. Zudem weisen drei einen im Normbereich liegenden und vier einen unbekanntem Bilirubin-Wert auf. Hinsichtlich des Kreatinin-Wertes, der eine mögliche Nierenfunktionsstörung abbildet, liegen bei keinem der in CRISP enthaltenen Patienten Informationen vor. Der Hämoglobin-Wert lag für alle Patienten der CRISP-Kohorte zum Einschluss in das CRISP-Register vor (der Einschluss erfolgt spätestens vier Wochen nach Beginn der Erstlinientherapie), allerdings nicht zum Beginn der jeweils eingeschlossenen Behandlungslinie.</p> <p>Informationen zur Forschungsplattform NGM</p> <p>Im Rahmen der für das Nutzendossier von Amivantamab erstellten Registerstudie mit Daten aus NGM wurden insgesamt 27 Behandlungslinien, basierend auf 24 Patienten identifiziert (sieben (15,9%) mit dokumentiertem ECOG Status von 0 oder 1; 20 (74,1%) mit angenommenem ECOG Status von 0 oder 1). Für diese 27 Behandlungslinien (24 Patienten) liegen zum jeweiligen Linienbeginn für drei ein dem Normbereich entsprechender Wert vor und für 24 ein unbekannter Hämoglobin-Wert vor. Bei sechs der Linien ist der Bilirubin-Wert bekannt, bei 21 ist er nicht bekannt. Hinsichtlich der Leberwerte weisen fünf der Linien einen im Normbereich liegenden AST- bzw. ALT-Wert und 22 einen unbekanntem Wert auf. Hinsichtlich des Kreatinin-Wertes, der eine Nierenfunktionsstörung abbildet, liegen bei sieben der in NGM enthaltenen Linien Informationen vor.</p> <p>Bei unbekanntem Werten in der NGM-Kohorte erfolgte eine Beurteilung der vorliegenden medizinischen Unterlagen durch einen medizinischen Experten. Dabei wurden alle relevanten, patientenbezogenen Informationen u.a. zu Komedikationen und</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<p>Komorbiditäten, die in den Arztbriefen dokumentiert sind, ausführlich betrachtet. Sofern in diesen Dokumenten Hinweise auf mögliche Anämien, Leber- oder Niereninsuffizienzen oder die Verletzung anderer herangezogener Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS enthielten, wurden die Patienten aus der Kohorte für die vorliegende Nutzenbewertung ausgeschlossen. Bei den 27 eingeschlossenen Behandlungslinien lag in der medizinischen Dokumentation keinerlei Hinweis dafür vor, dass hinsichtlich der fehlenden Informationen zu einzelnen Werten der Variablen Anämie, Leberinsuffizienz oder Niereninsuffizienz eine Abweichung von Normwerten vorliegt.</p> <p>Tabelle 5: Übersicht der fehlenden Daten zu Anämie, Leber- und Niereninsuffizienz in den Registern</p> <table border="1" data-bbox="264 983 1413 1362"> <thead> <tr> <th data-bbox="264 983 495 1034">Werte</th> <th colspan="2" data-bbox="495 983 943 1034">CRISP (N=7) a</th> <th colspan="2" data-bbox="943 983 1413 1034">NGM (N=27) b</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="495 1034 719 1118">Im Normbereich</th> <th data-bbox="719 1034 943 1118">Unbekannt</th> <th data-bbox="943 1034 1167 1118">Im Normbereich</th> <th data-bbox="1167 1034 1413 1118">Unbekannt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="264 1118 495 1169">Anämie</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 1169 495 1254">(Hämoglobin-Wert)</td> <td data-bbox="495 1169 719 1254">7 (100,0%) c</td> <td data-bbox="719 1169 943 1254">0 (0,0%) c</td> <td data-bbox="943 1169 1167 1254">3 (11,1%)</td> <td data-bbox="1167 1169 1413 1254">24 (88,9%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 1254 495 1362">Leberinsuffizienz (AST-, ALT-)</td> <td data-bbox="495 1254 719 1362">AST: 5 (71,4%) ALT: 4 (57,1%)</td> <td data-bbox="719 1254 943 1362">AST: 2 (28,6%) ALT: 3 (42,9%)</td> <td data-bbox="943 1254 1167 1362">AST & ALT: 5 (18,5%)</td> <td data-bbox="1167 1254 1413 1362">AST & ALT: 22 (81,5%)</td> </tr> </tbody> </table>	Werte	CRISP (N=7) a		NGM (N=27) b			Im Normbereich	Unbekannt	Im Normbereich	Unbekannt	Anämie					(Hämoglobin-Wert)	7 (100,0%) c	0 (0,0%) c	3 (11,1%)	24 (88,9%)	Leberinsuffizienz (AST-, ALT-)	AST: 5 (71,4%) ALT: 4 (57,1%)	AST: 2 (28,6%) ALT: 3 (42,9%)	AST & ALT: 5 (18,5%)	AST & ALT: 22 (81,5%)	
Werte	CRISP (N=7) a		NGM (N=27) b																								
	Im Normbereich	Unbekannt	Im Normbereich	Unbekannt																							
Anämie																											
(Hämoglobin-Wert)	7 (100,0%) c	0 (0,0%) c	3 (11,1%)	24 (88,9%)																							
Leberinsuffizienz (AST-, ALT-)	AST: 5 (71,4%) ALT: 4 (57,1%)	AST: 2 (28,6%) ALT: 3 (42,9%)	AST & ALT: 5 (18,5%)	AST & ALT: 22 (81,5%)																							

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="0"> <tr> <td>Wert, Bilirubin-Wert)</td> <td>Bilirubin: 3 (42,9%)</td> <td>Bilirubin: 4 (57,1%)</td> <td>Bilirubin: 6 (22,2%)</td> <td>Bilirubin: 21 (77,8%)</td> </tr> <tr> <td>Niereninsuffizienz (Kreatinin-Wert)</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>7 (100,0%)</td> <td>7 (25,9%)</td> <td>20 (74,1%)</td> </tr> </table> <p>a: Alle Behandlungslinien in der CRISP-Kohorte CRISP mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1, zwischen dem 27.04.2017 bis zum 30.06.2021. Diese Behandlungslinien wurden N=7 Patienten verabreicht.</p> <p>b: Alle Behandlungslinien in der NGM-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1, zwischen dem 20.09.2013 bis zum 08.07.2021. Diese Behandlungslinien werden N=24 Patienten verabreicht.</p> <p>c: Die Hämoglobin-Werte der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Patienten aus dem CRISP-Register liegen zum Einschluss in das CRISP-Register (der Einschluss erfolgt spätestens vier Wochen nach Beginn der Erstlinientherapie), allerdings nicht zu Beginn der jeweiligen Behandlungslinien vor</p> <p>Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p>	Wert, Bilirubin-Wert)	Bilirubin: 3 (42,9%)	Bilirubin: 4 (57,1%)	Bilirubin: 6 (22,2%)	Bilirubin: 21 (77,8%)	Niereninsuffizienz (Kreatinin-Wert)	0 (0,0%)	7 (100,0%)	7 (25,9%)	20 (74,1%)	
Wert, Bilirubin-Wert)	Bilirubin: 3 (42,9%)	Bilirubin: 4 (57,1%)	Bilirubin: 6 (22,2%)	Bilirubin: 21 (77,8%)								
Niereninsuffizienz (Kreatinin-Wert)	0 (0,0%)	7 (100,0%)	7 (25,9%)	20 (74,1%)								

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich Gesamtüberleben bei fehlenden vs. vorhandenen Werten und Schlussfolgerung zum Einschluss der Patientendaten</p> <p>In der CRISP-Kohorte zeigt sich in keiner der variablenspezifischen Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit bekannten und unbekanntem Werten. Die Prognose für das Gesamtüberleben unterscheidet sich für die Patienten je Variable geringfügig und kann daher ohne Einschränkung hinsichtlich der Schätzung des Effektes von Amivantamab auf das Gesamtüberleben angesehen werden. Spezifisch wurden hier die Angaben für die Laborparameter Bilirubin, ALT und AST analysiert (Abbildung 3). Die Effektschätzer zeigen tendenziell sogar eine bessere Prognose für Patienten mit unbekanntem Werten als mit bekannten Werten an. Eine Auswertung zum Hämoglobin- bzw. Kreatinin-Wert ist nicht möglich, da bzgl. des Hämoglobin- nur bekannte und des Kreatinin-Wertes nur unbekannte Werte vorliegen.</p>	

Stellungnehmer:

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																												
<div data-bbox="264 539 1294 896"> <p>Study=CRISP (RW PC), Datacut/Version= 1, Population=GBA basket, Analysis=Univariate, Covariate Set= All, Endpoint= Overall Survival, Treatment lines Included= ALL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>N (%)</th> <th>HR and 95% CI</th> <th>HR[95%CI]</th> <th>P-value</th> <th>Type 3 P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">IE bilirubin</td> </tr> <tr> <td>Acceptable range</td> <td>3 (43%)</td> <td></td> <td>1.00</td> <td></td> <td>0.7832</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>4 (57%)</td> <td></td> <td>0.71 [0.06; 8.02]</td> <td>0.7832</td> <td>0.7832</td> </tr> <tr> <td colspan="6">IE ALT</td> </tr> <tr> <td>Acceptable range</td> <td>4 (57%)</td> <td></td> <td>1.00</td> <td></td> <td>0.7832</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>3 (43%)</td> <td></td> <td>0.71 [0.06; 8.02]</td> <td>0.7832</td> <td>0.7832</td> </tr> <tr> <td colspan="6">IE AST</td> </tr> <tr> <td>Acceptable range</td> <td>5 (71%)</td> <td></td> <td>1.00</td> <td></td> <td>0.9666</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>2 (29%)</td> <td></td> <td>0.95 [0.08; 11.36]</td> <td>0.9666</td> <td>0.9666</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Abbildung 2: Vergleich Gesamtüberleben bei fehlenden vs. vorhandenen Werten, CRISP-Kohorte</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p> <p>In der NGM-Kohorte ist die Prognose der Behandlungslinien mit fehlenden Werten in den Analysen der einzelnen Variablen (Hämoglobin, absolute Neutrophilenzahl (ANC), Thrombozyten (Platelets), AST, ALT, Bilirubin und Serumkreatinin (Serum Creatinine) jeweils statistisch signifikant besser als bei Behandlungslinien mit bekannten, den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechenden Werten (Abbildung 4).</p> <p>Da aufgrund der vorliegenden Daten von einer systematischen Verzerrung in Bezug auf die Schätzung des Effektes auf das Gesamtüberleben zuungunsten von Amivantamab auszugehen ist, wird es als konservativ angesehen, die Patienten mit fehlenden Werten</p>			N (%)	HR and 95% CI	HR[95%CI]	P-value	Type 3 P-value	IE bilirubin						Acceptable range	3 (43%)		1.00		0.7832	Missing	4 (57%)		0.71 [0.06; 8.02]	0.7832	0.7832	IE ALT						Acceptable range	4 (57%)		1.00		0.7832	Missing	3 (43%)		0.71 [0.06; 8.02]	0.7832	0.7832	IE AST						Acceptable range	5 (71%)		1.00		0.9666	Missing	2 (29%)		0.95 [0.08; 11.36]	0.9666	0.9666	
	N (%)	HR and 95% CI	HR[95%CI]	P-value	Type 3 P-value																																																									
IE bilirubin																																																														
Acceptable range	3 (43%)		1.00		0.7832																																																									
Missing	4 (57%)		0.71 [0.06; 8.02]	0.7832	0.7832																																																									
IE ALT																																																														
Acceptable range	4 (57%)		1.00		0.7832																																																									
Missing	3 (43%)		0.71 [0.06; 8.02]	0.7832	0.7832																																																									
IE AST																																																														
Acceptable range	5 (71%)		1.00		0.9666																																																									
Missing	2 (29%)		0.95 [0.08; 11.36]	0.9666	0.9666																																																									

Stellungnehmer:

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

einzu beziehen, weshalb diese Auswertung für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann.

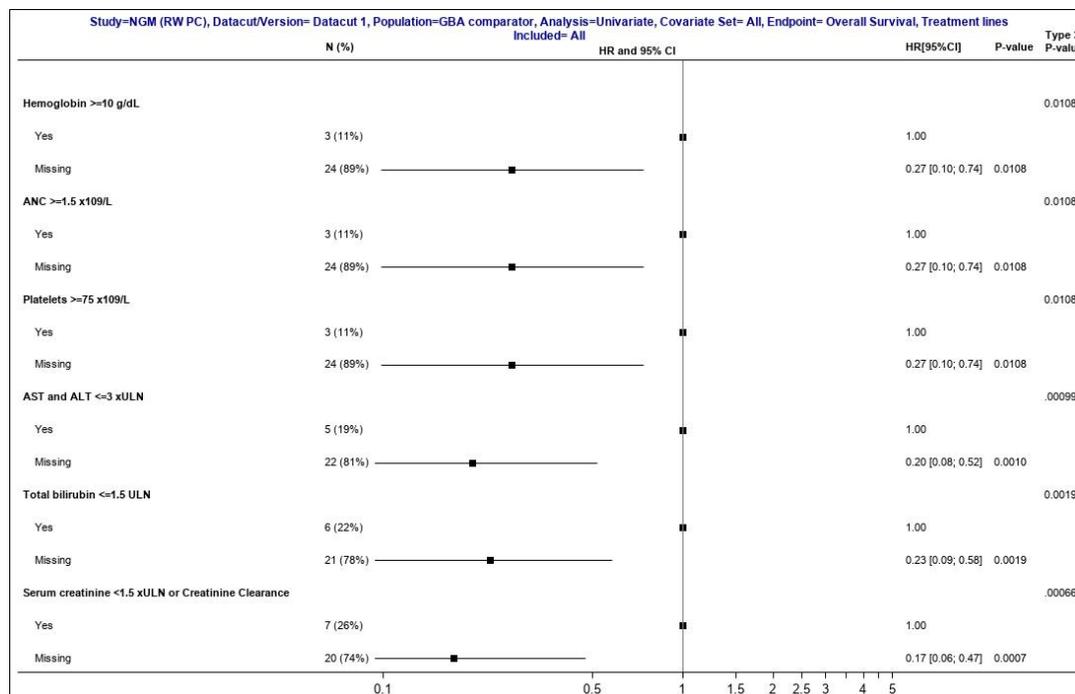


Abbildung 3: Vergleich Gesamtüberleben bei fehlenden vs. vorhandenen Werten, NGM-Kohorte

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p> <p>Da die Werte nicht systematisch bei einzelnen Patienten vollständig fehlen, sondern die meisten Patienten einen unbekanntem Wert bei einzelnen Variablen aufweisen, ist eine „Observed“ Case Analyse ausschließlich für Patienten, bei denen alle Informationen vorliegen, methodisch nicht angebracht.</p> <p>Nachreichung diagnostischer Plots für die Sensitivitätsanalysen</p> <p>Die diagnostischen Plots für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Vergleich zwischen der Studie CHRYSALIS mit dem CRISP-Register und der Forschungsplattform NGM mittels Propensity Score Methode zeigen eine ausreichende Überlappung und Balanciertheit. In den mittels Propensity Score Matching adjustierten Vergleichen werden fünf Variablen verwendet. Diese ergeben sich zum einem aus dem identifizierten finalen Adjustierungsset Nr. 3 der Confounderanalyse. Zum anderen werden die Variablen Alter, Geschlecht und Schwere der Erkrankung definiert als Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen zusätzlich als Variablen in das Propensity Score Matching aufgenommen, da im Propensity Score Matching neben Confoundern auch für wichtige Baseline-Charakteristika adjustiert werden soll (17).</p> <p>Im Dossier wurden bereits die Ergebnisse der Positivität, Überlappung und Balanciertheit für den Endpunkt Gesamtüberleben für das Hauptanalyseset (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm) dargestellt. Für die fünf durchgeführten Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben zur Index-Behandlungslinie und zum dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status werden die Abbildungen im Anhang 2.2 präsentiert. Die beobachtete Überlappung und</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Balanciertheit der Behandlungsgruppen lässt auch in den Sensitivitätsanalysen die Anwendung und Interpretierbarkeit der Adjustierung zu.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung zu Punkt 2.2:</p> <p>Bei unbekanntem Wert für Variablen zur Patientenselektion kann durch eine qualitative Überprüfung der vorhandenen Informationen (durch einen medizinischen Experten) oder durch quantitative Überprüfung des Einflusses der unbekanntem Werte (z.B. durch die Berechnung des prognostischen Effekts) überprüft werden, inwiefern ein Einschluss angemessen ist. Die Analysen für die CRISP- und NGM-Kohorten zeigen, dass die Behandlungslinien mit unbekanntem Wert für alle Variablen regelhaft keine signifikant andere bzw. wenn überhaupt eine signifikant bessere Prognose als jene aufweisen, bei denen bekannte Werte vorliegen. Da aufgrund der vorliegenden Daten von einer systematischen Verzerrung in Bezug auf die Schätzung des Effektes auf das Gesamtüberleben zuungunsten von Amivantamab auszugehen ist, wird es als konservativ angesehen, die Patienten mit fehlenden Werten einzubeziehen, weshalb diese Behandlungslinien für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann. Für die relevanten Confounder Anämie, Leber- und Niereninsuffizienz, welche durch die geprüften Laborparameter angezeigt werden und einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben, kann in Folge angenommen werden, dass sowohl in der Interventionspopulation der Studie CHRYSALIS als auch in den Kontrollkohorten aus dem CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform homogene Merkmale (nur Patienten ohne Anämie, Leber- oder Niereninsuffizienz) vorliegen.</p> <p>Die diagnostischen Plots zu den im Nutzendossier präsentierten Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben zeigen, dass auch in diesen eine Adjustierung sachgerecht</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durchgeführt werden kann. Die Sensitivitätsanalysen sind vollständig berichtet und sind bei der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise zu berücksichtigen.	
S. 18, Z. 8ff.	<p>3. Der Effekt im Gesamtüberleben ist auf Basis der durchgeführten Analysen als ausreichend groß einzuschätzen</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p>„Unabhängig von den oben beschriebenen Mängeln, liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet nur vergleichende Daten für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben vor. [...] Darüber hinaus sind die Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht groß genug, als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden könnten.“</p> <p>Anmerkung Janssen</p> <p>Zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Amivantamab im Vergleich zur zVT Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im Teilanwendungsgebiet A.1 „Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie“ wurden die Ergebnisse des Vergleiches der Studie CHRYSALIS mit Daten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM</p>	<p>Aus „<i>Vergleichende Daten nur für patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben</i>“</p> <p>Unabhängig von den bisher beschriebenen Mängeln, liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet nur vergleichende Daten für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben vor. Eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden im Rahmen der Nutzenbewertung ist auf Basis der vorgelegten Daten somit nicht möglich. Darüber hinaus sind die Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht groß genug, als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden können.</p> <p>Abgesehen davon, dass sich aus diesem lediglich Ergebnisse zum Gesamtüberleben, jedoch nicht</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entlang der in den jeweiligen Studien erhobenen patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte herangezogen.</p> <p>Die Gründe zur Ableitung eines Zusatznutzens, basierend auf dem Endpunkt Gesamtüberleben und dessen Effektstärke nach Adjustierung, werden im Folgenden erörtert:</p> <p>Im vorliegenden Fall sollten für Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie verschiedene Faktoren zur Beurteilung der Gesamtaussage berücksichtigt werden. Die Schwere der vorliegenden, fortgeschrittenen Erkrankung betrifft eine kleine Patientenpopulation und ist charakterisiert durch eine palliativ intendierte Therapiesituation, die durch das Fehlen von wirksamen und verträglichen zielgerichteten Therapieoptionen zur Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Erhaltung der Lebensqualität gekennzeichnet ist. Die Patienten haben einen hohen, derzeit ungedeckten medizinischen Bedarf an wirksamen, gut verträglichen und zielgerichteten Therapieoptionen. Die Therapieentscheidung wird dem behandelnden Arzt erschwert, da ihm zwar eine Auswahl an verschiedenen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung steht, jedoch keine spezifisch nachweislich die Behandlungsziele der Patienten mit einer EGFR Exon-20-ins erfüllen kann. Die unzureichende Evidenzlage führt daher zu einer hohen Unsicherheit für die therapeutische Entscheidung. Eine solche Situation kann es sowohl in der Zulassung als auch in der Nutzenbewertung erforderlich machen, das therapeutische Potenzial auf Basis eines Evidenzkörpers zu bewerten, welcher nicht dem Evidenzlevel Ib entspricht, um so – im Fall einer positiven Bewertung – einen schnellen Patientenzugang zu ermöglichen.</p>	<p>zu anderen patientenrelevanten Endpunkten ergeben, sind die verbleibenden Unsicherheiten derart gravierend, dass der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus muss eine individuelle Evaluation der erzielten Effekte unter Berücksichtigung der Erfüllung entsprechender Qualitätsanforderungen an die qualitative Ergebnissicherheit erfolgen (6).</p> <p>Im Folgenden wird beschrieben, welche prozessualen Schritte Janssen unternommen hat, um einen adäquaten Vergleich mit versorgungsnahen Daten durchführen zu können und weshalb die im Rahmen des Nutzendossiers eingereichten vergleichenden Analysen ein hohes Maß an Anforderungen hinsichtlich der geforderten Qualität erfüllen:</p> <p>Die Datenqualität der beiden zum Vergleich herangezogenen, versorgungsnahen deutschen Datenquellen (CRISP-Register und Forschungsplattform NGM) wurde in den Bewertungsleitfäden zur Beurteilung der Datenqualität im Nutzendossier von Amivantamab umfangreich abgebildet (18).</p> <p>Die Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS auf die beiden deutschen, versorgungsnahen Daten, um potenzielle strukturelle Unterschiede der zu vergleichenden Patientenpopulationen zu adressieren. Das erlaubt eine Restriktion der Populationen auf homogene Merkmale (Restriktionsansatz).</p> <p>Durchführung einer SLR, um Störgrößen im benannten Anwendungsgebiet zu identifizieren.</p> <p>Validierung der identifizierten Störgrößen und Möglichkeit der Ergänzung zusätzlicher potenzieller Confounder in Leitfadeninterviews durch medizinische Experten.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fokussierte Recherche zu Kausalzusammenhängen der potenziellen Confounder und Erstellung eines gerichteten azyklischen Graphen, um das minimal ausreichende Adjustierungsset der relevanten Confounder zu identifizieren.</p> <p>Experteninterview zur Vollständigkeit und Validität des gerichteten azyklischen Graphen und der enthaltenen Kausalzusammenhänge.</p> <p>Insgesamt findet eine Adjustierung für alle identifizierten relevanten Confounder durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (Restriktionsansatz) und explizite Berücksichtigung im statistischen Modell statt.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein eindeutiger, sehr großer Überlebensvorteil zugunsten von Amivantamab nach Versagen einer platinbasierten Therapie im Vergleich zur zVT (Multikomparator: Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed), welcher sich im naiven Vergleich in einem HR von 0,36 [0,22; 0,85] $p < 0,0001$ (PSM: HR von 0,43 [0,25; 0,74], $p = 0,0022$; Multivariable Regression HR von 0,39 [0,22; 0,70] $p = 0,0014$) zeigt. Das mediane Gesamtüberleben beträgt 22,7 Monate in der Studie CHRYSALIS und 12,35 Monate in den gepoolten Daten des Kontrollarms. Der Effekt von Amivantamab auf das Gesamtüberleben ist konsistent mit den adjustierten Vergleichen und über sämtliche Sensitivitätsanalysen zum ECOG-Status und den Behandlungslinien hinweg (18, 19). Es zeigt sich für die Behandlung mit Amivantamab eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für eine wirksame, zielgerichtete und lebensverlängernde Behandlung. Mit dem dargestellten Vorgehen werden potenziellen Unsicherheiten begegnet, die mit einem Vergleich von Studiendaten mit</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>versorgungsnahen Daten einhergehen können. Insgesamt zeigt sich damit ein konsistenter und eindeutiger Effekt von Amivantamab auf das Gesamtüberleben, der nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden kann.</p> <p>Wie vom IQWiG festgestellt, zog Janssen im Nutzendossier zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit die per Protokoll definierten Auswertungspopulationen heran. Eine Diskussion des Nutzens- und Zusatznutzens von Amivantamab auf Basis der prä-spezifizierten und im Zulassungsverfahren der EMA eingereichten Analysen wird von Janssen grundsätzlich als sachgerecht angesehen (20). Aufgrund der Anmerkung des IQWiG in der Nutzenbewertung hinsichtlich der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte analog zur Vorgehensweise bei den Verträglichkeitsendpunkten, legt Janssen weitere Daten vor, aus denen hervorgeht, dass eine Berücksichtigung der zusätzlich und separat für die Sicherheitspopulation eingeschlossenen Patienten keinen relevanten Einfluss auf den Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben hat (16). In dieser spät im Studienverlauf eingeschlossenen Patientengruppe, welche daher nur eine kurze Follow-up Zeit aufweist, ist im vorliegenden Beobachtungszeitraum ein Todesfall aufgetreten (16). Auf Basis der präsentierten Kaplan-Meier-Kurve ist abzuleiten, dass der Einbezug der weiteren Patienten zu keiner anderen Aussage führt als der im Nutzendossier getroffenen auf Basis der analysierten Auswertungspopulation zur Wirksamkeit. Die im Dossier vorgestellte Auswertung kann daher aus Sicht von Janssen für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung zu Punkt 3:</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Effekt von Amivantamab auf das Gesamtüberleben ist sehr groß und konsistent über alle Sensitivitätsanalysen. Er kann nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden, sodass er bei der Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen ist. Aus der per Protokoll definierten Darstellung der Wirksamkeits- und Sicherheitspopulation geht keine Unsicherheit für die sachgerechten Analysen der Wirksamkeitspopulation hervor, so dass die entsprechenden, im Nutzendossier präsentierten Ergebnisse zur Bewertung heranzuzuziehen sind.</p>	
S. 14 Z. 15ff.	<p>4. Informationen zur Sicherheit und Verträglichkeit für die Nutzenbewertung IQWiG Nutzenbewertung</p> <p>„Da im Rahmen der herangezogenen Registerstudien lediglich Informationen mit limitierter Aussagekraft zu Sicherheit und Verträglichkeit zur Verfügung stehen, führt der pU eine ergänzende Informationsbeschaffung nach RCTs und nicht randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet NSCLC, unabhängig vom Vorliegen einer EGFR-Mutation (NSCLC mit EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status) durch. In seiner ergänzenden Informationsbeschaffung identifiziert der pU die 16 RCTs CheckMate 078 [25], CTONG0806 [26], EMD 72000-031 [27], GALAXY-2 [28], H3E-MC-S103 [29], I4E-MC-JXBC [30], IND211 [31], INTEREST [32], NCI-2013-01128 [33], PARAMOUNT [34], PROLONG [35], REVEL [36], TAILOR [37], TARGET [38], TARSEQ (GFPC 10.02) [39] und ZODIAC [40] und zieht einzelne Arme dieser Studien für einen deskriptiven Vergleich mit der Studie CHRYSALIS heran. Hierfür geht der pU davon aus, dass UEs unabhängig vom Mutationsstatus bei der Behandlung mit einer spezifischen Medikation auftreten und</p>	<p>Aus „Zu den RCTs im erweiterten NSCLC-Anwendungsgebiet für Endpunkte zu Nebenwirkungen“</p> <p>Daten zu Nebenwirkungen aus anderen Anwendungsgebieten des NSCLC können nicht per se auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen werden. Da der Vergleich nur unzureichend aufbereitet worden ist, ist unklar, ob die für den Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen der 16 RCTs eine hinreichende Ähnlichkeit zu den Patientinnen und Patienten der Studie CHRYSALIS mit Exon-20-Insertionsmutation aufweisen. Daneben ist die rein deskriptive Gegenüberstellung von Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen aus verschiedenen Studien nicht für die</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei fehlenden Daten zur spezifischen Mutation deshalb die Nebenwirkungen bei ähnlichen Anwendungsgebieten herangezogen werden können.</p> <p>Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Daten zu Nebenwirkungen aus anderen Anwendungsgebieten des NSCLC können nicht per se auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen werden. Da der pU den Vergleich nur unzureichend aufbereitet, ist beispielsweise unklar, inwiefern die für den Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen der 16 RCTs hinsichtlich prognostischer Faktoren (z. B. Tumorstatus, Vortherapien) eine hinreichende Ähnlichkeit zu den Patientinnen und Patienten der Studie CHRYSALIS mit Exon-20- Insertionsmutation aufweisen. Unabhängig davon ist die rein deskriptive Gegenüberstellung von Ergebnissen zu UEs aus verschiedenen Studien nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keine validen vergleichenden Aussagen zu Nebenwirkungen ermöglicht.“</p> <p>Anmerkung Janssen</p> <p>4.1 Erweiterte Patientenpopulation des deskriptiven Vergleiches zur Sicherheit und Verträglichkeit aussagekräftig für die Zielpopulation</p> <p>Ein Vergleich der Verträglichkeitsdaten zwischen der Studie CHRYSALIS und Studien innerhalb des gesamten Indikationsgebietes NSCLC kann bei hinreichender Ähnlichkeit der Patientenpopulationen sachgerecht sein. Bei den betrachteten Patientenpopulationen (NSCLC EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status) und der vorliegenden zVT ist nicht von einer tumorabhängigen Interaktion hinsichtlich der Nebenwirkungen auszugehen. Chemotherapien, wie die zweckmäßigen Vergleichstherapien, verursachen DNA-Schäden an hämatopoetischen Stammzellen</p>	<p>Nutzenbewertung geeignet, da sie keine validen vergleichenden Aussagen zu Nebenwirkungen ermöglicht.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(HSC), die zu einer Verarmung und Funktionsstörung dieser führen (21). Es ist daher höchst unwahrscheinlich, dass aktivierende EGFR-Mutationen zu hämatologischen Nebenwirkungen der Chemotherapien beitragen (22, 23). Darüber hinaus sollte beachtet werden, dass EGFR-Mutationen bei NSCLC in der Regel somatische Mutationen sind, die nur den Tumor betreffen, während Nebenwirkungen den gesamten Körper betreffen können.</p> <p>Um das sinnvolle Heranziehen von Sicherheitsergebnissen zu prüfen, wurde die Ähnlichkeit der Patientenpopulationen in Hinsicht auf ihren Allgemeinzustand, das Krankheitsstadium, ihre Vorbehandlungen und bestehende Komorbiditäten betrachtet. Hierzu werden im Folgenden die Ein- und Ausschlusskriterien der identifizierten und bereits im Nutzendossier abgebildeten Studien sowie die Baseline-Charakteristika berichtet und mit denjenigen der Studie CHRYSALIS verglichen.</p> <p>Es wurden elf Studien zu Docetaxel und sechs Studien zu Pemetrexed eingeschlossen (eine Studie wird für beide Wirkstoffe herangezogen). Die insgesamt 16 identifizierten und eingereichten RCTs betrachten alle Patientenpopulationen im fortgeschrittenen NSCLC. Sowohl in den Studien mit Docetaxel als auch mit Pemetrexed werden die Patienten jeweils nach der Vorbehandlung mit einer platinbasierten Therapie eingeschlossen. Etwaige Komorbiditäten, die einen Einfluss auf die Sicherheit und Verträglichkeit haben könnten, sind in der Regel aus den Studien sowohl zu Docetaxel als auch Pemetrexed ausgeschlossen (z.B. kardiovaskuläre Komorbiditäten, andere Krebserkrankungen, nicht-adäquate Leber-, Nieren oder Blutwerte). In den Studien zu Docetaxel wird in fast allen Studien ein ECOG-Status von 0 oder 1 vorausgesetzt. In drei der elf Studien zu Docetaxel konnten außerdem Patienten mit einem ECOG-Status von 2</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>eingeschlossen werden. Innerhalb dieser Studien liegt der Anteil an Patienten mit einem ECOG-Status von 2 jeweils unter 20%. In drei der sechs Studien zu Pemetrexed können ebenfalls Patienten mit einem ECOG-Status von 2 eingeschlossen werden. Der Anteil der Patienten mit einem ECOG-Status von 2 in den Studien zu Pemetrexed beträgt maximal 5%. Insgesamt sind die Ein- und Ausschlusskriterien als vergleichbar einzuschätzen (siehe Tabelle 6, eine detaillierte Darstellung befindet sich außerdem in Anhang 4.1).</p> <p>Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS sowie der Studien in einer erweiterten Patientenpopulation mit Docetaxel und Pemetrexed</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kriterium</th> <th>Chrysalis (15)</th> <th>Docetaxel (n=11)</th> <th>Pemetrexed (n=6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Einschlusskriterien</td> </tr> <tr> <td>Fortgeschrittenes NSCLC</td> <td>Patienten müssen an einem histologisch oder zytologisch bestätigten NSCLC erkrankt sein, welches metastasiert oder nicht operabel ist.</td> <td>Alle Studien werden im fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt (24-44).</td> <td>Alle Studien werden im fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt (36, 37, 45-54).</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td>Alter von mindestens 18 Jahren sowie das</td> <td>Bei fast allen Studien Einschluss ab 18 Jahren (26-</td> <td>Bei drei Studien Einschluss ab 18 Jahren (47-52), in drei Studien</td> </tr> </tbody> </table>	Kriterium	Chrysalis (15)	Docetaxel (n=11)	Pemetrexed (n=6)	Einschlusskriterien				Fortgeschrittenes NSCLC	Patienten müssen an einem histologisch oder zytologisch bestätigten NSCLC erkrankt sein, welches metastasiert oder nicht operabel ist.	Alle Studien werden im fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt (24-44).	Alle Studien werden im fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt (36, 37, 45-54).	Alter	Alter von mindestens 18 Jahren sowie das	Bei fast allen Studien Einschluss ab 18 Jahren (26-	Bei drei Studien Einschluss ab 18 Jahren (47-52), in drei Studien	
Kriterium	Chrysalis (15)	Docetaxel (n=11)	Pemetrexed (n=6)															
Einschlusskriterien																		
Fortgeschrittenes NSCLC	Patienten müssen an einem histologisch oder zytologisch bestätigten NSCLC erkrankt sein, welches metastasiert oder nicht operabel ist.	Alle Studien werden im fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt (24-44).	Alle Studien werden im fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt (36, 37, 45-54).															
Alter	Alter von mindestens 18 Jahren sowie das	Bei fast allen Studien Einschluss ab 18 Jahren (26-	Bei drei Studien Einschluss ab 18 Jahren (47-52), in drei Studien															

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Alter für die rechtlich mögliche Einverständniserklärung im jeweiligen Rechtssystem	31, 34, 35, 38-40), in fünf Studien wird die Information nicht berichtet (24, 25, 32, 33, 36, 37, 41-44).	wird die Information nicht berichtet (36, 37, 45, 46, 53, 54).	
	Vorbehandlung	Patienten beim Erhalt einer platinbasierten Therapie progredient geworden sein	In allen Studien ist die Vorbehandlung mit einer platinbasierten Therapie vorausgesetzt (24-44).	In allen Studien ist die Vorbehandlung mit einer platinbasierten Therapie vorausgesetzt (36, 37, 45-54).	
	Tumor	EGFR Exon-20-Insertion	Abweichender Einschluss, keine der Studien betrachtet Exon-20-ins (43, 44). Es werden Patienten der erweiterten Patientenpopulation (EGFR-Wildtyp, jegliche EGFR-Mutation oder	Abweichender Einschluss, keine der Studien betrachtet Exon-20-ins (36, 37, 45-54). Es werden Patienten der erweiterten Patientenpopulation (EGFR-Wildtyp, jegliche EGFR-Mutation oder	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			EGFR-Status unklar eingeschlossen).	EGFR-Status unklar eingeschlossen).	
	ECOG	ECOG-Status von 0 oder 1	Bei fast allen Studien Einschluss von ECOG 0 oder 1 (24-33, 36-42, 55). In drei Studien werden außerdem Patienten mit ECOG Status 2 eingeschlossen (34, 35, 38, 39, 43, 44).	In drei Studien Einschluss von ECOG 0 oder 1 (36, 37, 49-52). In drei Studien werden außerdem Patienten mit ECOG Status 2 eingeschlossen (45-48, 53, 54).	
	Messbare Erkrankung	Messbare Erkrankung nach RECIST v1.1	Einschlusskriterium übereinstimmend (26-44) oder Information nicht berichtet (24, 25).	Einschlusskriterium übereinstimmend (36, 37, 45-54).	
	Laborkriterien Organfunktion	Erfüllung adäquater Leber-, Nieren- und Blutwerte	Fast alle Studien setzen adäquate Leber-, Nieren- und Blutwerte voraus (26, 27, 30-44). In einer Studie wird	Fast alle Studien setzen adäquate Leber-, Nieren- und Blutwerte voraus (36, 37, 45-52). In einer Studie wird dies	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			dies nicht explizit berichtet (28, 29).	nicht explizit berichtet (53, 54).	
Weiteres	Unterschreiben der Einverständniserklärung, Einhaltung des Studienprotokolls, angemessene Verhütung	Keine relevanten Abweichungen zur Studie CHRYSALIS (24-44).		In einer Studie werden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die nie geraucht haben (53, 54). Alle anderen Studien zeigen keine relevanten Abweichungen zur Studie CHRYSALIS (36, 37, 45-52).	
Ausschlusskriterien					
Allgemein	Siehe Einschlusskriterien.	Keine relevanten Abweichungen außer andere Spezifikationen zur Tumormutation. (24-44)		Keine relevanten Abweichungen außer andere Spezifikationen zur Tumormutation.	
Vorbehandlung	Vorbehandlung mit Poziotinib	Information nicht berichtet (24, 25, 30, 31) oder andere Vortherapien		Andere Vortherapien ausgeschlossen.	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			ausgeschlossen (28, 29, 32-44)		
	Komorbiditäten zusammengefasst	Relevante allgemeine oder auf die Krebserkrankung bezogene Komorbiditäten und Symptome (u.a. kardiovaskuläre Komorbiditäten, aktive Infektionen, andere Krebserkrankungen, interstitielle Lungenerkrankung)	Relevante Komorbiditäten werden in allen Studien ausgeschlossen. Die Auflistung weicht im Detail teilweise von der Studie CHRYSALIS ab. (24-44)	Relevante Komorbiditäten werden in allen Studien ausgeschlossen. Die Auflistung weicht im Detail teilweise von der Studie CHRYSALIS ab (36, 37, 45-54).	
	Prozeduren, die einen Einfluss auf Allgemeinzustand haben	Operationen, Radiotherapien und der Einsatz von anderen Therapien muss mit verschiedenen Mindestabständen	In fast allen Studien werden Prozeduren (Radiotherapie, Operation, Medikamente), die einen Einfluss auf den	In fast allen Studien werden Prozeduren (Radiotherapie, Operation, Medikamente), die einen Einfluss auf den Allgemeinzustand	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zum Start der Studienmedikation abgeschlossen worden sein	Allgemeinzustand haben, und zeitliche Mindestabstände zum Start der Studienmedikation genannt (26, 27, 30-40, 43, 44). In drei Studien wird dies nicht erwähnt (24, 25, 28, 29, 41, 42).	haben, genannt und zeitliche Mindestabstände zum Start der Studienmedikation genannt (36, 37, 45-52). In einer Studie wird dies nicht erwähnt (53, 54).	
	Kontraindikation gegenüber Studienmedikation	Bekannte Allergien oder Hypersensibilitäten gegenüber dem Wirkstoff	In vielen Studien werden Patienten mit Kontraindikation für die Studienmedikation ebenfalls ausgeschlossen (24, 25, 30-44, 54, 55). In zwei Studien wird diese Information nicht berichtet (26-29).	In allen Studien werden Patienten mit Kontraindikation für die Studienmedikation ausgeschlossen (36, 37, 45-54).	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weiteres	Jegliche weitere Faktoren, die in der Beurteilung des Prüfarztes zu einem Ausschluss führen sollten, Schwangerschaft, Stillen, Kinderwunsch	Keine relevanten weiteren Abweichungen. (24-44)	Eine Studie schließt alle Raucher aus (53, 54). Die anderen Studien zeigen keine relevanten weiteren Abweichungen (36, 37, 45-52).	
<p>Im Vergleich der Baseline-Charakteristika der Studie CHRYSALIS und der 16 für die Sicherheit und Verträglichkeit in einer erweiterten Patientenpopulation herangezogenen Studien zur zVT (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed) zeigt sich für die berichteten Kategorien insgesamt eine hinreichende Ähnlichkeit der Populationen, um Mindestaussagen zum Vergleich der Sicherheit- und Verträglichkeit für die Nutzenbewertung heranzuziehen (siehe Tabelle 7, eine detaillierte Darstellung befindet sich außerdem in Anhang 4.1). In der Studie CHRYSALIS ist die Geschlechter- und Altersverteilung ähnlich wie in den 16 RCTs. Die Anteile an Patienten mit Gehirnmastasen und einem ECOG-Status von 0 sind ebenfalls vergleichbar. Abweichung gibt es hinsichtlich der Region der Durchführung der Studien sowie der Abstammung der Patienten. Dabei werden insgesamt mehr Patienten asiatischer Abstammung in der Studie CHRYSALIS als in den herangezogenen 16 RCT untersucht. Die pharmakokinetische Analysen für Amivantamab und die Sicherheitsanalysen im Nutzendossier weisen jedoch in Bezug auf das Merkmal asiatische Abstammung nicht</p>					

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>auf einen Unterschied in der Verträglichkeit hin (56). In den 16 herangezogenen RCT ist in der Regel der Anteil an ehemaligen und aktuellen Rauchern höher als in der Studie CHRYSALIS (mit Ausnahme der Studie H3E-MC-S103, die ausschließlich nicht-Raucher betrachtet). Auch hier gibt es keinen Hinweis, dass dieser Unterschied die Ergebnisse verzerren könnte (57, 58). In den herangezogenen 16 RCT befindet sich die Patientenpopulation aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien überwiegend in der Zweitlinienbehandlung, während in der Studie CHRYSALIS über die Hälfte der Patienten in der dritten, vierten und fünften Behandlungslinie sind. Dieser Unterschied der Patientenpopulationen wirkt sich zuungunsten von Amivantamab aus, da sich Patienten im mit späteren Therapielinien einhergehenden fortgeschrittenem Erkrankungsstadium potenziell in einer schlechteren gesundheitlichen Situation befinden. Die abgeleiteten Aussagen des Vergleichs werden daher als konservativ betrachtet.</p> <p>Tabelle 7: Baseline-Charakteristika der Studie CHRYSALIS im Vergleich zu den Studien in einer erweiterten Patientenpopulation mit Docetaxel und Pemetrexed</p> <table border="1" data-bbox="264 1037 1413 1390"> <thead> <tr> <th colspan="2">Variable</th> <th>CHRYSALIS Safety- Population</th> <th>Docetaxel</th> <th>Pemetrexed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Geschlecht</td> <td>N</td> <td>153</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>59 (38,56%)</td> <td>34,12% - 80,72% (24-44)</td> <td>43,75 % - 66% (36, 37, 45-48, 51-54)</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>94 (61,45%)</td> <td>19,28% - 65,79% (24-44)</td> <td>34% - 56,25% (36, 37, 45-48, 51-54)</td> </tr> </tbody> </table>	Variable		CHRYSALIS Safety- Population	Docetaxel	Pemetrexed	Geschlecht	N	153	-	-	Männlich	59 (38,56%)	34,12% - 80,72% (24-44)	43,75 % - 66% (36, 37, 45-48, 51-54)	Weiblich	94 (61,45%)	19,28% - 65,79% (24-44)	34% - 56,25% (36, 37, 45-48, 51-54)	
Variable		CHRYSALIS Safety- Population	Docetaxel	Pemetrexed																
Geschlecht	N	153	-	-																
	Männlich	59 (38,56%)	34,12% - 80,72% (24-44)	43,75 % - 66% (36, 37, 45-48, 51-54)																
	Weiblich	94 (61,45%)	19,28% - 65,79% (24-44)	34% - 56,25% (36, 37, 45-48, 51-54)																

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.					
	Alter	N	153	-	-	
		Mittelwert (SD)	61,2 (10,0)	62,1 - 67 (26, 27, 36-39)	-	
		Median	61	58,4 - 64 (28-35, 41, 42)	56,1 – 65 (36, 37, 45-48, 51-54)	
	Abstammung	N	153	-	-	
		Weiß	45 (29,41%)	59,83% - 99,09 % (32, 33, 38, 39, 41-44)	66,67 % - 94% (36, 37, 45, 46, 51, 52)	
		Schwarz	3 (1,96%)	0% - 2,56% (32, 33, 38, 39, 41-44)	0% - 18,52% (36, 37, 45, 46, 51, 52)	
		Asiatisch	95 (62,09%)	0,91% - 36,15% (32, 33, 38, 39, 41-44)	0% - 1,97% (36, 37, 45, 46, 51, 52)	
		Fehlend	10 (6,54%)	0% - 4,02% (32, 33, 38, 39, 41-44)	0% - 14,81% (36, 37, 45, 46, 51, 52)	
	Raucherstatus	N	153	-	-	
		Ja	59 (38,56%)	55,26% - 97,3% (24-35, 38-44)	0 - 42,11% (47, 48, 53, 54)	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.					
	Nein	94 (61,44%)	2,7 - 44,74% (24-35, 38-44)	57,89% - 100% (47, 48, 53, 54)		
	Fehlend	-	-	-		
	ECOG- Status zur Baseline	N 153	-	-		
	ECOG 0	41 (26,8%)	12,65% - 100% (26-35, 38-44)	18,42% - 20% (47, 48, 53, 54)		
	ECOG 1	112 (73,2%)	0% - 86,75% (26-35, 38-44)	75 % - 81,58 % (47, 48, 53, 54)		
	ECOG 2		0% - 17,57% (26-35, 38-44)	0 - 5% (47, 48, 53, 54)		
	Fehlend	-	0% - 1,15% (26-35, 38-44)			
	Region des Prüfzentru ms	N 153	-	-		
	Nordamer ika	30 (19,61%)	0% - 100% (24, 25, 28, 29, 36, 37)	-		
	Europa	25 (16,34%)	0% - 27% (24, 25, 28, 29, 36, 37)	-		
	Asien	88 (57,52%)	0% - 90,96% (24, 25, 28, 29, 36, 37)	-		

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>																																																										
	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>Andere</td> <td>10 (6,54%)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Anzahl der vorherigen Behandlungslinien</td> <td>N</td> <td>153</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>60 (39,22%)</td> <td>83,22% - 99,4% (28, 29, 43, 44)</td> <td>100% (51, 52)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>2</td> <td>47 (30,72%)</td> <td>0,6% - 16,78% (28, 29, 43, 44)</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>3</td> <td>23 (15,03%)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>4+</td> <td>23 (15,03%)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gehirnmetastasen</td> <td>N</td> <td>153</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Nein</td> <td>117 (76,47%)</td> <td>83,38% - 88,52% (24, 25, 28, 29, 41, 42)</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Ja</td> <td>36 (23,53%)</td> <td>11,48% - 16,62% (24, 25, 28, 29, 41, 42)</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </table> <p>Insgesamt ist auf Grund der vergleichbaren Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS und den 16 für die herangezogenen RCTs zur zVT davon auszugehen, dass die Patientenpopulationen hinsichtlich der allgemeinen Erkrankungs-Charakteristika, der Komorbiditäten und der Vorbehandlungen hinreichend ähnlich sind. Im Vergleich der Baseline-Charakteristika ergibt sich ebenfalls ein vergleichbares Bild der Patientenpopulationen. Abweichungen zwischen den Patientenpopulationen in Hinsicht</p>		Andere	10 (6,54%)	-	-		Anzahl der vorherigen Behandlungslinien	N	153	-	-			1	60 (39,22%)	83,22% - 99,4% (28, 29, 43, 44)	100% (51, 52)			2	47 (30,72%)	0,6% - 16,78% (28, 29, 43, 44)	-			3	23 (15,03%)	-	-			4+	23 (15,03%)	-	-		Gehirnmetastasen	N	153	-	-			Nein	117 (76,47%)	83,38% - 88,52% (24, 25, 28, 29, 41, 42)	-			Ja	36 (23,53%)	11,48% - 16,62% (24, 25, 28, 29, 41, 42)	-					
	Andere	10 (6,54%)	-	-																																																							
Anzahl der vorherigen Behandlungslinien	N	153	-	-																																																							
	1	60 (39,22%)	83,22% - 99,4% (28, 29, 43, 44)	100% (51, 52)																																																							
	2	47 (30,72%)	0,6% - 16,78% (28, 29, 43, 44)	-																																																							
	3	23 (15,03%)	-	-																																																							
	4+	23 (15,03%)	-	-																																																							
Gehirnmetastasen	N	153	-	-																																																							
	Nein	117 (76,47%)	83,38% - 88,52% (24, 25, 28, 29, 41, 42)	-																																																							
	Ja	36 (23,53%)	11,48% - 16,62% (24, 25, 28, 29, 41, 42)	-																																																							

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf die Variablen Abstammung, Raucherstatus und die Anzahl der vorherigen Therapielinien sind entweder nicht relevant für das Auftreten von Nebenwirkungen oder führen zu einer konservativen Analyse zuungunsten von Amivantamab (56-58).</p> <p>Die im Nutzendossier abgebildete, deskriptive Analyse, basierend auf einer erweiterten Patientenpopulation (NSCLC EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status) innerhalb eines vergleichbaren Indikationsgebietes, wird von Janssen weiterhin zur Beurteilung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Amivantamab im Vergleich gegenüber der zVT herangezogen. Auch wenn ein Nutzen auf Basis dieses Vergleiches nicht unmittelbar quantifizierbar ist, lässt sich nicht ableiten, dass mit der Behandlung von Amivantamab im Vergleich mit der zVT ein nachteiliges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil verbunden ist.</p> <p>4.2 Versorgungsnahe Daten weisen auf ein nicht unterlegenes Sicherheitsprofil von Amivantamab hin</p> <p>Die Darstellung der Sicherheit- und Verträglichkeitsdaten aus dem CRISP-Register und der Forschungsplattform NGM erfolgte im Rahmen des Dossiers aufgrund der limitierten Aussagefähigkeit ausschließlich deskriptiv auf Grundlage der Erfassung von Sicherheitsereignissen. Da die herangezogenen deskriptiven Daten einer erweiterten Patientenpopulation im Nutzendossier vom IQWiG kritisiert wurden, wurde für die Stellungnahme geprüft, inwiefern weitere Evidenz aus den versorgungsnahen Daten für vergleichende Analysen genutzt werden kann. Bei fehlenden Daten innerhalb der Sicherheits- und Verträglichkeitserfassung versorgungsnaher Daten können als</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>				
	<p>alternativer Ansatz in der Wirksamkeitserfassung enthaltene Variablen für einen adäquaten Vergleich herangezogen werden. Ein möglicher Ansatz zur Auswertung versorgungsnaher Daten hinsichtlich der Sicherheit- und Verträglichkeit besteht darin, den durch Toxizität begründeten Studien- oder Therapieabbruch bzw. Therapiewechsel als Proxy für unerwünschte Ereignisse heranzuziehen. Sowohl innerhalb der CRISP-Kohorte als auch bei der NGM-Kohorte wurde der Zeitpunkt des Therapieabbruches und der Grund für den Therapieabbruch (CRISP) oder Therapiewechsel (NGM) innerhalb der Wirksamkeitserfassung für die jeweiligen Registerstudien erfasst. Therapieabbrüche, für die als Grund des Abbruches die Toxizität der Therapie aufgeführt wird, können somit mit den in klinischen Studien regelhaft erfassten Gesamtraten zu Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, verglichen werden.</p> <p>Tabelle 8: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen</p> <table border="1" data-bbox="264 1002 1415 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="264 1002 459 1056">Studie</th> <th data-bbox="459 1002 1415 1056">Operationalisierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="264 1056 459 1369">CHRYSALIS</td> <td data-bbox="459 1056 1415 1369"> <p>Es werden alle ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation auftretenden therapiebedingten unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE), die zum Abbruch der Therapie führen, in die Analyse einbezogen. Die Kodierung der UE wird gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v23.0) vorgenommen.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für die Safety-Population (n=153) zum dritten Datenschnitt (März 2021).</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Operationalisierung	CHRYSALIS	<p>Es werden alle ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation auftretenden therapiebedingten unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE), die zum Abbruch der Therapie führen, in die Analyse einbezogen. Die Kodierung der UE wird gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v23.0) vorgenommen.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für die Safety-Population (n=153) zum dritten Datenschnitt (März 2021).</p>	
Studie	Operationalisierung					
CHRYSALIS	<p>Es werden alle ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation auftretenden therapiebedingten unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE), die zum Abbruch der Therapie führen, in die Analyse einbezogen. Die Kodierung der UE wird gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v23.0) vorgenommen.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für die Safety-Population (n=153) zum dritten Datenschnitt (März 2021).</p>					

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CRISP Die Gründe für einen Therapieabbruch wurden im eCRF als „Progressive Disease“, „Toxicity“ oder „Other“ dokumentiert. Anhand der dokumentierten Gründe wurden die Therapielinien identifiziert, in denen unerwünschte Ereignisse (Toxizität) der Grund für einen Therapieabbruch waren. Bei einem Therapieabbruch auf Grund von Toxizität wird der Tag des Therapieabbruches als Eventzeitpunkt gezählt.</p> <p>Die Analyse wird mit dem Tag des Abbruchs der Therapie + 30 Tage als Zensierungsdatum bei fehlenden Ereignissen berechnet.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für alle Behandlungslinien, in welchen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien als Komparator eingesetzt wurde. Der Auswertungszeitraum umfasst den 27. April 2017 bis zum 30. Juni 2021.</p> <p>NGM Die Gründe für die Initiierung einer neuen Therapie wurden für die Kategorien „Toxicity“, „Therapy refused“, „no subsequent therapy“ und „not known“ aus den Patientenakten extrahiert. Anhand der dokumentierten Gründe wurden die Therapielinien identifiziert, in denen unerwünschte Ereignisse (Toxizität) der Grund für einen Therapieabbruch waren. Bei einem Therapiewechsel auf Grund von Toxizität wird der Tag des Therapieabbruches als Eventzeitpunkt gezählt.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="264 528 1413 772" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>Die Analyse wird einmal mit dem Tag des Abbruchs der Therapie + 30 Tage als Zensierungsdatum bei fehlenden Ereignissen berechnet.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für alle Behandlungslinien, in welchen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien als Komparator eingesetzt wurde. Der Auswertungszeitraum umfasst den 20. September 2013 bis zum 08. Juli 2021.</p> </div> <p>In der Studie CHRYSALIS zeigen sich zum dritten Datenschnitt (März 2021) bei der Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, im Behandlungsarm 18 Ereignisse (11,8%). Im Kontrollarm (Multikomparator des Gepoolt CRISP/NGM Hauptanalysesets) ist ein Behandlungsabbruch auf Grund von Toxizität in der CRISP-Kohorte dokumentiert (2,9%). Auf Grund von fehlender Dokumentierung bei den Abbruchgründen ist allerdings davon auszugehen, dass dieser Wert eine deutliche Unterschätzung darstellt.</p> <p>Tabelle 9: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und EU Gepoolt für die Zentren unabhängig vom einbezogenen Land (EU) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>					
	Studie	Amivantamab		Multikomparator a		Amivantamab vs. Multikomparator
		Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) b	Median [95%- KI] c	Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) b	Median [95%-KI] c	Naiv HR [95%-KI] p-Wert d
	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
	Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm					
	CHRYALI Se vs. CRISP	18/153 (11,8%)	23,00 [19,58; n.a.]	1/7 (14,2%)	n.a. [2,10, n.a.]	0,39 [0,05; 3,00], p=0,3644
	CHRYALI Se vs. NGM h	18/153 (11,8%)	23,00 [19,58; n.a.]	0/27 (0%)	n.a.	n.a.
	CHRYALI Se vs. Gepoolt CRISP/NG M	18/153 (11,8%)	23,00 [19,58; n.a.]	1/34 (2,9%)	n.a. [n.a.; n.a.]	2,34 [0,31; 17,51], p=0,4076

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.					
	Sensitivitätsanalysenset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm					
	CHRYALI S e vs. CRISP	18/153 (11,8%)	23,00 [19,58; n.a.]	1/5 (20%)	n.a. [2,10, n.a.]	0,30 [0,03; 1,80], p=0,1585
	CHRYALI S e vs. NGM h	18/153 (11,8%)	23,00 [19,58; n.a.]	0/7 (0%)	n.a.	n.a.
	CHRYALI S e vs. Gepoolt CRISP/NG M	18/153 (11,8%)	23,00 [19,58; n.a.]	1/12 (8,3%)	n.a. [n.a.; n.a.]	0,74 [0,10; 5,37], p=0,7646

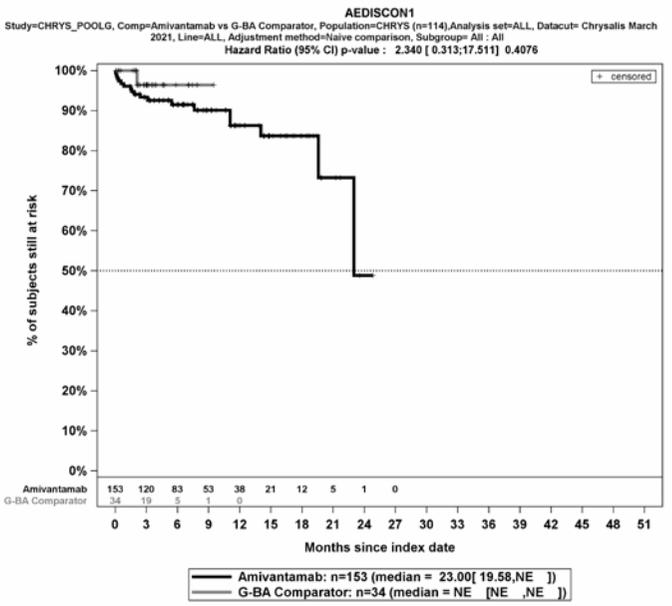
Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed im CRISP-Register und der NGM Forschungsplattform</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. Gepoolt NGM/CRISP) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: Safety-Population, alle mit der Prüfindervention behandelten Patienten.</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, n.a.: nicht abschätzbar, NGM: Netzwerk Genomische Medizin</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p> <p>Es zeigen sich bei den naiven Analysen des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen keine statistisch signifikanten Effekte.</p>	

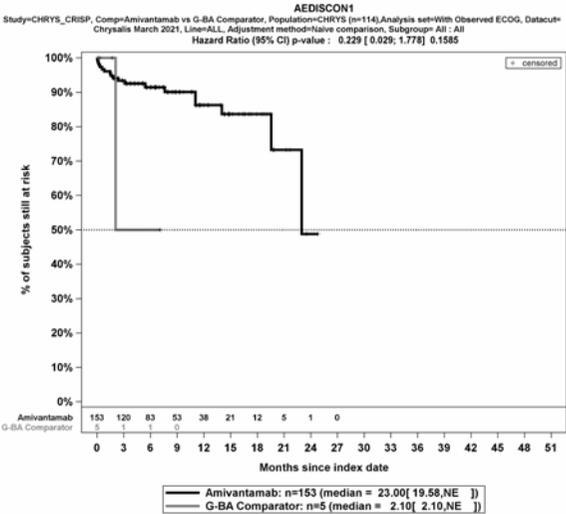
Stellungnehmer:

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<div data-bbox="280 550 918 1133"> <p style="text-align: center;">AEDISCON1</p> <p style="font-size: small;">Study=CHRYIS_CRISP, Comp=Amivantamab vs G-BA Comparator, Population=CHRYIS (n=114), Analysis set=ALL, Datacut= Chrysalis March 2021, Line=ALL, Adjustment method=Naive comparison, Subgroup= All : All Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.388 [0.050; 2.999] 0.3644</p> <p style="font-size: x-small;">Amivantamab: n=153 (median = 23.00 [19.58, NE]) G-BA Comparator: n=7 (median = NE [2.10, NE])</p> </div> <p>Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Unerwünschte Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen aus dem Vergleich zwischen CHRYALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus CRISP (Hauptanalyset): ECOG Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Unerwünschte Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyse) set): ECOG Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p>  <p>Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Unerwünschte Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus CRISP (Sensitivitätsanalyse) mit ECOG Status von 0 oder 1</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p>	

Stellungnehmer:

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																									
	<p>AEDISCON1 Study=CHRYIS_POOLG, Comp=Amivantamab vs G-BA Comparator, Population=CHRYIS (n=114), Analysis set=With Observed ECOG, Datacut=Chrysalis March 2021, Line=ALL, Adjustment method=Naive comparison, Subgroup= All : All Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.739 [0.102; 5.367] 0.7646</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Months since index date</th> <th>Amivantamab (n)</th> <th>G-BA Comparator (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>153</td><td>12</td></tr> <tr><td>3</td><td>120</td><td>5</td></tr> <tr><td>6</td><td>83</td><td>2</td></tr> <tr><td>9</td><td>53</td><td>0</td></tr> <tr><td>12</td><td>38</td><td></td></tr> <tr><td>15</td><td>21</td><td></td></tr> <tr><td>18</td><td>12</td><td></td></tr> <tr><td>21</td><td>5</td><td></td></tr> <tr><td>24</td><td>1</td><td></td></tr> <tr><td>27</td><td>0</td><td></td></tr> <tr><td>30</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>33</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>36</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>39</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>42</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>45</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>48</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>51</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>— Amivantamab: n=153 (median = 23.00 [19.58, NE])) — G-BA Comparator: n=12 (median = NE [2.10, NE]))</p> <p>Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Gepoolt NGM/CRISP (Sensitivitätsanalyset): Dokumentierter ECOG Status von 0 oder 1 Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p>	Months since index date	Amivantamab (n)	G-BA Comparator (n)	0	153	12	3	120	5	6	83	2	9	53	0	12	38		15	21		18	12		21	5		24	1		27	0		30			33			36			39			42			45			48			51			
Months since index date	Amivantamab (n)	G-BA Comparator (n)																																																									
0	153	12																																																									
3	120	5																																																									
6	83	2																																																									
9	53	0																																																									
12	38																																																										
15	21																																																										
18	12																																																										
21	5																																																										
24	1																																																										
27	0																																																										
30																																																											
33																																																											
36																																																											
39																																																											
42																																																											
45																																																											
48																																																											
51																																																											

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine vergleichende Analyse ist aus Sicht von Janssen trotz der Untererfassung von Ereignissen im Kontrollarm interpretierbar, insofern als es sich um eine konservative Auswertung zuungunsten der Intervention mit Amivantamab handelt, bei der im Kontrollarm die minimale Anzahl an möglichen Ereignissen vorliegt. Bei der Analyse zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse zum Nachteil von Amivantamab. Unter der Annahme, dass die patientenrelevanten Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen das Sicherheitsprofil der Intervention und Kontrolle in einem Mindestmaß abbilden, wird abgeleitet, dass die Sicherheit- und Verträglichkeit von Amivantamab der zVT nicht nachteilig gegenübersteht. Auch diese Analyse lässt eine Quantifizierung des Nutzens nicht zu, kann aber für die Abwägung von Nutzen und Schaden herangezogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung zu Punkt 4:</p> <p>Die vorgelegten Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von Amivantamab im Vergleich zur zVT (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, oder Pemetrexed) erlauben einen Vergleich, der eine Aussage zum Sicherheitsprofil von Amivantamab zulässt. Aus den vorgelegten Analysen lässt sich ableiten, inwieweit in der Gesamtschau von einem potenziellen Schaden durch die Behandlung mit Amivantamab ausgegangen werden kann. Davon ist sowohl auf Grundlage des Vergleiches mit Daten einer erweiterten Patientenpopulation, welche im Nutzendossier bereits abgebildet und im Rahmen dieser Stellungnahme weiterführend detailliert analysiert wurde, als auch des aus den versorgungsnahen Daten herangezogenen Vergleichs zu den Unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, nicht auszugehen. Die vorgelegten Analysen sind in die Abwägung von Nutzen und Schaden einzubeziehen.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18, Z. 19ff.	<p>Zusammenfassung zur Abwägung von Nutzen und Schaden in der Nutzenbewertung zu Amivantamab</p> <p>IQWiG Bewertung</p> <p>„Für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.“</p> <p>Anmerkung Janssen</p> <p>Janssen hat die Limitationen, die sich aufgrund des Vergleiches der Zulassungsstudie CHRYSALIS mit den deutschen Versorgungsdaten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM ergeben, offen und transparent im Modul 4 des Nutzendossiers dargestellt (18). Im Rahmen dieser Stellungnahme wurden weitere vom IQWiG identifizierte Limitationen und Kritikpunkte adressiert.</p> <p>Unter Einbeziehung der adressierten Kritikpunkte und den zusätzlichen im Rahmen dieser Stellungnahme präsentierten Analysen und zusätzlichen Informationen ist Janssen der Meinung, dass die vorgelegte Evidenz ausreichend ist um einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab in der Indikation fortgeschrittenes NSLCLC EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten</p>	<p><i>Aus der Gesamtbewertung:</i></p> <p>Aus den vorgelegten indirekten Vergleichen ergeben sich lediglich Ergebnisse zum Gesamtüberleben, jedoch nicht zu anderen patientenrelevanten Endpunkten. Darüber hinaus sind die Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht groß genug, als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden können.</p> <p>Aufgrund von relevanten Unsicherheiten, die sich aus der Identifizierung und Vollständigkeit der Confounder, fehlenden Daten zu Patientencharakteristika und deren Auswirkung auf die Bildung der ausgewerteten Patientenpopulationen und auf die Adjustierung der Confounder ergeben, ist der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab nicht geeignet.</p> <p>Insgesamt sind die verbleibenden Unsicherheiten derart gravierend, dass die vorgelegten Vergleiche nicht für die</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abzuleiten. Dieser Ableitung liegt die folgende Rationale zugrunde:</p> <p>Der Effekt im Gesamtüberleben, der im naiven Vergleich bereits als sehr groß einzuschätzen ist (Hazard Ratio 0,36 [0,22; 0,58], $p > 0,0001$), ist über alle Sensitivitätsanalysen und Datenquellen hinweg eindeutig und konsistent.</p> <p>Sowohl die Identifikation von potenziellen Störgrößen als auch deren Prüfung auf Vollständigkeit, die Ermittlung und Validierung der Kausalzusammenhänge mittels des kausalen Graphen und die Ableitung eines minimal ausreichenden Adjustierungssets sachgerecht und sorgfältig durchgeführt wurde. Die vorgelegten versorgungsnahen Daten sind sehr umfangreich und ausreichend, um eine aussagekräftige Confounder-Adjustierung vorzunehmen.</p> <p>Der Effekt im Gesamtüberleben ist aufgrund der durchgeführten Adjustierung (PSM: HR 0,43; 95%-KI [0,25; 0,74]; $p = 0,002$; Multivariable Regression: HR 0,39; 95%-KI [0,22; 0,70]; $p = 0,0014$) auf der Basis der Confounderanalyse durch die Behandlung mit Amivantamab und nicht allein durch systematische Verzerrung zu erklären.</p> <p>Die vorgelegten Daten zur Sicherheit- und Verträglichkeit im Vergleich zur zVT lassen nicht erkennen, dass ein größerer Schaden durch die Therapie mit Amivantamab im Vergleich zur zVT verbunden ist. Die Abwägung von Nutzen und Schaden ist damit in der Nutzenbewertung zu Amivantamab möglich.</p> <p>Bei der Ableitung des Zusatznutzens ist zudem zu berücksichtigen, dass es sich bei den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine kleine Patientenpopulation handelt. Diese ist gekennzeichnet durch einen besonders schweren Krankheitsverlauf</p>	<p>Nutzenbewertung herangezogen werden können. Davon unbenommen sind Ergebnisse zu nur einem patientenrelevanten Endpunkt nicht ausreichend.</p> <p>Zusammen genommen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet und lassen keinen adäquaten Vergleich von Amivantamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.</p> <p>Der G-BA gelangt zu dem Ergebnis, dass für Amivantamab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie die für eine weitere Chemotherapie infrage kommen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und eine palliativ intendierte Therapiesituation. Für diese Patienten gibt es derzeit keine wirksamen, zielgerichteten Therapieoptionen, die zugleich eine bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens erreichen. Die Patienten haben einen hohen, derzeit ungedeckten medizinischen Bedarf für eine wirksame, gut verträgliche und zielgerichtete Therapieoptionen. Vor dem Hintergrund dieser besonderen Therapiesituation stellt Amivantamab die erste wirksame, zielgerichtete und im Sicherheitsprofil nicht nachteiligere Therapieoption für diese Patienten dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Eine Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention mit Amivantamab im Vergleich zur zVT (Multikomparatorvergleich: Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) ist auf Basis der im Nutzendossier präsentierten und im Rahmen dieser Stellungnahme ergänzten Daten möglich. Der Effekt im Gesamtüberleben durch die Intervention mit Amivantamab ist sehr groß und nicht allein durch eine systematische Verzerrung zu erklären. Die vorgelegten Daten zur Sicherheit- und Verträglichkeit im Vergleich zur zVT lassen nicht erkennen, dass ein größerer Schaden durch die Therapie mit Amivantamab im Vergleich zur zVT verbunden ist. Insgesamt lässt sich für die Behandlung mit Amivantamab ein Zusatznutzen ableiten.</p>	
	<p>5. Studienpool ist vollständig</p> <p>5.1 Informationsbeschaffung mit anderen Suchfiltern identifiziert keine zusätzliche Evidenz</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p>5.1 Der Nutzenbewertung des IQWiG ist folgendes Zitat zu entnehmen:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15, Z. 7ff.	<p>„Dies ist zum einen darin begründet, dass der pU in bibliografischen Datenbanken einen Suchfilter verwendet, der ausschließlich zur Identifikation von Studien mit nicht randomisierten Vergleichsgruppen geeignet ist. Durch die Verwendung dieses Filters können somit weder nicht vergleichende Studien noch Registerstudien zuverlässig identifiziert werden. Zum anderen wäre auch die vom pU beschriebene Suche nach nicht vergleichenden, klinischen Studien und nicht interventionellen retrospektiven Beobachtungsstudien nicht ausreichend die Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sicherzustellen. Um eine vollständige Identifizierung von weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, wäre es insgesamt notwendig gewesen, keine Einschränkung hinsichtlich Studientypen vorzunehmen bzw. zusätzlich gezielt nach Registern und Registerstudien zu suchen.“</p> <p>Anmerkung Janssen</p> <p>Um die Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zVT im relevanten Anwendungsgebiet nachzuweisen, führt Janssen Suchen mit den Suchblöcken für Population, Intervention und mit anerkannten Suchfiltern für Beobachtungsstudien durch. Um Publikationen mit Ergebnissen von Patientenregistern zu erhalten, wird darüber hinaus mit weiteren Freitext-Begriffen für Register, Registerstudien und Real World Daten gesucht.</p> <p>Die für die Stellungnahme aktualisierte systematische Suche in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials wird, wie schon in der eingereichten Recherche vom</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>16.11.2021, durch keinen Suchfilter für einen Studientypen eingeschränkt. Zur Identifikation von nicht interventionellen retrospektiven Beobachtungsstudien wird in den Datenbanken Medline und Embase jeweils der Suchfilter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (59) eingesetzt, der in einer Untersuchung von Avau (60) validiert und optimiert wurde, um Ausgewogenheit von Sensitivität, Genauigkeit (Precision) und „Numbers needed to read“ zu erreichen. Die komplette Dokumentation der Suchstrategie in den obligatorischen bibliographischen Datenbanken befindet sich im Anhang 5.1. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Publikationen werden dahingehend angepasst, als dass nur Publikationen eingeschlossen werden, die Ergebnisse in dem deutschen Versorgungskontext vergleichbaren Setting berichten. Die Ergebnisse des Screenings der erhaltenen Publikationen weisen nicht auf zusätzlich verfügbare Evidenz im deutschen Versorgungskontext hin.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung zu Punkt 5.1:</p> <p>Da eine Erweiterung der SLR in bibliographischen Datenbanken auf die Studientypen Beobachtungsstudien und auf Register und Registerstudien keine zusätzliche Evidenz im relevanten Anwendungsgebiet hervorbringt, ist der im Nutzendossier herangezogene durch eine SLR identifizierbare Studienpool vollständig.</p> <p>5.2 Janssen adressiert die Frage nach weiteren Registerstudien zum Vergleich mit der Studie CHRYSALIS</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p>5.2 Der Nutzenbewertung des IQWiG ist folgendes Zitat zu entnehmen:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14, Z. 31ff.	<p>„So hat der pU für die europäische Zulassung von Amivantamab der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) neben der Studie CHRYSALIS Daten zu einer retrospektiven Kohorte im relevanten Anwendungsgebiet aus dem Flatiron-Register vorgelegt [16]. Weshalb der pU diese Registerstudie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, erläutert er im Dossier nicht. Darüber hinaus existieren weitere Register (z. B. Fred Hutch Cancer Surveillance System [41], Thoracic Tumours Register [RTT] [42]) im Anwendungsgebiet des NSCLC, in die möglicherweise für die vorliegende Fragestellung relevante Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden.“</p> <p>Anmerkung Janssen</p> <p>Im Rahmen der SLR wurden die Suchen in allen obligatorischen Studienregisterdatenbanken vorgenommen, welche transparent in Modul 4 der Nutzenbewertung von Amivantamab dokumentiert worden sind (18). Dabei wurde die relevante Patientenpopulation nicht nur mit den Synonymen für die Exon-20-Insertionsmutation, sondern darüber hinaus auch mit den Synonymen für den Überbegriff der EGFR-Mutation recherchiert, um die Sensitivität zu erhöhen. Bei diesen Recherchen konnten keine für die Indikation relevanten Studienregister identifiziert werden, weil Indikationsregister im Anwendungsgebiet NSCLC in ihren öffentlichen Einträgen in der Regel nicht angeben, ob sie Informationen zu Patienten mit seltenen Mutationen wie den NSCLC EGFR Exon-20-ins enthalten. Auch ein zur Identifikation von Registern, die auch seltene Indikationen enthalten, optimierter Suchalgorithmus ist in Abhängigkeit von Verschlagwortung und suchbarer Inhaltswiedergabe relevanter Quellen nur limitiert sensitiv. Aus diesem Grund ist die Sensitivität des in Hinblick auf die</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Population optimierten Suchalgorithmus abhängig von Verschlagwortung und suchbarer Inhaltswiedergabe relevanter Quellen.</p> <p>Basierend auf dieser Erkenntnis hat Janssen im Rahmen der Fragestellung des Zusatznutzens von Amivantamab als Monotherapie bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC EGFR Exon-20-ins nach Versagen einer platinbasierten Therapie im Vergleich zur zVT Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed, mit Hilfe von medizinischen Experten im Anwendungsgebiet nach relevanten, nationalen Studienregistern gesucht. Die Suche nach nationalen Versorgungsdaten ist hierbei in der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext begründet. Sowohl die Kooperation mit dem CRISP-Register und der Forschungsplattform NGM führte zu einer jeweils separat initiierten Registerstudie mit dem Ziel der Beantwortung der Fragestellung.</p> <p>Die Daten der Flatiron-Health-Datenbank, die dem Unternehmen vorliegen und welche auch im Rahmen des EMA-Zulassungsprozesses eingereicht worden sind, wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund von strukturellen Unterschieden der Gesundheitssysteme als fragwürdig eingestuft worden ist (61). Auch vor diesem Hintergrund hat sich Janssen bei Einreichung des Nutzendossiers mit Verfahrensstart zum 15. Januar 2022 dafür entschieden, den Fokus auf nationale, versorgungsnah Daten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM zu setzen.</p> <p>Ergebnisse eines Vergleiches der Studie CHRYSALIS gegenüber den gepoolten US-amerikanischen Daten der Datenbanken Flatiron-Health-Datenbank, der Datenbank COTA und der Datenbank ConcertaAI wurden im Rahmen eines wissenschaftlichen</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Posters veröffentlicht (62). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit dem im Amivantamab Nutzendossier präsentierten Ergebnissen, wonach im Gesamtüberleben im Vergleich gegenüber den in der Versorgungsrealität eingesetzten Therapien ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil (HR 0,49 [0,31; 0,77], Median 22,8 vs. 12,8 Monate) nachgewiesen werden konnte.</p> <p>Die beiden vom IQWiG vorgeschlagenen Register Fred Hutchinson Cancer Surveillance System (63) und Thoracic Tumours Register [RTT] (64) konnten im Rahmen der systematischen Suche nicht identifiziert werden. Bei ersterem handelt es sich um ein amerikanisches Register, bei letzterem um ein spanisches. Letztlich geht jedoch aus beiden Registern und ihren Einträgen z.B. auf ihren Websites als auch auf clinicaltrials.gov im Fall von RTT nicht hervor, inwiefern in den jeweiligen Registern Daten zur Patientenpopulation NSCLC EGFR Exon-20-ins mit dem Einsatz der zVT Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed vorliegen.</p> <p>Auf Grund der Anmerkungen des IQWiG, dass keine weiteren Register für die oben genannte Fragestellung zur Wirksamkeit und Sicherheit von Amivantamab im vorliegenden Anwendungsgebiet berücksichtigt worden seien, liefert Janssen im Folgenden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben des Vergleiches Amivantamab gegenüber der zVT (Multikomparator: Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) aus zwei weiteren Datenbasen, die im Folgenden weiter erläutert werden. Im Rahmen von nationalen und internationalen Kooperationen mit verschiedenen Registern, Datenanbietern und Forschungsplattformen hat Janssen im Zuge europäischer Health Technology Assessment (HTA)-Prozesse auch mit europäischen Kooperationspartnern</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Registerstudien aufgesetzt, um länderspezifische HTA-Fragestellungen zu Amivantamab zu adressieren.</p> <p>Diese Daten lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers nicht für den Vergleich gegenüber der zVT vor, können nun aber im Rahmen dieser Stellungnahme vorgelegt werden. Auch kann hiermit die vom IQWiG vorgebrachte Unsicherheit hinsichtlich des Effektes von Amivantamab auf das Gesamtüberleben adressiert werden (siehe Abschnitt 3), so dass die im Folgenden präsentierten Ergebnisse als unterstützende Evidenz im Rahmen dieses Nutzenbewertungsprozesses von Amivantamab im vorliegenden Anwendungsgebiet dienen.</p> <p>5.2.1 Ergänzende Daten zum Gesamtüberleben, Datenbasis Caterpillar</p> <p>Caterpillar</p> <p>Die Caterpillar Registerstudie ist eine retrospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Studie, die von Janssen durchgeführt wurde, um vergleichbare Evidenz aus europäischen Versorgungsdaten für die einarmige Studie CHRYSALIS zu generieren und darauf basierend einen Vergleich zu Wirksamkeitsendpunkten aufzustellen. Die Daten entstammen europäischen Krankenakten und werden auch genutzt, um die Behandlungsmuster und die Wirksamkeit von aktuellen SACT-Ansätzen (Systematic Anti-Cancer Therapy) in der klinischen Praxis zu charakterisieren. Die Patienten werden aus verschiedenen Quellen identifiziert, einschließlich forschungsfähiger elektronischer Krankenakten (EPA) und Krankenhäuser. Die Daten werden in ein elektronisches Fallberichtsformular (eCRF) übertragen und umfassen Patienten- und Behandlungsvariablen, die für die vergleichenden Analysen der zur Wirksamkeit</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erforderlich sind. Die teilnehmenden Zentren umfassen 28 Standorte in neun Ländern in der EMEA-Region (Europe, Middle East and Africa) (65, 66). Die Patienten werden aus verschiedenen Quellen identifiziert, einschließlich forschungsfähiger elektronischer Krankenakten (EPA) und Krankenhäusern. Die Daten werden in ein elektronisches Fallberichtsformular (eCRF) übertragen und umfassen Patienten- und Behandlungsvariablen, die für die vergleichenden Analysen der zur Wirksamkeit erforderlich sind.</p> <p>Die relevante Patientenpopulation umfasst Patienten mit einem histologisch oder zytologisch bestätigten NSCLC im Stadium IIIB/C oder IV (lokal fortgeschritten oder metastasiert) und einer diagnostizierten EGFR-Exon-20-ins-Mutation (Diagnose zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.07.2020). Es werden Patienten eingeschlossen, die mindestens eine nachfolgende Therapielinie (Line Of Therapy, LOT) nach dem Datum der Gewinnung des Gewebes, an dem die EGFR-Exon-20-ins-Mutation identifiziert wurde, oder mindestens eine nachfolgende LOT nach Progression auf/nach einem platinbasierten SACT in der fortgeschrittenen Einstellung erhalten haben. Die vorherige Behandlungslinie mit platinbasiertem SACT wurde nach der Diagnose eines metastasierten NSCLC oder bei lokal fortgeschrittener Erkrankung in den 12 Monaten vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung verabreicht.</p> <p>Die Ausschlusskriterien für die Population umfassen Patienten, bei denen Aufzeichnungen einer anderen bösartigen Erkrankung in den 3 Jahren vor der Diagnose eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, mit Ausnahme von nicht-melanomem Hautkrebs vorhanden sind. Zudem können Patienten mit Aufzeichnungen einer kardiovaskulären Komorbidität zum Zeitpunkt des Beginns der nachfolgenden LOT</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach Progression auf/nach einem platinbasierten SACT (unkontrollierter Bluthochdruck, kongestive Herzinsuffizienz, Perikarditis, Myokarditis) oder vor diesem Zeitpunkt (innerhalb von 6 Monaten: Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, koronare/periphere Arterien-Bypass-Transplantation oder ein akutes Koronarsyndrom) nicht an der Kontrollkohorte teilnehmen. Das Vorhandensein einer klinisch aktiven infektiösen Lebererkrankung zum Zeitpunkt des Beginns der nachfolgenden LOT nach Progression auf/nach einem platinbasierten SACT führt ebenfalls zu einem Ausschluss der Patienten.</p> <p>Im Erfassungszeitraum werden Krankenakten für Patienten mit einer vorab diagnostizierten, aktivierenden EGFR Exon-20-ins-Mutation nach Versagen einer platinbasierten Therapie von erwachsenen Patienten mit einer bestätigten Diagnose von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB/C oder IV, gemäß TNM-Editionen) zwischen dem 01. Januar 2011 und dem 31. Juli 2020 auf ihre Teilnahmebereitschaft geprüft. Der Studienzeitraum reicht vom 01. Januar 2011 bis zum 31. Mai 2021. Damit soll sichergestellt werden, dass Patienten, die am Ende des Studienzeitraums identifiziert werden, zum Zeitpunkt der Datenerhebung mindestens zehn Monate Nachbeobachtungszeit haben, um die Ergebnisse zu beurteilen. Die Patienten werden von der Diagnose eines lokal fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC bis zum Tod jeglicher Ursache, bis zum Verlust der Nachbeobachtung oder bis zum Ende des Studienzeitraums (31. Mai 2021) nachbeobachtet. Weitere Informationen können dem STROBE Statement im Anhang 5.2.1 entnommen werden. Der Vergleich der demographischen Charakteristika der Studie CHRYSALIS und Caterpillar (deutsche Zentren, Zentren unabhängig vom Land) wird in Tabelle 25 im Anhang 5.2.1 abgebildet.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Studie CHRYSALIS wird die Efficacy-Population (N=114) des dritten Datenschnittes (30. März 2021) dargestellt.</p> <p>In Caterpillar werden auch Patienten der deutschen Studienzentren Heidelberg und Regensburg eingeschlossen. Basierend auf den patientenindividuellen Daten kann geschlossen werden, dass für die präsentierten Behandlungslinien keine Überschneidungen zwischen Caterpillar und der im Amivantamab Nutzendossier dargestellten, gepoolten Kohorte CRISP/NGM oder den im nächsten Abschnitt aufgeführten Daten der Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME) und Public Health England (PHE)-Kohorten bestehen. Der Zeitraum der Erfassung der Datenerhebung aus den verschiedenen europäischen Ländern überlappt sich, ist aber nicht identisch für alle Datenquellen.</p> <p>Nachfolgend werden Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt. Es werden Ergebnisse für die vom G-BA genannten zVT Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed gegenüber der Studie CHRYSALIS (3. Datenschnitt, N=114) zunächst ausschließlich für die deutschen Studienzentren und anschließend für alle europäischen Studienzentren des Caterpillar-Projektes dargestellt. Zudem wurden analog zum Vorgehen im Nutzendossier Sensitivitätsanalysen für Patienten mit einem angenommenen und dokumentierten ECOG-Status und für Patienten mit einem dokumentierten ECOG-Status jeweils für alle, die erste oder die letzte eingeschlossene Behandlungslinie durchgeführt, deren Ergebnisse im Folgenden ebenfalls zu finden sind.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 10: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Caterpillar für die deutschen Zentren für den Endpunkt Gesamtüberleben – Haupt- und Sensitivitätsanalysen					
Studie	Amivantamab		Multikomparator Caterpillar a		Amivantamab vs. Multikomparator
	Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) b	Median [95%- KI] c	Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) b	Median [95%-KI] c	Naiv HR [95%-KI] p-Wert d
Gesamtüberleben nur für die deutschen Zentren					
Hauptanalyse					
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm					
Chrysalis e vs. Caterpillar	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	6/7 (85,7%)	10,10 [3,35; NA]	0,23 [0,10; 0,55] p=0,0010
Sensitivitätsanalysen					
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie					

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chrysalis e vs. Caterpillar	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	6/7 (85,7%)	10,10 [3,35; NA]	0,23 [0,10; 0,55] p=0,0010
Hauptanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index- Behandlungslinie						
	Chrysalis e vs. Caterpillar	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	6/7 (85,7%)	10,10 [3,35; NA]	0,23 [0,10; 0,55] p=0,0010
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm						
	Chrysalis e vs. Caterpillar	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	3/4 (75,0%)	9,10 [5,26; NA]	0,23 [0,07; 0,77] p=0,0163
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index- Behandlungslinie						
	Chrysalis e vs. Caterpillar	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	3/4 (75,0%)	9,10 [5,26; NA]	0,23 [0,07; 0,77] p=0,0163
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index- Behandlungslinie						

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<table border="1" data-bbox="248 523 1429 1364"> <tr> <td data-bbox="248 523 427 651">Chrysalis e vs. Caterpillar</td> <td data-bbox="427 523 584 651">40/114 (35,1%)</td> <td data-bbox="584 523 763 651">22,77 [17,48; NA]</td> <td data-bbox="763 523 936 651">3/4 (75,0%)</td> <td data-bbox="936 523 1115 651">9,10 [5,26; NA]</td> <td data-bbox="1115 523 1429 651">0,23 [0,07; 0,77] p=0,0163</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="248 651 1429 1364"> <p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed in Caterpillar.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. Caterpillar) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p> </td> </tr> </table>							Chrysalis e vs. Caterpillar	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	3/4 (75,0%)	9,10 [5,26; NA]	0,23 [0,07; 0,77] p=0,0163	<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed in Caterpillar.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. Caterpillar) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p>					
Chrysalis e vs. Caterpillar	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	3/4 (75,0%)	9,10 [5,26; NA]	0,23 [0,07; 0,77] p=0,0163													
<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed in Caterpillar.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. Caterpillar) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p>																		

Stellungnehmer:

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																										
	<p style="text-align: center;">Overall Survival</p> <p>Study=CHRYS_CAT, Comp=Amivantamab vs G-BA Comparator, Population=All ECOG (German sites), Analysis set=GBA basket, Datacut=Chrysalis March 2021, Line=ALL, Adjustment method=Naive comparison, Subgroup= All : All Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.229 [0.095; 0.550] 0.0010</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>Amivantamab</td> <td>114</td> <td>108</td> <td>101</td> <td>82</td> <td>60</td> <td>36</td> <td>20</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>G-BA Comparator</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">Months since index date</p> <p style="text-align: center;"> — Amivantamab: n=114 (median = 22.77 [17.48, NE]) — G-BA Comparator: n=7 (median = 10.10 [3.35, NE]) </p>	Amivantamab	114	108	101	82	60	36	20	8	5	4	2	0	G-BA Comparator	7	6	4	4	2	0							
Amivantamab	114	108	101	82	60	36	20	8	5	4	2	0																
G-BA Comparator	7	6	4	4	2	0																						

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Caterpillar: Dokumentierter und angenommener ECOG Status von 0 oder 1 und deutsche Zentren Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p> <p>Beim naiven Vergleich mit Einschluss der Patienten mit dokumentiertem und angenommenen ECOG Status von 0 oder 1 und den deutschen Zentren zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 40 Ereignisse (35,1%) und im Vergleich zum Kontrollarm (Multikomparator Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) 6 Ereignisse (85,7%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 10,10 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,23 [0,10; 0,55] p=0,0010).</p>	

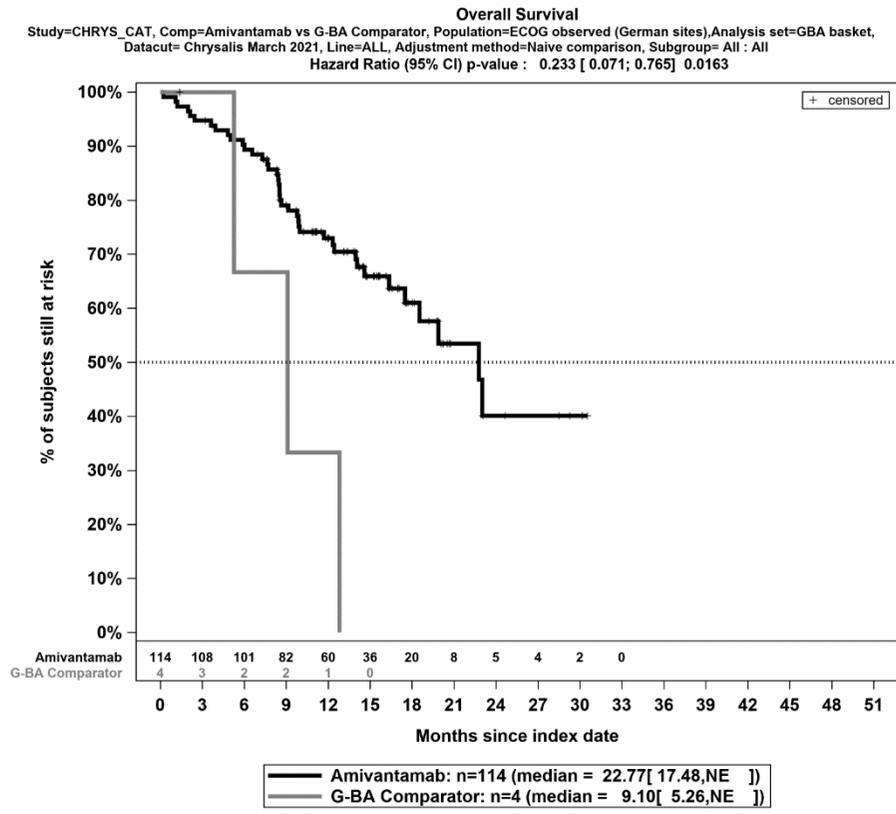


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Caterpillar: Dokumentierter ECOG Status von 0 oder 1 und deutsche Zentren

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

Beim naiven Vergleich mit Einschluss der Patienten mit dokumentiertem ECOG Status von 0 oder 1 und deutschen Zentren zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 40 Ereignisse (35,1%) und im Vergleich zum Kontrollarm (Multikomparator Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) 3 Ereignisse (75,0%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 9,10 Monate im

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																													
<p>Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,23 [0,07; 0,77], p=0,0163).</p> <p>Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen konsistente Ergebnisse. Kaplan-Meier-Kurven zu den Sensitivitätsanalysen für die deutschen Zentren zu den ersten und letzten Index-Behandlungslinien sind im Anhang 5.2.1 dokumentiert.</p> <p>Tabelle 11: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und Caterpillar für die Zentren unabhängig vom einbezogenen Land (EU) für den Endpunkt Gesamtüberleben – Sensitivitätsanalyse</p> <table border="1" data-bbox="264 842 1417 1279"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Amivantamab</th> <th colspan="2">Multikomparator Caterpillar a</th> <th>Amivantamab vs. Multikomparator</th> </tr> <tr> <th>Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) b</th> <th>Median [95%- KI] c</th> <th>Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) b</th> <th>Median [95%-KI] c</th> <th>Naiv HR [95%-KI] p-Wert d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Gesamtüberleben unabhängig vom einbezogenen Land (EU)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Hauptanalyse</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm</td> </tr> </tbody> </table>		Studie	Amivantamab		Multikomparator Caterpillar a		Amivantamab vs. Multikomparator	Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) b	Median [95%- KI] c	Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) b	Median [95%-KI] c	Naiv HR [95%-KI] p-Wert d	Gesamtüberleben unabhängig vom einbezogenen Land (EU)						Hauptanalyse						Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm						
Studie	Amivantamab		Multikomparator Caterpillar a		Amivantamab vs. Multikomparator																										
	Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) b	Median [95%- KI] c	Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) b	Median [95%-KI] c	Naiv HR [95%-KI] p-Wert d																										
Gesamtüberleben unabhängig vom einbezogenen Land (EU)																															
Hauptanalyse																															
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm																															

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chrysalis g vs. Caterpillar	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	17/19 (89,5%)	8,25 [5,26; 12,58]	0,25 [0,14; 0,43] p<0,0001
Sensitivitätsanalysen						
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie						
	Chrysalis e vs. Caterpillar	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	16/18 (88,9%)	8,25 [3,48; 12,58]	0,25 [0,14; 0,45] p<0,0001
Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index- Behandlungslinie						
	Chrysalis e vs. Caterpillar	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	16/18 (88,9%)	8,25 [3,48; 11,11]	0,23 [0,13; 0,42] p<0,0001
Sensitivitätsanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm						

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chrysalis e vs. Caterpillar	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	9/11 (81,8%)	8,44 [3,48; 16,66]	0,25 [0,14; 0,43] p<0,0001	
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index- Behandlungslinie							
	Chrysalis e vs. Caterpillar	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	8/10 (80,0%)	9,10 [3,48; 16,66]	0,26 [0,12; 0,56] p=0,0005	
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index- Behandlungslinie							
	Chrysalis e vs. Caterpillar	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	8/10 (80,0%)	8,44 [3,48; 12,81]	0,22 [0,10; 0,48] p=0,0001	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed in Caterpillar.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. Caterpillar) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p>	

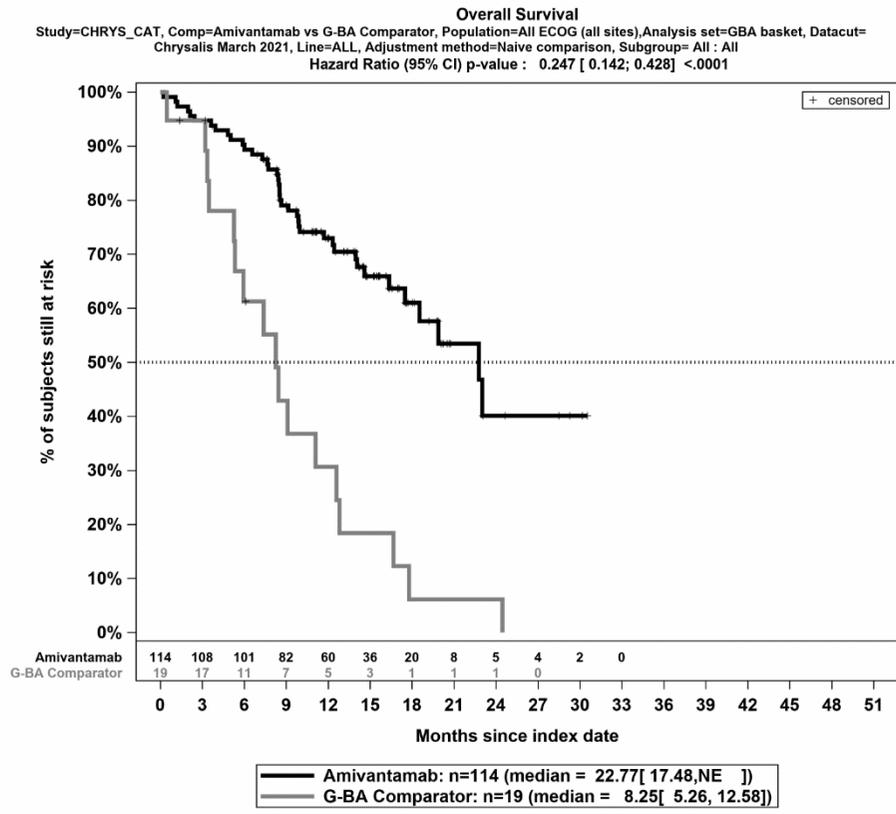


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Caterpillar: Dokumentierter und angenommener ECOG Status von 0 oder 1 unabhängig vom einbezogenen Land (EU)

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

Beim naiven Vergleich mit Einschluss der Patienten mit dokumentiertem und angenommener ECOG Status von 0 oder 1 und unabhängig vom einbezogenen Land (EU) zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 40 Ereignisse (35,1%) und im Vergleich zum im Kontrollarm (Multikomparator Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nintedanib, Pemetrexed) 17 Ereignisse (89,5%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 8,25 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,25 [0,14; 0,43] p<0,0001).	

Overall Survival
 Study=CHRYS_CAT, Comp=Amivantamab vs G-BA Comparator, Population=ECOG observed (all sites), Analysis set=GBA basket, Datacut=Chrysalis March 2021, Line=ALL, Adjustment method=Naive comparison, Subgroup= All : All
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.246 [0.140; 0.433] <.0001

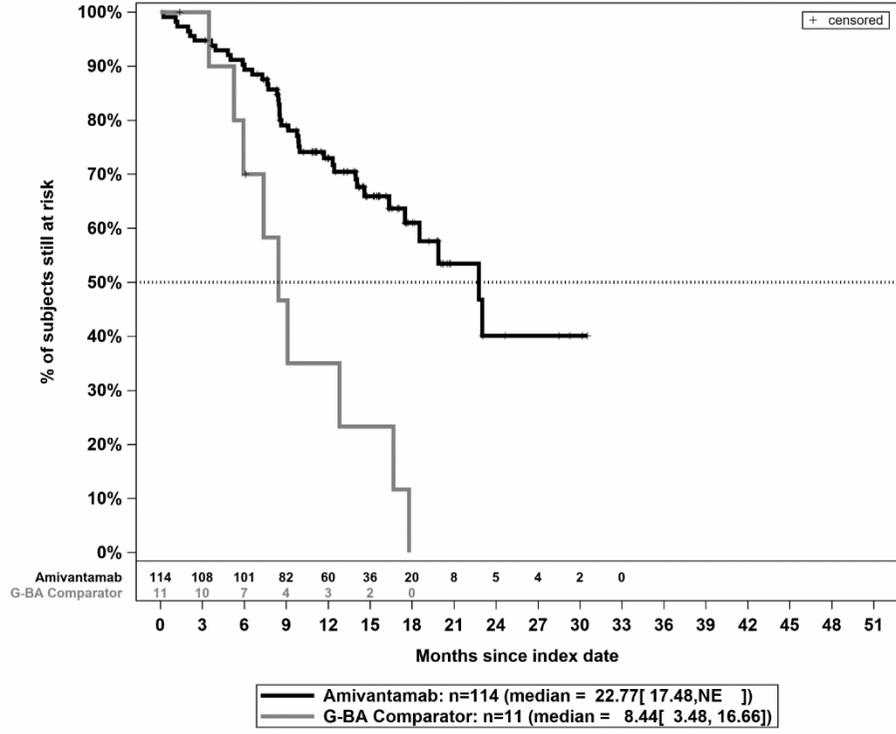


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Caterpillar: Dokumentierter ECOG Status von 0 oder 1 und Zentren unabhängig vom einbezogenen Land (EU)

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

Beim naiven Vergleich mit Einschluss der Patienten mit dokumentiertem ECOG Status von 0 oder 1 und unabhängig vom einbezogenen Land (EU) zeigen sich im

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsarm (Amivantamab) 40 Ereignisse (35,1%) und im Vergleich zum Kontrollarm (Multikomparator Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) 9 Ereignisse (81,8%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 8,44 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,25 [0,14; 0,43] p<0,0001).</p> <p>Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen konsistente Ergebnisse. Kaplan-Meier-Kurven zu den Sensitivitätsanalysen zu den Zentren unabhängig vom einbezogenen Land (EU) zu den ersten und letzten Index-Behandlungslinien sind im Anhang 5.2.1 dokumentiert.</p> <p>Die Ergebnisse, welche aus dem Vergleich der Studie CHRYSALIS mit den Daten zur zVT aus Caterpillar resultieren, bestätigen die im Nutzendossier von Amivantamab präsentierten Ergebnisse zum Gesamtüberleben. In der Gesamtschau ergibt sich ein statistisch signifikanter und konsistenter Überlebensvorteil von Amivantamab im Vergleich zur zVT. Janssen ist bewusst, dass der Vergleich gegenüber den Daten des Caterpillar-Projektes ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet ist, weshalb die Ergebnisse als unterstützende Evidenz abgebildet werden.</p> <p>Für eine Analyse der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten von Amivantamab gegenüber der zVT lagen innerhalb des Caterpillar-Projektes keine entsprechenden Daten vor, die zur Analyse hätten herangezogen werden können.</p> <p>5.2.2 Ergänzende Daten zum Gesamtüberleben, Datenbasis gepoolter Vergleich europäischer Datenbanken</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gepoolter Vergleich europäischer Datenbanken</p> <p>Zu den europäischen Kooperationspartnern im Zuge länderspezifischer HTA-Fragestellungen gehören das Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME) Register aus Frankreich sowie das Public Health England (PHE) Register aus England. Für den Vergleich von Amivantamab gegenüber der zVT werden die Patienten, die mit der vom G-BA genannten zVT Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed aus dem CRISP Register, der Forschungsplattform NGM und den Registern ESME sowie PHE gepoolt gegenüber der Studie CHRYSALIS (3. Datenschnitt, N=114) dargestellt. Der Zeitraum der Datenerfassung überschneidet sich, ist aber nicht identisch. Während für das CRISP-Register Daten im Zeitraum von 17. April 2017 bis zum 30. Juni 2021 Daten erhoben wurden, wurden für NGM Daten im Zeitraum vom 20. September 2013 bis 08. Juli 2021 herangezogen. ESME umfasst den Zeitraum von Januar 2015 bis April 2021, PHE erfasst die Daten in den vollständigen Jahren 2016 und 2018. Basierend auf den patientenindividuellen Daten kann geschlossen werden, dass für die präsentierten Behandlungslinien zur zVT keine Überlappungen zwischen ESME und PHE und CRISP und NGM bestehen. Da die europäischen Daten zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers Janssen noch nicht für die deutschen zVT (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) vorlagen, werden sie im Rahmen dieser Stellungnahme als unterstützende Evidenz ergänzend dargestellt. Für Patienten mit einem angenommenen und dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 und eine Sensitivitätsanalyse für Patienten mit einem dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 werden jeweils wie im Nutzendossier naive Vergleiche durchgeführt. Weitere Informationen zu ESME und PHE können dem Anhang 5.2.2 entnommen werden. Der</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich der demographischen Charakteristika der Studie CHRYSALIS und gepoolten, europäischen Daten wird in Tabelle 28 im Anhang 5.2.2 abgebildet. Bei der Studie CHRYSALIS wird die Efficacy-Population (N=114) des dritten Datenschnittes (30. März 2021) dargestellt.</p> <p>ESME</p> <p>Das ESME-Register aus Frankreich bietet unabhängige und qualitativ hochwertige aggregierte Versorgungsdaten. Die Datenplattform wird durch manuelle Transkription von Krankenakten aufgebaut und setzt sich aus Patienten-, Behandlungs- und Krankenhausdatenbanken zusammen. Im Jahr 2014 startete Unicancer R&D das Forschungsprogramm Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME), um vorhandene reale Patientendaten in der Onkologie zu zentralisieren. Unicancer zentralisiert die Daten von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkrebs, die in einem der teilnehmenden Zentren (French Comprehensive Cancer Centres (FCCC), Universitätskliniken und Allgemeinkrankenhäuser) behandelt werden. Die Daten stehen der wissenschaftlichen und medizinischen Gemeinschaft sowie der pharmazeutischen Industrie und den Gesundheitsbehörden zur Analyse zur Verfügung. Die ESME Registerstudie ist eine retrospektive Kohortenstudie (67).</p> <p>Die Zielsetzung für die Registerstudie ESME ist es, eine externe Kontrollkohorte für die Studie CHRYSALIS in der klinischen Praxis bereitzustellen.</p> <p>In die ESME Registerstudie werden weibliche und männliche Patienten, die zu Beginn der Datenerhebung 18 Jahre oder älter sind, eingeschlossen. Die relevante Patientenpopulation umfasst Patienten mit einem histologisch bestätigten</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fortgeschrittenem NSCLC, d. h. Diagnose eines NSCLC im Stadium IIIA, IIIB, IIIC, IV, IV-A oder IV-B, oder Diagnose eines NSCLC im Frühstadium mit anschließendem Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung. Es werden Patienten eingeschlossen, die eine Erstlinienbehandlung oder Strahlentherapie nach einer NSCLC-Diagnose erhalten haben und ab dem 1. Januar 2015 in einem medizinischen Zentrum (entweder vollständig oder teilweise) behandelt wurden. Zu den Behandlungsstrategie gehören Strahlentherapie, Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Immuntherapie oder, nur bei metastasiertem Krebs, Diagnoseverfahren. Weitere Details können den STROBE-Statements im Anhang 5.2.2 entnommen werden.</p> <p>PHE</p> <p>Die PHE Registerstudie ist eine retrospektive, deskriptive, nicht-interventionelle Registerstudie, in der eine Reihe von Patientenkohorten mit einem NSCLC und Schlüsselaspekte ihrer Behandlung anhand routinemäßiger administrativer Diagnose- und Behandlungsdaten verfolgt werden. Die Behandlungsdaten für die PHE-Registerstudie sind über das Krebsanalysesystem (CAS) verfügbar. Dieses System wird vom National Cancer Registration, Analysis Service (NCRAS) und Public Health England (PHE) verwaltet und gepflegt. Das CAS enthält den Nationalen Krebsregistrierungsdatensatz für England (NCRD) mit Verknüpfungen zu anderen Datensätzen, die zusammen die Verfolgung des Behandlungsverlaufs und der Gesundheitsergebnisse der Patienten durch die Sekundärversorgung ermöglichen und eine Quelle für qualitativ hochwertige reale Daten auf Bevölkerungsebene darstellen. (68)</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Zielsetzung für die Registerstudie PHE ist es, eine externe Kontrollkohorte für die Studie CHRYSALIS in der klinischen Praxis bereitzustellen.</p> <p>In die PHE Registerstudie werden Patienten, die zu Beginn der Datenerhebung 18 Jahre oder älter sind, eingeschlossen. Die relevante Patientenpopulation umfasst Patienten mit einem bestätigten fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, d.h. Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium IIIB/C oder IV befinden. Die Patienten müssen eine bestätigte EGFR-Mutation aufweisen, die über die molekulare Bestätigung eines durchgeführten EGFR-Tests mit einem auffälligen Testergebnis ermittelt wird. Zudem muss eine bestätigte Exon-20-ins-Mutation zwischen drei Monaten vor und zu jedem Zeitpunkt nach der Diagnose vorliegen. Es werden nur Patienten eingeschlossen, die nachweislich eine platinbasierte Therapie nach oder bis zu einem Monat vor ihrer NSCLC-Diagnose begonnen haben (um z.B. den Beginn der Behandlung vor der Bestätigung der Diagnose zu erfassen) und einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 aufweisen, der in der ersten Behandlung dokumentiert ist.</p> <p>Die Ausschlusskriterien für die Population umfassen Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse ein CDF (Cancer Drug Fund)-Arzneimittel eines Nicht-Sponsors erhalten, das für die betreffende Indikation (d. h. NSCLC) geprüft wird. Ausgeschlossen werden ebenfalls Patienten, die keine Gelegenheit hatten, eine Behandlung zu erhalten (und verstorben sind), sodass die Überlebensdaten nicht berechnet werden können oder bei denen in der Datenbank Probleme mit unzureichender Datenqualität vorliegen. Des Weiteren werden Patienten ausgeschlossen, wenn es Hinweise auf bestimmte Komorbiditäten und klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen in der Zeit vor Beginn der</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betreffenden Therapielinie gibt, bei Komorbiditäten in den letzten 24 Monaten vor Beginn der jeweiligen Post-platin Therapielinie (z.B. Medikamenteninduzierte interstitielle Lungenerkrankung (ILD)) sowie bei Hinweisen auf eine primäre Krebsdiagnose, die nicht ein NSCLC ist, die zwischen drei Jahren und einem Tag vor dem Beginn der jeweiligen Post-platin Therapielinie gestellt wurde. Patienten mit vorhandenen unbehandelten Gehirnmastasen und die zwischen Diagnose und Beginn der Linie die Wirkstoffe Poziotinib (HM781-36B, NOV120101) oder Mobocertinib (TAK788) zur Behandlung der EGFR-Exon-20-ins erhalten haben, werden nicht eingeschlossen. Weitere Details können den STROBE-Statements im Anhang 5.2.1 entnommen werden.</p> <p>Nachfolgend werden für den Endpunkt Gesamtüberleben jeweils die Ergebnisse der Hauptanalyse mit ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen dargestellt. Zudem erfolgten analog zum Vorgehen im Nutzendossier Sensitivitätsanalysen, deren Ergebnisse ebenfalls im Folgenden zu finden sind.</p> <p>Tabelle 12: Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Studie CHRYSALIS zum dritten Datenschnitt (März 2021) und EU Gepoolt (CRISP, NGM, ESME, PHE) für den Endpunkt Gesamtüberleben – Haupt- und Sensitivitätsanalysen</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie	Amivantamab		Multikomparator EU Gepoolt a		Amivantamab vs. Multikomparator
		Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) b	Median [95%-KI] c	Behandlungs- linien mit Ereignis n/N (%) b	Median [95%-KI] c	Naiv HR [95%-KI] p-Wert d
	Gesamtüberleben					
	Hauptanalyse					
	Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm					
Chrysalis e vs. EU Gepoolt	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	41/51 (80,4%)	12,65 [8,21; 16,43]	0,44 [0,28; 0,69] p=0,0003	
	Sensitivitätsanalysen					
	Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie					

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chrysalis e vs. EU Gepoolt	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	39/48 (81,3%)	12,65 [8,80; 16,79]	0,45 [0,29; 0,71] p=0,0005
Hauptanalyseaset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index- Behandlungslinie						
	Chrysalis e vs. EU Gepoolt	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	39/48 (81,3%)	12,65 [8,21; 15,61]	0,43 [0,28; 0,68] p=0,0002
Sensitivitätsanalyseaset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm						
	Chrysalis e vs. EU Gepoolt	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	16/21 (76,2%)	12,65 [8,80; 17,28]	0,45 [0,26; 0,79] p=0,0048
Sensitivitätsanalyseaset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index- Behandlungslinie						

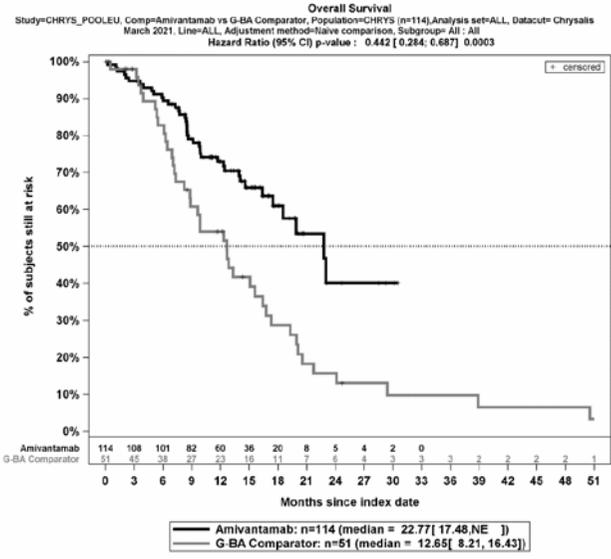
Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Chrysalis vs. EU Gepoolt	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	15/20 (75,0%)	12,68 [8,80; 17,28]	0,48 [0,28; 0,84] p=0,0095	
Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index- Behandlungslinie							
	Chrysalis vs. EU Gepoolt	40/114 (35,1%)	22,77 [17,48; NA]	15/20 (75,0%)	12,68 [8,80; 17,28]	0,48 [0,28; 0,83] p=0,0093	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Der Multikomparatorvergleich enthält alle Behandlungslinien mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed in den Europäischen Datenbanken CRISP, NGM, ESME und PHE.</p> <p>b: In der Studie CHRYSALIS hat jeder Patient genau eine Behandlungslinie und fließt mit dieser in die Analyse ein. Patienten in der Versorgungsrealität können die Ein- und Ausschlusskriterien in mehreren Behandlungslinien während ihrer Beobachtung erfüllen. Alle eingeschlossenen Behandlungslinien fließen in die Analyse ein.</p> <p>c: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. EU Gepoolt) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet.</p> <p>e: Efficacy-Population, alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, ESME: Epidemiological Strategy and Medical Economics research programme, KI: Konfidenzintervall, n bzw. N: Anzahl, NGM: Netzwerk Genomische Medizin, PHE: Public Health England</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p>	

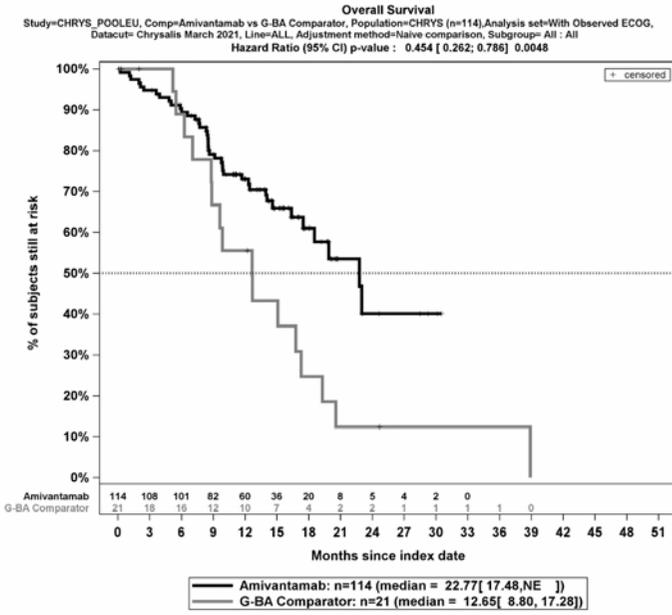
Stellungnehmer:

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	 <p>Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus dem gepoolten Vergleich europäischer Datenbanken (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beim naiven Vergleich mit Einschluss der Patienten mit dokumentiertem und angenommenen ECOG Status von 0 oder 1 zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) 40 Ereignisse (35,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) 41 Ereignisse (80,4%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 12,65 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,44 [0,28; 0,69], p=0,0003).</p> <p>Die weiteren Kaplan-Meier-Kurven zu den Sensitivitätsanalysen zu den ersten und letzten Index-Behandlungslinien sind im Anhang 5.2.1 dokumentiert.</p>	

Stellungnehmer:

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
 <p>Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus dem gepoolten Vergleich europäischer Datenbanken (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – naiver Vergleich</p>		

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p> <p>Beim naiven Vergleich mit Einschluss der Patienten mit dokumentiertem ECOG Status von 0 oder 1 zeigen sich im Behandlungsarm (Amivantamab) im Vergleich zum Behandlungsarm 40 Ereignisse (35,1%) und im Kontrollarm (Multikomparator Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) 16 Ereignisse (76,2%). Die mediane Zeit zum Ereignis beträgt im Behandlungsarm 22,77 und 12,65 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,45 [0,26; 0,79], p=0,0048). Es zeigen sich bei den naiven und den adjustierten Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben für die Analysen zu allen Behandlungslinien mit den G-BA-Komparatoren, zu den Behandlungslinien mit einem dokumentierten oder angenommenen bzw. dokumentierten ECOG-Status von 0 oder 1 und den jeweiligen Analysen mit Einschluss der ersten und letzten Behandlungslinie je Patienten konsistente Ergebnisse.</p> <p>Die weiteren Kaplan-Meier-Kurven zu den Sensitivitätsanalysen zu den ersten und letzten Index-Behandlungslinien sind im Anhang 5.2.1 dokumentiert.</p> <p>Die Ergebnisse, welche aus dem Vergleich der Studie CHRYSALIS mit den europäischen, gepoolten Daten (CRISP, NGM, ESME, PHE) resultieren, bestätigen die im Nutzendossier von Amivantamab präsentierten Ergebnisse zum Gesamtüberleben. In der Gesamtschau ergibt sich ein statistisch signifikanter und konsistenter Überlebensvorteil von Amivantamab im Vergleich zur zVT. Janssen ist bewusst, dass der Vergleich gegenüber den europäischen, gepoolten Daten ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet ist, weshalb die Ergebnisse als unterstützende Evidenz abgebildet werden.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für eine Analyse der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten von Amivantamab gegenüber der zVT lagen innerhalb von ESME und PHE keine Daten vor, die zur Analyse hätten herangezogen werden können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung zu Punkt 5.2:</p> <p>Aus Sicht von Janssen führt die Rationale zur ausschließlichen Berücksichtigung deutsche Register zur Adressierung der für das Nutzendossier von Amivantamab relevanten Fragestellung zu einem sachgerechten Vorgehen bzgl. der herangezogenen Evidenz. Basierend auf der Anmerkung des IQWiG zur Berücksichtigung potenzieller weiterer Register, liefert Janssen die Datenquellen Caterpillar sowie den europäischen, gepoolten Vergleich, für welche naive Haupt- und Sensitivitätsanalysen zwischen Amivantamab, basierend auf den Studiendaten der Studie CHRYSALIS, und der zVT (Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pemetrexed) präsentiert werden. Deren Ergebnisse stehen mit Einklang mit den im Abschnitt 3 präsentierten Ergebnissen zum konsistenten und statistisch signifikanten Vorteil zum Endpunkt Gesamtüberleben durch die Gabe von Amivantamab und sollten bei der Ableitung des Zusatznutzens von Amivantamab berücksichtigt werden.</p>	
	<p>6. Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapien ist adäquat</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p>Der Nutzenbewertung des IQWiG ist folgendes Zitat zu entnehmen:</p> <p>„In den Registern liegen keine Angaben dazu vor, welche Dosierung bzw. wie viele Zyklen der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
S. 17, Z. 37ff.	<p>Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed die Patientinnen und Patienten erhielten. Der pU gibt im Dossier nur an, dass die im Register dokumentierte verordnete Therapie im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes, unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus, liegt. Es kann daher nicht beurteilt werden, inwieweit diese Wirkstoffe entsprechend der Fachinformationen [4-6] und Leitlinie [7] verabreicht wurden und dies einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.“</p> <p>Anmerkung Janssen</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme werden die Informationen zur Anzahl der Zyklen und zur Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed für die im Nutzendossier herangezogenen Kohorten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM nachgereicht.</p> <p>CRISP</p> <p>Für die sieben Patienten des CRISP-Registers, welche im Rahmen der Hauptanalyse des Amivantamab Nutzendossiers herangezogen worden sind (d.h. mit dokumentierten und angenommenen ECOG Status von 0 oder 1), wurden sieben Behandlungslinien der zVT verabreicht. Insgesamt erhielten davon drei Patienten Docetaxel, zwei Patienten Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und drei weitere Patienten Pemetrexed. Für alle Patienten im CRISP-Register liegt eine Information zur Dosierung vor. Durch die Gabe der Kombination aus Docetaxel und Nintedanib sowie der Monotherapie wurde Docetaxel insgesamt 6 Patienten gegeben.</p> <p>Tabelle 13: Anteil fehlender Werte zur Dosierung zu den zVT im CRISP-Register</p> <table border="1" data-bbox="264 1353 1406 1399"> <tr> <td>zVT</td> <td>Docetaxel (N=6)</td> <td>Nintedanib (N=3)</td> <td>Pemetrexed (N=3)</td> </tr> </table>	zVT	Docetaxel (N=6)	Nintedanib (N=3)	Pemetrexed (N=3)	<p>Aus „<i>Selektion der Patientenpopulationen und Umgang mit fehlenden Daten</i>“</p> <p>In den Registern fehlen Daten zur Ausprägung von Patientencharakteristika, die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Selektion der Patientenpopulation in den Registerstudien verwendet und teilweise auch als relevante Confounder identifiziert wurden. Sofern Angaben zu diesen Kriterien in den Registern fehlen, nimmt der pharmazeutische Unternehmer Werte im Normbereich an und schließt diese Patientinnen und Patienten in seine Auswertungen ein. Eine Selektion der Patientenpopulationen auf Basis einer Annahme von Normwerten ist nicht adäquat, da weitgehend unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten in den Registerstudien die angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien rein auf Basis der Annahme von Normwerten</p>
zVT	Docetaxel (N=6)	Nintedanib (N=3)	Pemetrexed (N=3)			

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table border="0"> <tr> <td data-bbox="271 544 539 612">Angaben zur Dosierung</td> <td data-bbox="539 544 831 612">6 (100%)</td> <td data-bbox="831 544 1122 612">3 (100%)</td> <td data-bbox="1122 544 1413 612">3 (100%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 628 539 667">Unbekannt</td> <td data-bbox="539 628 831 667">0 (0%)</td> <td data-bbox="831 628 1122 667">0 (0%)</td> <td data-bbox="1122 628 1413 667">0 (0%)</td> </tr> </table> <p data-bbox="264 683 1413 1070">Für vier Patienten mit Docetaxel wurde die maximale Dosierung von 75g/m² verabreicht, wobei bei einem Patienten im Laufe der Therapie die Dosierung auf 80% reduziert wurde. Bei einem Patienten war die Dosierung insgesamt geringer als die maximale Dosierung (80-90%) (69). Für Nintedanib erfolgt bei zwei Patienten eine maximale Dosierung von 2x200mg gemäß der Fachinformation (70). Bei einem weiteren Patienten zeigte sich eine geringere maximale Dosierung. Für Pemetrexed erfolgte bei zwei Patienten eine maximale Dosierung von 500mg/m² gemäß der Fachinformation, mit einer Reduktion der Dosierung auf 75% (71). Insgesamt erfolgte die Dosierung der zVT bei allen Patienten aus der herangezogenen CRISP-Kohorte leitliniengemäß, nach dem Ermessen des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung wichtiger patientenindividueller Faktoren wie z.B. Gewicht und Laborparameter.</p> <p data-bbox="264 1086 1413 1337">Für die Anzahl der Zyklen lag bei CRISP für 78% der Patienten mit der zVT eine Angabe vor. Die Anzahl der Zyklen lag für Docetaxel zwischen einem und sechs Zyklen und bei Pemetrexed zwischen drei bis sieben Zyklen. Da sich diese Patienten in einem palliativen Stadium ihrer Erkrankung befinden, besteht die Möglichkeit die Wirkstoffe als eine dauerhafte Erhaltungstherapie anzuwenden. Daher wird die Zyklusanzahl abhängig vom Allgemeinzustand, Komorbidität und Ansprechen des Patienten patientenindividuell angepasst (5).</p> <p data-bbox="264 1353 338 1383">NGM</p>	Angaben zur Dosierung	6 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	Unbekannt	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<p data-bbox="1442 528 2072 762">erfüllen und daher in die vorgelegten Analysen eingeschlossen wurden. Zudem kann aufgrund fehlender Angaben nicht beurteilt werden, inwieweit die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe entsprechend der Fachinformation und Leitlinien verabreicht wurden.</p>
Angaben zur Dosierung	6 (100%)	3 (100%)	3 (100%)							
Unbekannt	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)							

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Für die 24 Patienten der Forschungsplattform NGM, welche im Rahmen der Hauptanalyse (d.h. mit dokumentierten und angenommenen ECOG Status von 0 oder 1) des Amivantamab Nutzendossiers herangezogen worden sind, wurden 27 Behandlungslinien der zVT verabreicht. Insgesamt wurden davon in zehn Behandlungslinien Docetaxel, in 12 Behandlungslinien Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und in fünf Behandlungslinien Pemetrexed verabreicht. Durch die Gabe der Kombination aus Docetaxel und Nintedanib sowie der Monotherapie wurde Docetaxel insgesamt in 22 Behandlungslinien gegeben. Es liegt nicht für alle Behandlungslinien eine Angabe zur Dosierung vor. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.</p> <p>Tabelle 14: Anteil fehlender Werte zur Dosierung zu den zVT in der Forschungsplattform NGM</p> <table border="1" data-bbox="264 948 1406 1145"> <thead> <tr> <th data-bbox="264 948 555 1002">zVT</th> <th data-bbox="555 948 846 1002">Docetaxel (N=22)</th> <th data-bbox="846 948 1137 1002">Nintedanib (N=12)</th> <th data-bbox="1137 948 1406 1002">Pemetrexed (N=5)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="264 1002 555 1098">Angaben zur Dosierung</td> <td data-bbox="555 1002 846 1098">13 (59,09%)</td> <td data-bbox="846 1002 1137 1098">6 (50,00%)</td> <td data-bbox="1137 1002 1406 1098">3 (60,00%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="264 1098 555 1145">Unbekannt</td> <td data-bbox="555 1098 846 1145">9 (40,91%)</td> <td data-bbox="846 1098 1137 1145">6 (50,00%)</td> <td data-bbox="1137 1098 1406 1145">2 (40,00%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für Docetaxel Behandlungslinien liegen für 22 Behandlungslinien (59,09%) der Informationen zur Dosierung vor. In zehn Behandlungslinien wurde die maximale Dosierung von 75g/m² gegeben, wobei bei 5 von diesen im Laufe der Therapie die Dosierung auf 75-80% reduziert wurde. Bei zwei Behandlungslinien war die Dosierung insgesamt geringer als die maximale Dosierung (80-90%) (69). Für Nintedanib liegen für 50% der Behandlungslinien Informationen vor, bei drei Behandlungslinien erfolgte eine maximale Dosierung von 2x200mg gemäß der Fachinformation, mit einer Dosisreduktion</p>	zVT	Docetaxel (N=22)	Nintedanib (N=12)	Pemetrexed (N=5)	Angaben zur Dosierung	13 (59,09%)	6 (50,00%)	3 (60,00%)	Unbekannt	9 (40,91%)	6 (50,00%)	2 (40,00%)	
zVT	Docetaxel (N=22)	Nintedanib (N=12)	Pemetrexed (N=5)											
Angaben zur Dosierung	13 (59,09%)	6 (50,00%)	3 (60,00%)											
Unbekannt	9 (40,91%)	6 (50,00%)	2 (40,00%)											

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf 75% bei einer Behandlungslinie zur Erhaltung der Therapie (70). Bei drei Behandlungslinien zeigt sich eine geringere maximale Dosierung (50-75%). Für Pemetrexed erfolgte bei allen Patienten eine maximale Dosierung von 500mg/m² gemäß der Fachinformation (71). Insgesamt erfolgte die Dosierung bei allen Behandlungslinien aus NGM leitliniengemäß nach dem Ermessen des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung wichtiger patientenindividueller Faktoren wie z.B. Gewicht und Laborparameter.</p> <p>Für die Anzahl der Zyklen lag bei NGM für 59% der zVT eine Angabe vor. Die Anzahl der Zyklen lag für Docetaxel zwischen einem und sieben Zyklen und bei Pemetrexed zwischen drei bis zehn Zyklen. Da sich diese Patienten in einem palliativen Setting befinden, besteht die Möglichkeit die Wirkstoffe als eine Erhaltungstherapie anzuwenden. Daher wird die Zyklusanzahl abhängig vom Allgemeinzustand, Komorbidität und Ansprechen des Patienten patientenindividuell angepasst (5).</p> <p>Sowohl die Dosierung als auch die Anzahl der Zyklen der einzelnen, für den Vergleich mit Amivantamab herangezogenen Patienten des CRISP-Registers und der Forschungsplattform NGM wurden durch medizinische Experten validiert. Die herangezogenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass die Verabreichung der zVT in relevantem Maße von der fachinformations-konformen Gabe abweicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung zu Punkt 6:</p> <p>Die Informationen zu Dosierung und Zyklen der in der Versorgungsrealität angewendeten zVT liegen für das CRISP-Register und die Forschungsplattform NGM vor. Die vorgelegten Daten zur Dosierung und Zyklen für die zVT Docetaxel, Docetaxel in</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed zeigen, dass die Therapien in der CRISP- und NGM-Kohorte jeweils entsprechend der Fachinformation und Leitlinie verabreicht wurden. Die adäquate Umsetzung der jeweiligen zVT ist bei der Bewertung gegenüber der Intervention mit Amivantamab und bei der Interpretation der Ergebnisse sowie der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Glossar: Confounder. 2022 [09.05.2022]. <https://www.iqwig.de/sonstiges/glossar/confounder.html>.
2. Lin HM, Yin Y, Crossland V, Wu Y, Ou SI. EGFR Testing Patterns and Detection of EGFR Exon 20 Insertions in the United States. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3(3):100285.
3. Feng Y, Feng G, Lu X, Qian W, Ye J, Manrique CA, et al. Exploratory analysis of introducing next-generation sequencing-based method to treatment-naive lung cancer patients. *J Thorac Dis*. 2018;10(10):5904-5912.
4. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie*. 2010;64 Suppl 2:e1-164.
5. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Krebshilfe. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [27.10.2021]. 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
6. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 863. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report. Auftrag: A19-43. Version: 1.1. Stand: 13.05.2020 2020 [09.05.2022]. https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf?rev=117386.
7. IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020 [09.05.2022]. https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
8. Elwert F. Graphical Causal models. Chapter 13. In: Morgan, SL *Handbook of causal analysis for social research*. 2013.
9. Niemeyer A, Kluge S, Gurisch C, Hoffmann W, Kostuj T, Olbrich K, et al. [Position paper of the German Network for Health Services Research (DNVF) on application-related data collection according to Social Code Book V]. *Gesundheitswesen*. 2021;83(4):309-313.
10. Textor J. Drawing and Analyzing Causal DAGs with DAGitty [27.11.2021]. 2020. <http://www.dagitty.net/manual-3.x.pdf>.
11. Rohrer JM. Thinking Clearly About Correlations and Causation: Graphical Causal Models for Observational Data. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*. 2018;1(1):27-42.
12. Rothman KJGS, Lash TL. *Modern Epidemiology. Design Strategies to Improve Study Accuracy*. 3rd ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
13. Williams TC, Bach CC, Matthiesen NB, Henriksen TB, Gagliardi L. Directed acyclic graphs: a tool for causal studies in paediatrics. *Pediatr Res*. 2018;84(4):487-493.
14. Xcenda GmbH. Confounderanalyse - Systematische Literaturrecherche und Expertenvalidierung. 2021.
15. Janssen Research & Development. Clinical Protocol. A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Protocol 61186372EDI1001; Phase 1. AMENDMENT 9. JNJ-61186372. 30.04.2020. 2020.
16. Janssen-Cilag GmbH. Zusatzanalysen Stellungnahme 10.05.2022. 2022.

17. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399-424.
18. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Amivantamab (Rybrevant®). Modul 4 A. Stand: 14.01.2022. 2022 [09.05.2022]. <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5417/Modul4.pdf>.
19. Janssen Research and Development. Clinical Overview. Updates to the CCDS, Including Updated Efficacy and Safety Data for Study 61186372EDI1001 (CHRYSALIS). (November 2021, Version 2.0 CCDS Update). Rybrevant (amivantamab). 19 November 2021. 2020.
20. European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report. Overview. RYBREVANT. Amivantamab. Procedure No. EMEA/H/C/005454/0000. Applicant: Janssen-Cilag International NV. 2021-08-30. 2021.
21. Fang T, Zhang Y, Chang VY, Roos M, Termini CM, Signaevskaia L, et al. Epidermal growth factor receptor-dependent DNA repair promotes murine and human hematopoietic regeneration. *Blood.* 2020;136(4):441-454.
22. Berry DK, Wang X, Michalski ST, Kang HC, Yang S, Creelan BC, et al. Clinical Cohort Analysis of Germline EGFR T790M Demonstrates Penetrance Across Ethnicities and Races, Sexes, and Ages. *JCO Precis Oncol.* 2020;4.
23. Yu HA, Arcila ME, Harlan Fleischut M, Stadler Z, Ladanyi M, Berger MF, et al. Germline EGFR T790M mutation found in multiple members of a familial cohort. *J Thorac Oncol.* 2014;9(4):554-558.
24. Pillai RN, Fennell DA, Kovcin V, Ciuleanu TE, Ramlau R, Kowalski D, et al. Randomized Phase III Study of Ganetespib, a Heat Shock Protein 90 Inhibitor, With Docetaxel Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (GALAXY-2). *J Clin Oncol.* 2020;38(6):613-622.
25. Synta Pharmaceuticals Corp. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Ganetespib in Combination With Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Patients With Advanced NSCLC (Galaxy 2). NCT01798485 [01.12.2021]. 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01798485>.
26. Arrieta O, Barron F, Ramirez-Tirado LA, Zatarain-Barron ZL, Cardona AF, Diaz-Garcia D, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Docetaxel vs Docetaxel Alone in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The PROLUNG Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):856-864.
27. Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. ClinicalTrials.gov: MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients, NCT02574598 [01.12.2021]. 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574598>.
28. Wu YL, Lu S, Cheng Y, Zhou C, Wang J, Mok T, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(5):867-875.
29. Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Nivolumab Compared to Docetaxel in Subjects Previously Treated With Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (CheckMate 078), NCT02613507 [01.12.2021]. 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02613507>.
30. Canadian Cancer Trials Group. ClinicalTrials.gov: Reolysin in Previously Treated Advanced/Metastatic, Non Small Cell Lung Cancer Receiving Standard Salvage Therapy, NCT01708993 [01.12.2021]. 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01708993>.

31. Bradbury PA, Morris DG, Nicholas G, Tu D, Tehfe M, Goffin JR, et al. Canadian Cancer Trials Group (CCTG) IND211: A randomized trial of pelareorep (Reolysin) in patients with previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer receiving standard salvage therapy. *Lung Cancer*. 2018;120:142-148.
32. Eli Lilly Company. ClinicalTrials.gov: A Study of Chemotherapy and Ramucirumab Versus Chemotherapy Alone in Second Line Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Who Received Prior First Line Platinum-based Chemotherapy, NCT01168973 [01.12.2021]. 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01168973>.
33. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-673.
34. University Hospital Limoges. ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Docetaxel in Second Line of Treatment in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (TARSEQ), NCT01350817 [01.12.2021]. 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01350817>.
35. Auliac JB, Chouaid C, Greillier L, Monnet I, Le Caer H, Falchero L, et al. Randomized open-label non-comparative multicenter phase II trial of sequential erlotinib and docetaxel versus docetaxel alone in patients with non-small-cell lung cancer after failure of first-line chemotherapy: GFPC 10.02 study. *Lung Cancer*. 2014;85(3):415-419.
36. Eli Lilly Company. ClinicalTrials.gov: Docetaxel or Pemetrexed With or Without Cetuximab in Patients With Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00095199 [01.12.2021]. 2012. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00095199>.
37. Kim ES, Neubauer M, Cohn A, Schwartzberg L, Garbo L, Caton J, et al. Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1326-1336.
38. Fatebenefratelli, Ophthalmic H. ClinicalTrials.gov: Tarceva Italian Lung Optimization tRial (TAILOR), NCT00637910 [01.12.2021]. 2012. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00637910?term=NCT00637910&draw=2&rank=1>.
39. Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):981-988.
40. Endocyte. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of EC145 Alone Versus EC145+Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Participants With FR(++) 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer (TARGET), NCT01577654 [01.12.2021]. 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01577654>.
41. Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, Germonpré P, Saijo N, Zhou C, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(7):619-626.
42. Sanofi. ClinicalTrials.gov: ZACTIMA (an Anti-EGFR / Anti-VEGF Agent) Combined With Docetaxel Compared to Docetaxel in Non-small Cell Lung Cancer (ZODIAC), NCT00312377 [01.12.2021]. 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00312377>.
43. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Iressa Versus Docetaxel (Taxotere), NCT00076388 [01.12.2021]. 2011. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00076388>.

44. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9652):1809-1818.
45. Albert Einstein College of Medicine. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed Disodium With or Without Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IIIB-IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00950365 [01.12.2021]. 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00950365>.
46. Li T, Piperdi B, Walsh WV, Kim M, Beckett LA, Gucalp R, et al. Randomized Phase 2 Trial of Pharmacodynamic Separation of Pemetrexed and Intercalated Erlotinib Versus Pemetrexed Alone for Advanced Nonsquamous, Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(1):60-67.
47. Chinese Society of Lung Cancer. ClinicalTrials.gov: Study of Pemetrexed Versus Gefitinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer Who Have Previously Received Platinum-Based Chemotherapy Without Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations, NCT00891579 [01.12.2021]. 2012. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00891579>.
48. Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ, Zhao MF, Zhang L, Zhang XC, et al. Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2385-2391.
49. Eli Lilly Company. ClinicalTrials.gov: A Study of Induction and Maintenance Treatment of Advanced Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00789373 [01.12.2021]. 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789373>.
50. Gridelli C, Maione P, Rossi A. The PARAMOUNT trial: a phase III randomized study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately following induction first-line treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *Rev Recent Clin Trials*. 2013;8(1):23-28.
51. E. M. D. Serono. ClinicalTrials.gov: Effects of Matuzumab in Combination With Pemetrexed for the Treatment of Advanced Lung Cancer, NCT00111839 [01.12.2021]. 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00111839>.
52. Schiller JH, von Pawel J, Schütt P, Ansari RH, Thomas M, Saleh M, et al. Pemetrexed with or without matuzumab as second-line treatment for patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(12):1977-1985.
53. Eli Lilly Company. ClinicalTrials.gov: A Study for Non-Smoker Patients With Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00550173 [01.12.2021]. 2013. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00550173?term=NCT00550173>.
54. Lee DH, Lee JS, Kim SW, Rodrigues-Pereira J, Han B, Song XQ, et al. Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotinib to either pemetrexed or erlotinib alone as second-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3111-3121.
55. Endocyte. EU-CTR: A Randomized, Open-Label Phase 2 Study of EC145 Single-agent and the Combination of EC145 plus Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Participants with Folate-Receptor Positive [FR(++)] Second Line NSCLC, EudraCT No. 2012-000966-40 [01.12.2021]. 2012. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000966-40/DE>.
56. Haddish-Berhane N, Su Y, Russu A, Thayu M, Knoblauc R, Mehta J, et al. Poster: Determination and Confirmation of the Recommended Phase 2 Dose for Amivantamab in

Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertion Non-small Cell Lung Cancer. ACCP Pharmacology, September 13-17, 2021/2021.

57. Videtic GM, Stitt LW, Dar AR, Kocha WI, Tomiak AT, Truong PT, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1544-1549.

58. O'Malley M, King AN, Conte M, Ellingrod VL, Ramnath N. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(7):917-926.

59. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Search filter: Observational studies. 2022 [cited 2022 09.05.2022]. <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/>.

60. Avau B, Van Remoortel H, De Buck E. Translation and validation of PubMed and Embase search filters for identification of systematic reviews, intervention studies, and observational studies in the field of first aid. *J Med Libr Assoc*. 2021;109(4):599-608.

61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). Vom 18. Februar 2021. 2021 [09.05.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7323/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-558_TrG.pdf.

62. Minchom A, Viteri S, Bazhenova L, Gadgeel SM, Ignatius Ou S-H, Trigo J, et al. Amivantamab compared with real-world therapies in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR exon 20 insertion mutations who progressed after platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer*. 2022.

63. Fred Hutchinson Cancer Center. *Lung Cancer*. 2022 [09.05.2022]. <https://www.fredhutch.org/en/research/diseases/cancers/lung-cancer.html>.

64. Spanish Lung Cancer Group. ClinicalTrials.gov:Thoracic Tumours Register (RTT). 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02941458?term=NCT02941458>.

65. IQVIA. Statistical Analysis Plan. PROTOCOL 61186372LUC4002. CATERPILLAR-RWE STUDY: REAL-WORLD CONTEMPORARY SYSTEMIC ANTI-CANCER THERAPY EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH ADVANCED/METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBOURING EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR EX20INS (I.E. EXTERNAL CONTROL COHORT); ADJUSTED COMPARISON BETWEEN REAL-WORLD OUTCOMES IN THE EXTERNAL CONTROL COHORT AND AMIVANTAMAB OUTCOMES IN THE CHRYSALIS TRIAL. V1.1; 30 JULY 2021. 2021.

66. Janssen Pharmaceutica NV. Non-interventional Study Protocol. CATERPILLAR-RWE study: Real-world contemporary systemic anti-cancer therapy effectiveness in patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring epidermal growth factor receptor Ex20ins (i.e. external control cohort); adjusted comparison between real-world outcomes in the external control cohort and amivantamab outcomes in the CHRYSALIS trial. CATERPILLAR-RWE. Protocol 61186372LUC4002. Date: 2021-03-17. 2021.

67. UNICANCER. EPIDEMIO-STRATEGY & MEDICAL ECONOMICS (ESME). Analysis Research Project. CBP2020-23. Research Program. "Academic Real World Data Platform". Advanced & Metastatic Lung Cancer. Version 1.1. February 03, 2021. 2021.

68. Janssen Research and Development. Study Protocol for Retrospective Observational Studies Using Secondary Data. Clinical Management and Outcomes in EGFR mutation

positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). An Observational Population-Based, Standing Cohort Study in England. Pending review. 17 May 2021. 2021.

69. AxioNovo GmbH. Fachinformation Docetaxel Axios® 20 mg/ml. Stand: September 2020. 2020. www.fachinfo.de.

70. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Vargatef® Weichkapseln. Stand: April 2021. 2021. www.fachinfo.de.

71. Seacross Pharma Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Pemetrexed Seacross 100mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2021. 2021.

72. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Rybrevant® 350 mg (Amivantamab). Stand: Dezember 2021. 2021.

73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021 - veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6 - in Kraft getreten am 28. August 2021 [27.10.2021]. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf.

74. Altini M, Massa I, Balzi W, Gentili N, Foca F, Danesi V, et al. Real-world treatment patterns for metastatic non-small cell lung cancer at IRST Italy. *Annals of Oncology*. 2019;30(Supplement 2).

75. Auliac JB, Do P, Bayle S, Doubre H, Vinas F, Letreut J, et al. Non-Small Cell Lung Cancer Patients Harboring HER2 Mutations: Clinical Characteristics and Management in a Real-Life Setting. Cohort HER2 EXPLORE GFPC 02-14. *Advances in Therapy*. 2019;36(8):2161-2166.

76. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet*. 2016;387(10026):1415-1426.

77. Bilgin B, Yucel S, Yilmaz U. The efficacy of pemetrexed-based therapy in advanced lung adenocarcinoma with targetable driver mutation: A real-life experience. *Journal of Oncological Science*. 2020;6(1):43-48.

78. Burnett H, Emich H, Carroll C, Stapleton N, Mahadevia P, Li T. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. *PLoS One*. 2021;16(3 March 2021):e0247620.

79. Choudhury NJ, Schoenfeld AJ, Flynn J, Falcon CJ, Rizvi H, Rudin CM, et al. Response to standard therapies and comprehensive genomic analysis for patients with lung adenocarcinoma with EGFR exon 20 insertions. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(10):2920-2927.

80. De Marinis F, Ardizzoni A, Fontanini G, Grossi F, Cappuzzo F, Novello S, et al. Management of Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer after second-line treatment: Results of the longitudinal phase of the life observational study. *Clinical Lung Cancer*. 2014;15(5):338.

81. Giroux Leprieur E, Antoine M, Vieira T, Duruisseaux M, Poulot V, Rabbe N, et al. Clinical and molecular features in patients with advanced non-small-cell lung carcinoma refractory to first-line platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer*. 2013;79(2):167-172.

82. Gobbini E, Galetta D, Tiseo M, Graziano P, Rossi A, Bria E, et al. Molecular profiling in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer: An observational prospective study. *Lung Cancer*. 2017;111:30-37.
83. Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T, et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: A German retrospective data analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):260.
84. Ho C, Ramsden K, Zhai Y, Murray N, Sun S, Melosky B, et al. Less toxic chemotherapy improves uptake of all lines of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer a 10-year retrospective population-based review. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(8):1180-1186.
85. Kempf E, Planchard D, Chevalier TL, Soria JC. 10-year long-term survival of a metastatic EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer patient. *European Respiratory Journal*. 2015;46(1):280-282.
86. Mazieres J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, Beau-Faller M, et al. Lung cancer that harbors an HER2 Mutation: Epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(16):1997-2003.
87. Moezi M, Chandler J, Waterhouse D, Wilks S, Richards D, Hussein M, et al. Nivolumab versus chemotherapy as post-platinum therapy for advanced non-small cell lung cancer in a real-world setting. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(11):S1913.
88. Nishiyama A, Katakami N, Yoshioka H, Iwasaku M, Korogi Y, Hata A, et al. Retrospective efficacy and safety analyses of erlotinib, pemetrexed, and docetaxel in EGFR-mutation-negative patients with previously treated advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;89(3):301-305.
89. Pillai RN, Behera M, Berry LD, Rossi MR, Kris MG, Johnson BE, et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer*. 2017;123(21):4099-4105.
90. Riudavets M, Bosch-Barrera J, Cabezón-Gutiérrez L, Diz Tain P, Hernández A, Alonso M, et al. Efficacy of nintedanib plus docetaxel in patients with refractory advanced epidermal growth factor receptor mutant lung adenocarcinoma. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2021;23(12):2560-2567.
91. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Dietel M, Zirrgiebel U, Muehlenhoff L, et al. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: An observational study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):135.
92. Shukuya T, Ko R, Mori K, Kato M, Yagishita S, Kanemaru R, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients who are recommended to receive single-agent chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) as a second- or third-line chemotherapy: in the era of oncogenic drivers and molecular-targeted agents. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2015;76(4):771-776.
93. Snee M, Cheeseman S, Thompson M, Riaz M, Sopwith W, Lacoïn L, et al. Trends in the prescription of systemic anticancer therapy and mortality among patients with advanced non-small cell lung cancer: A real-world retrospective observational cohort study from the I-O optimise initiative. *BMJ Open*. 2021;11(5):e043442.
94. Wu J-Y, Yu C-J, Shih J-Y. Effectiveness of Treatments for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Exon 20 Insertion Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *Clinical Lung Cancer*. 2019;20(6):e620-e630.

95. Zugazagoitia J, Puente J, Gonzalez-Larriba JL, Manzano A, Sotelo M, Hernandez S, et al. Erlotinib versus pemetrexed for pretreated non-squamous non-small cell lung cancer patients in clinical practice. *Oncology*. 2013;84(5):255-264.
96. Unicancer. ESMÉ: improving patient management based on real-world data in cancer care. 10 25 2021. 2021 [09.05.2022].
<https://recherche.unicancer.fr/en/programs/esme/>.

Anhang 2.1: Identifizierung der relevanten Confounder mit Hilfe des minimal ausreichenden Adjustierungssets

Bei fünf der identifizierten Variablen konnte keine geeignete Literatur zu möglichen kausalen Zusammenhängen zwischen den potenziellen Confoundern identifiziert werden, sodass im finalen Graph keine Verbindung und kein Pfeil angenommen wurde (folgende Tabelle mit den Modellierung A bis E). Für die Unsicherheiten wurde der Graph jeweils angepasst, indem jeweils für die einzelnen Modellierungen ein Pfeil zwischen diese Variablen hinzugefügt wurde. Das bedeutet, es wurde je fehlender Zusammenhang ein Pfeil im kausalen Graphen ergänzt und der Output aus DAGitty der ausreichenden Adjustierungssets dargestellt. Daraufhin wurde überprüft, inwieweit sich die durch DAGitty identifizierten Adjustierungssets in den Modellierungen von den Ergebnissen der finalen minimal ausreichenden Adjustierungssets in Tabelle 1 unterscheiden. Dabei wird die Nummerierung der identifizierten finalen Adjustierungssets aus Tabelle 1 beibehalten, sodass die Gemeinsamkeiten und Unterschiede erkennbar sind.

Tabelle 15: Ergebnisse der Modellierungen A bis E

A	Re-Biopsie → Anämie
1	Alter, Anzahl Metastasen, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
2	Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmetastasen, Geschlecht, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
3	Alter, Anzahl Therapielinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
4	Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Rauchen, Krankheitsstadium
B	EGFR-Ko-Mutation TP53 → Niereninsuffizienz
5	Alter, Anzahl Metastasen, Asiatische Ethnizität, Anämie, Biomarker PD-L1, ECOG-Status, Gehirnmetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
6	Alter, Anzahl Metastasen, Asiatische Ethnizität, Anämie, EGFR-Ko-mutation TP53, ECOG-Status, Gehirnmetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
3	Alter, Anzahl Therapielinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
2	Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmetastasen, Geschlecht, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
4	Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Rauchen, Krankheitsstadium
C	Re-Biopsie → Prognostischer Score
1	Alter, Anzahl Metastasen, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
3	Alter, Anzahl Therapielinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
2	Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnmetastasen, Geschlecht, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium

- 4 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Rauchen, Krankheitsstadium
- D EGFR-Ko-Mutation TP53 → Anämie
- 5 Alter, Anzahl Metastasen, Asiatische Ethnizität, Anämie, Biomarker PD-L1, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 6 Alter, Anzahl Metastasen, Asiatische Ethnizität, Anämie, EGFR-Ko-mutation TP53, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 3 Alter, Anzahl Therapielinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 7 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, Biomarker PD-L1, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Geschlecht, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 8 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, Biomarker PD-L1, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Rauchen, Krankheitsstadium
- 9 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, EGFR-Ko-mutation TP53, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Geschlecht, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 1 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, EGFR-Ko-mutation TP53, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Rauchen, Krankheitsstadium
- 0
- E BMI → Re-Biopsie
- 1 Alter, Anzahl Metastasen, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 3 Alter, Anzahl Therapielinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 2 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Geschlecht, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 4 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Rauchen, Krankheitsstadium

In dieser Tabelle sind fünf weitere Modellierungen als Sensitivitätsanalysen für die Auswirkung auf das Gesamtüberleben aufgeführt. Bei diesen wurde untersucht, welchen Einfluss die Variablen Biomarker PD-L1, Alter, ECOG-Status, Rauchen und Re-Biopsie auf das Gesamtüberleben haben. Für die Modellierungen F, G und H war im finalen Graph in Abbildung 1 eine kausale Verbindung angenommen worden, bei der nun überprüft wird, ob der Wegfall des Zusammenhanges Auswirkungen auf Ergebnisse der finalen Adjustierungssets aus Tabelle 1 hat. Bei den Modellierungen I und J hingegen wurde keine kausale Verbindung im oben dargestellten kausalen Graphen abgebildet, sodass dort nun in den Modellierungen ein Zusammenhang dargestellt und dessen Auswirkungen auf die zu adjustierenden Confounder geprüft wird. Die Ergebnisse der Modellierungen sind in Anhang 2.1 in Tabelle 16 aufgeführt

Tabelle 16: Ergebnisse der Modellierungen F bis K

- F Biomarker PD-L1 x Gesamtüberleben
- 1 Alter, Anzahl Metastasen, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium

- 3 Alter, Anzahl Therapielinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 2 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Geschlecht, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 4 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Rauchen, Krankheitsstadium
- G Alter x Gesamtüberleben**
- 1 Anzahl Metastasen, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 3 Alter, Anzahl Therapielinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 2 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Geschlecht, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 4 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Rauchen, Krankheitsstadium
- H ECOG-Status x Gesamtüberleben**
- 1 Alter, Anzahl Metastasen, Asiatische Ethnizität, Anämie, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 1 Alter, Anzahl Therapielinien, Asiatische Ethnizität, Anämie, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 2 Alter, Anzahl Therapielinien, Anämie, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 1 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, Gehirnetastasen, Geschlecht, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 4 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Rauchen, Krankheitsstadium
- 1 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Rauchen, Krankheitsstadium
- 5 Krankheitsstadium
- I Rauchen → Gesamtüberleben**
- 3 Alter, Anzahl Therapielinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 2 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Geschlecht, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 4 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Rauchen, Krankheitsstadium
- J Re-Biopsie → Gesamtüberleben**
- 1 Alter, Anzahl Metastasen, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 3 Alter, Anzahl Therapielinien, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 2 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Geschlecht, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Krankheitsstadium
- 4 Alter, Asiatische Ethnizität, Anämie, ECOG-Status, Gehirnetastasen, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Rauchen, Krankheitsstadium

Anhang 2.2: Diagnostische Plots der im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen

Hauptanalyse-Set - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie

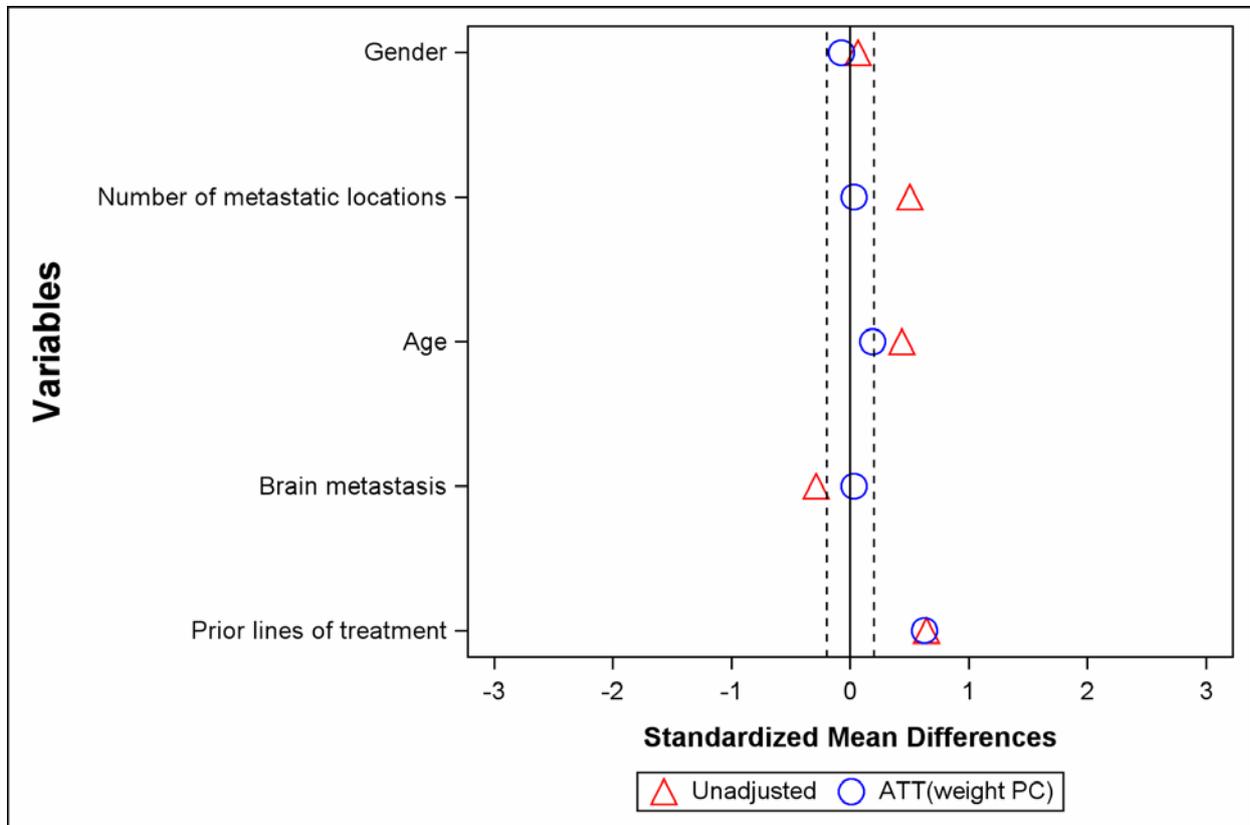


Abbildung 14: Balanciertheit der Behandlungsgruppen im mittels Propensity Score adjustierten Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyse-Set) (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen): Erste Index-Behandlungslinie

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

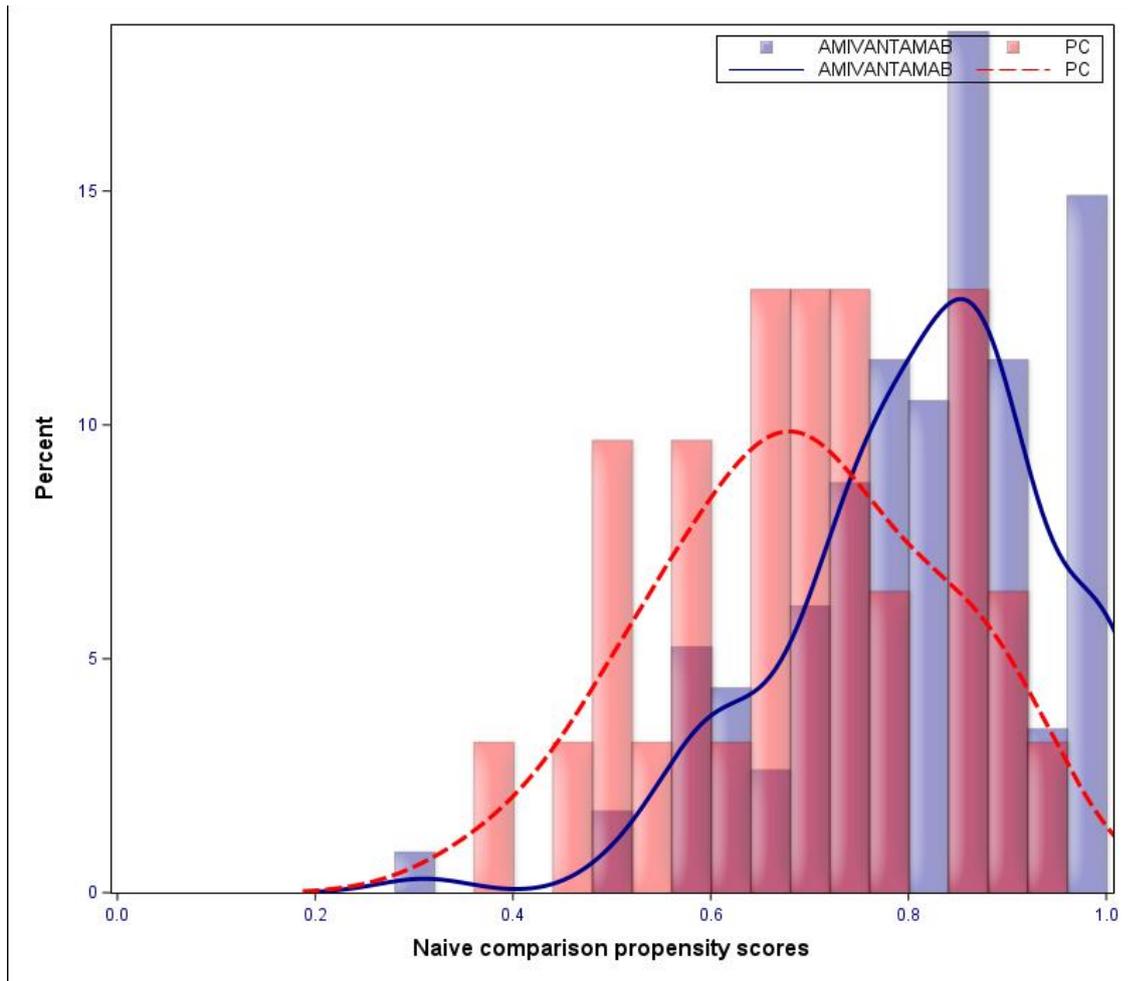


Abbildung 15: Überlappung der Propensity Scores zum Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyseset) (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen): Erste Index-Behandlungslinie

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

Hauptanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index- Behandlungslinie

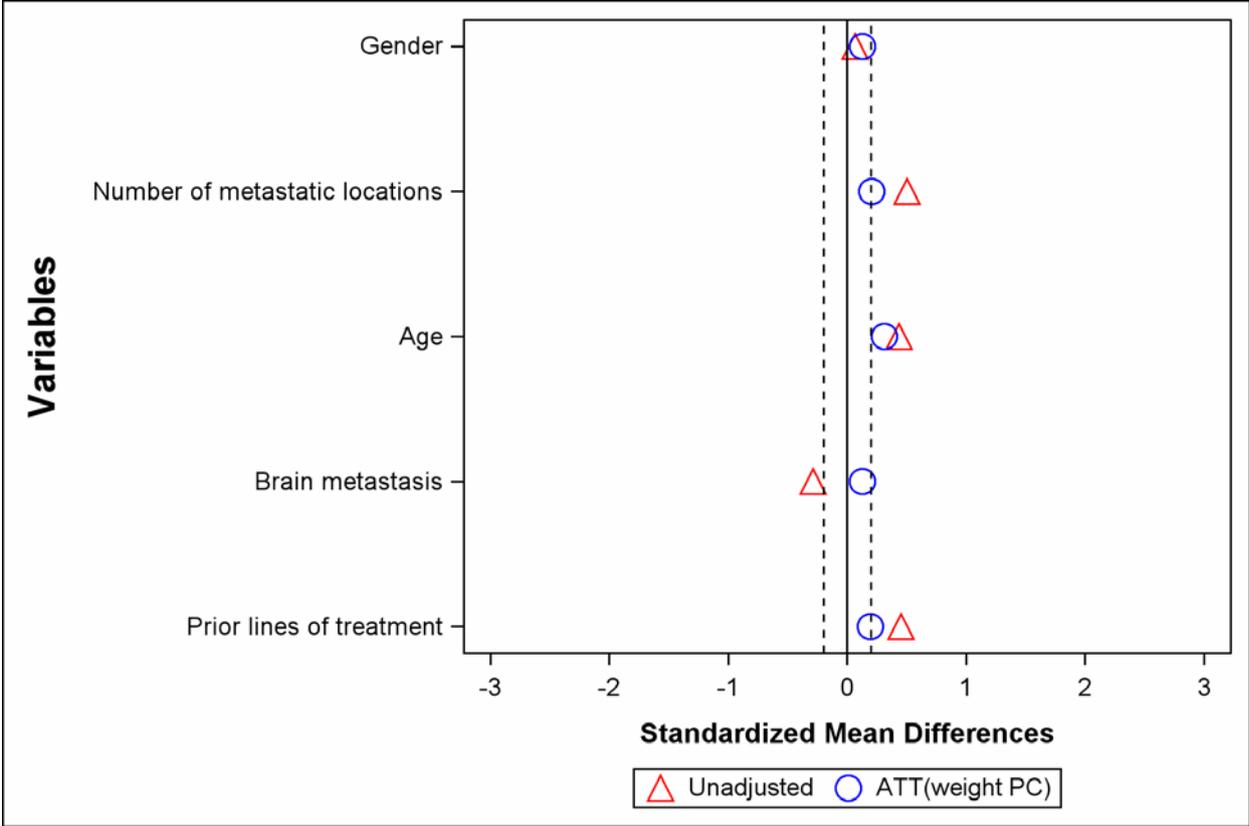


Abbildung 16: Balanciertheit der Behandlungsgruppen im mittels Propensity Score adjustierten Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyse) (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen): Letzte Index-Behandlungslinie

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

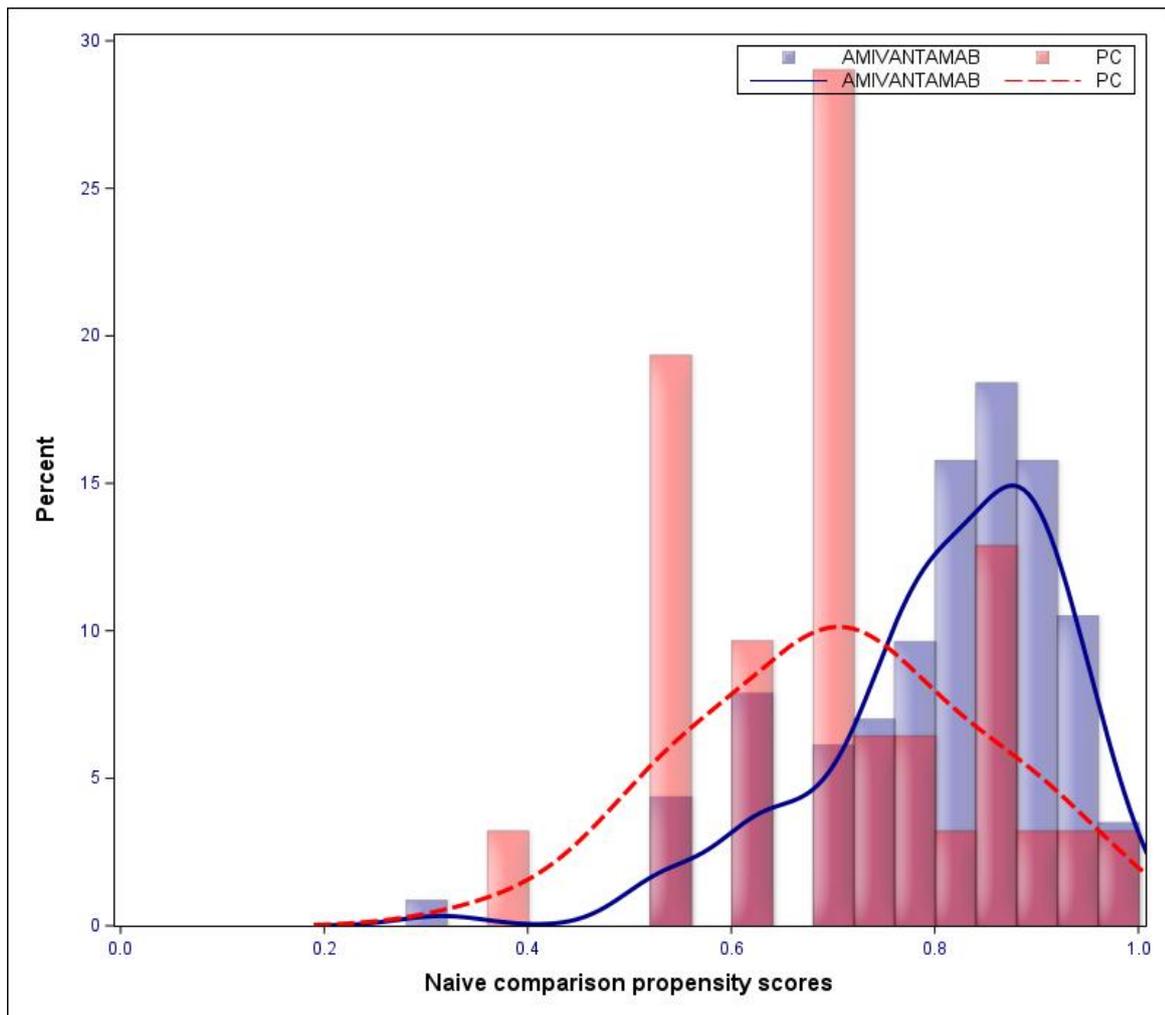


Abbildung 17: Überlappung der Propensity Scores zum Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Hauptanalyse) (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen): Letzte Index-Behandlungslinie

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm

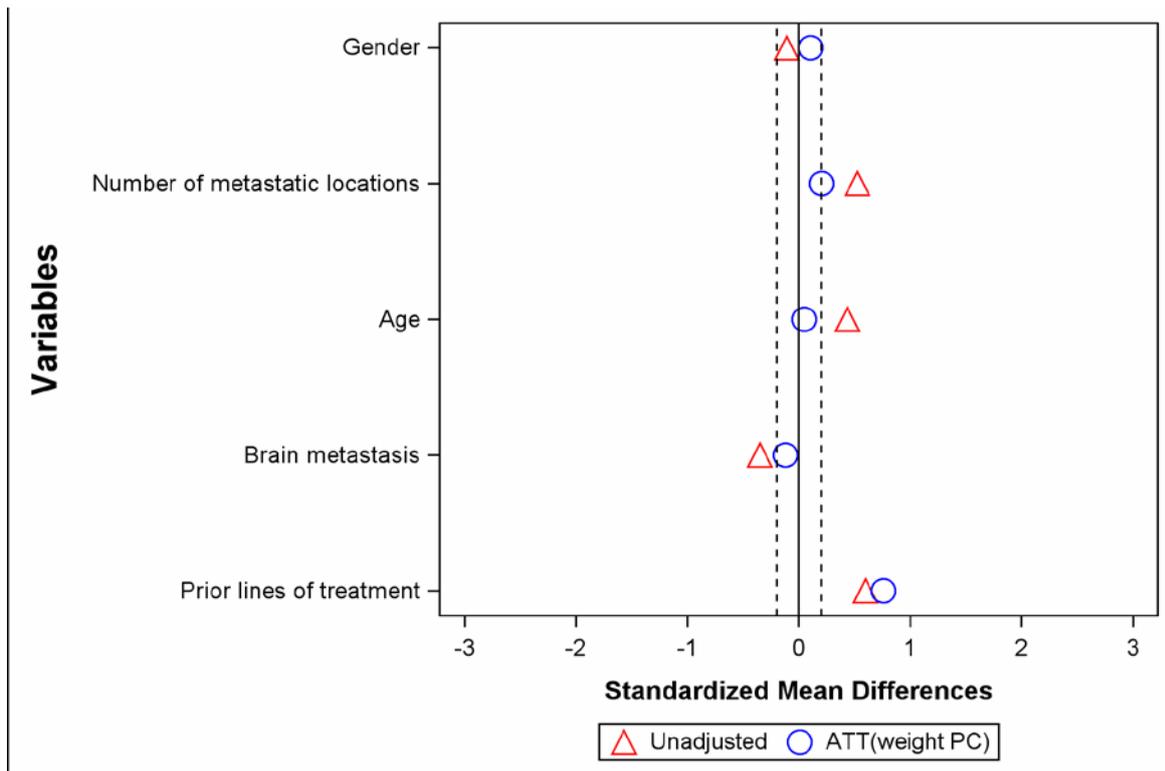


Abbildung 18: Balanciertheit der Behandlungsgruppen im mittels Propensity Score adjustierten Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyse) (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert)

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

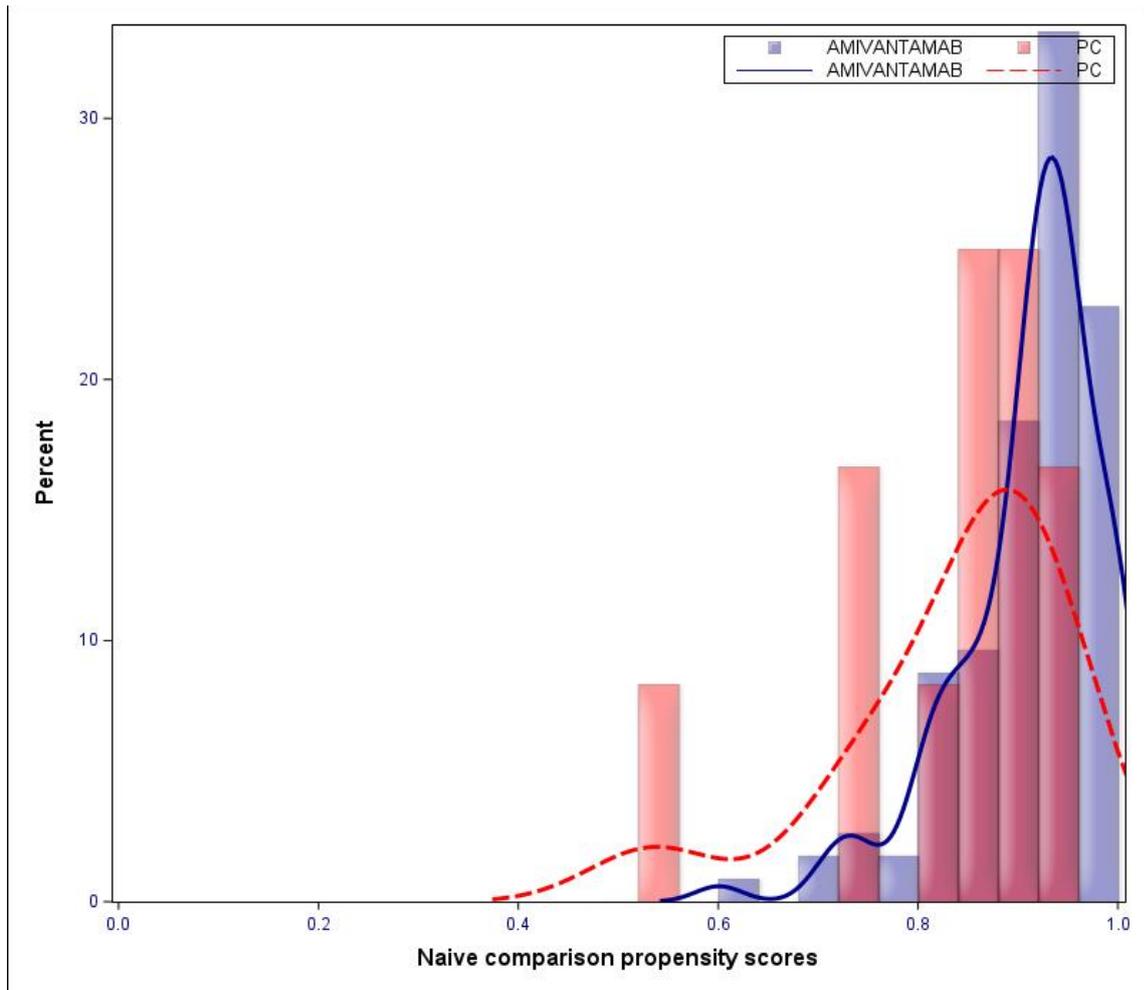


Abbildung 19: Überlappung der Propensity Scores zum Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset) (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert)

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

Sensitivitätsanalyseset - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm:
Erste Index- Behandlungslinie

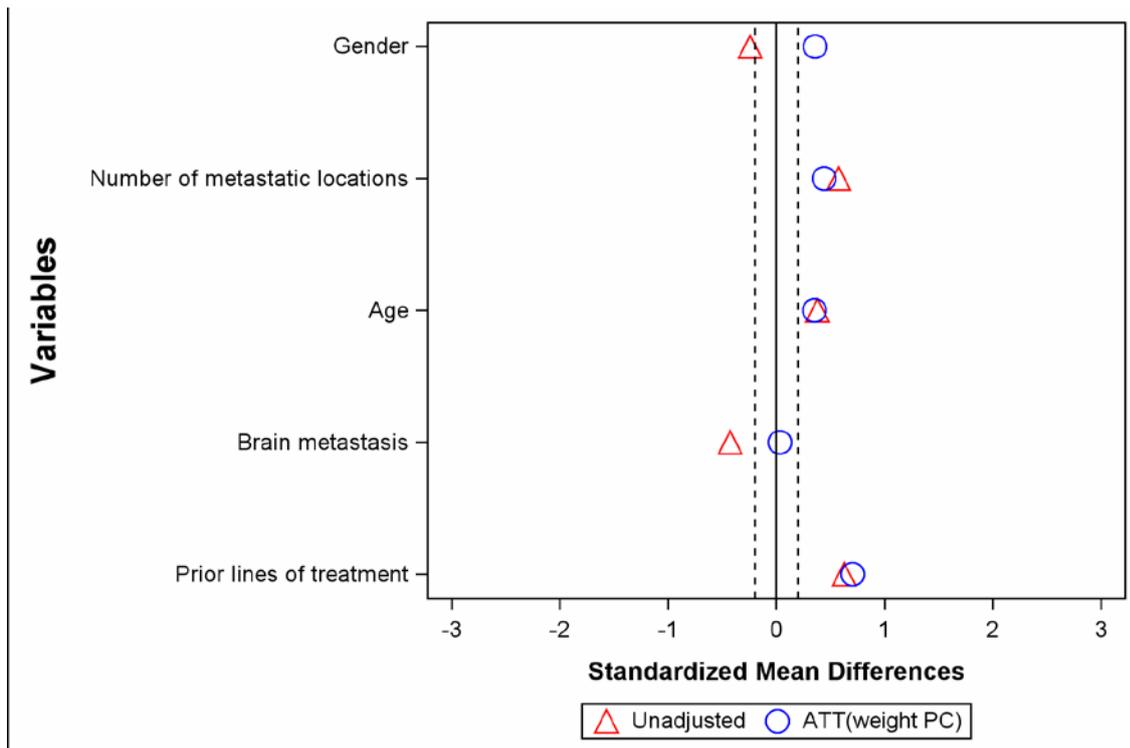


Abbildung 20: Balanciertheit der Behandlungsgruppen im mittels Propensity Score adjustierten Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset) (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert): Erste Index-Behandlungslinie

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

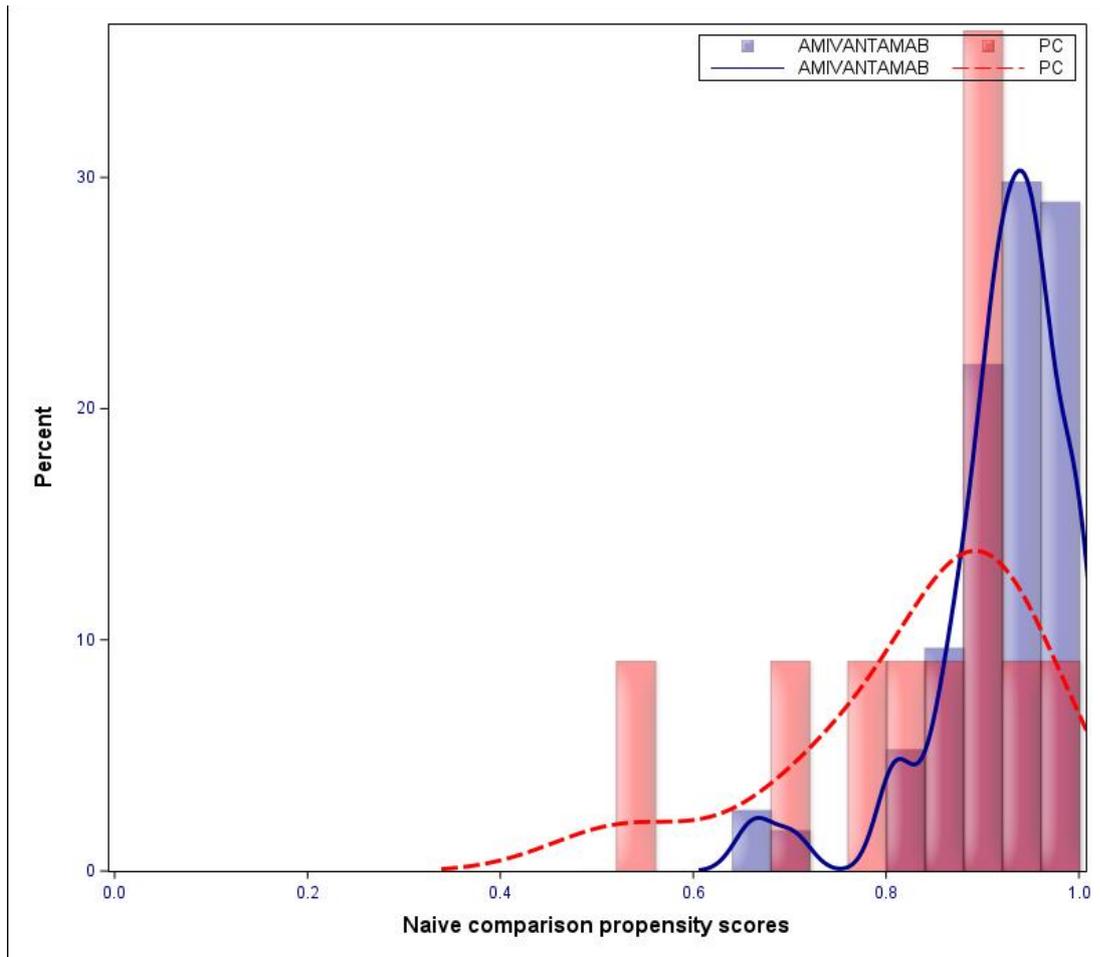


Abbildung 21: Überlappung der Propensity Scores zum Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset) (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert): Erste Index-Behandlungslinie

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

Sensitivitätsanalyse - ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm:
 Letzte Index- Behandlungslinie

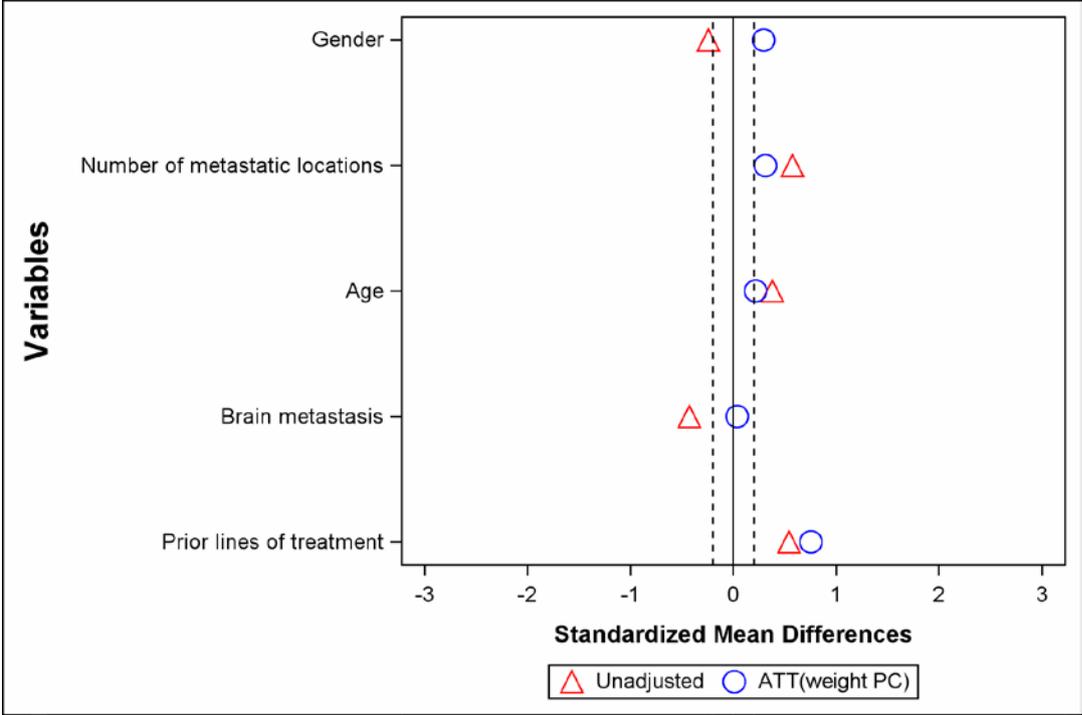


Abbildung 22: Balanciertheit der Behandlungsgruppen im mittels Propensity Score adjustierten Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyse) (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert): Letzte Index-Behandlungslinie

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

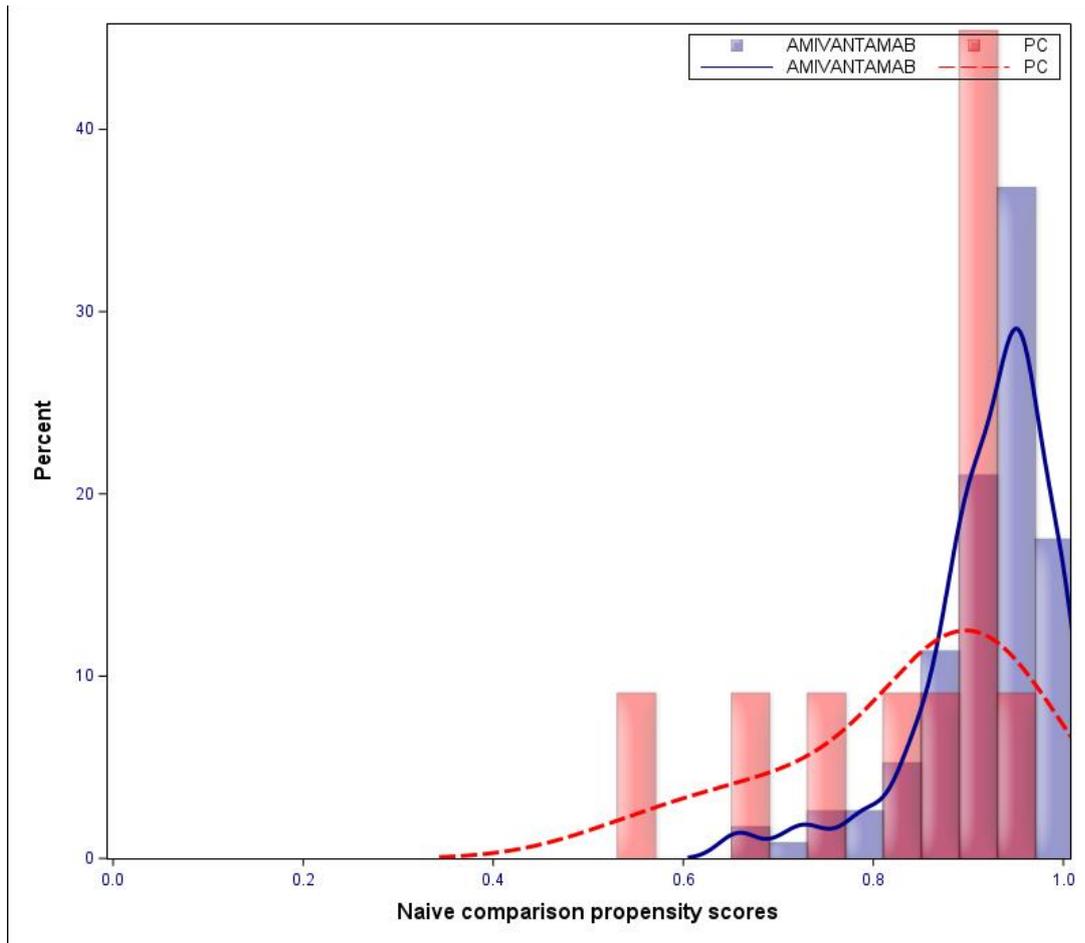


Abbildung 23: Überlappung der Propensity Scores zum Vergleich zwischen CHRYSALIS und Gepoolt CRISP/NGM (Sensitivitätsanalyseset) (ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert): Letzte Index-Behandlungslinie

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

Anhang 4.1: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Baseline-Charakteristika der 16 identifizierten Studien für die Sicherheit- und Verträglichkeit in einer erweiterten Patientenpopulation

Tabelle 17: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS sowie die Studien in einer erweiterten Patientenpopulation mit Docetaxel – detaillierte Darstellung zu Docetaxel Teil 1

Wirkstoff	Chrysalis	Docetaxel	Docetaxel	Docetaxel	Docetaxel	Docetaxel	Docetaxel
NCT Nummer	NCT02609776	NCT01798485	NCT02574598	NCT02613507	NCT01708993	NCT01168973	NCT01350817
Studienna-me	CHRYSALIS (15)	GALAXY-2 (24, 25)	PROLUNG (26, 27)	CheckMate 078 (28, 29)	IND211 (30, 31)	REVEL (32, 33)	TARSEQ (GFPC 10.02) (34, 35)
Einschlusskriterien							
Fortgeschrittenes NSCLC	Subject must have	Advanced Stage IIIB or IV non-	Locally advanced NSCLC of	Stage IIIb/IV or	Patients must have	Stage IV NSCLC disease	Stage IV disease with

	histologically or cytologically confirmed NSCLC that is metastatic or unresectable.	small-cell lung cancer (NSCLC)	squamous cell and non-squamous cell (adenocarcinoma and big cells) histologically or cytologically documented, those who submit Stage IIIB / IV or recurrent disease after receiving radiation treatment or surgical resection	recurrent disease	advanced and or metastatic disease, for which no curative therapy exists and for which systemic therapy is indicated.		cytologic or histologic documentation in patients with a single easily accessible metastasis or metastatic relapses in a non irradiated region from a primary tumor treated with surgery or radiotherapy (with cytologic or histologic documentation of relapse)
Alter	Subject must be ≥ 18 years of age and satisfy the legal age of consent in the jurisdiction in which the study is being conducted.	-	Men and women ≥ 18 years of age.	Male and Female ≥ 18 years of age	Age ≥ 18 years.	-	Age ≥ 18 years
Vorbehandlung	Subjects must have	Prior therapy defined	Subjects progression or	Disease progression	Chemotherapy: Patients	Disease progression during	-

	<p>either progressed after prior standard of care therapy (Cohort C and MET-1: EGFR TKI; Cohort D and MET-2: platinum-based chemotherapy) for metastatic disease, be ineligible for, or have refused all other currently available therapeutic options. In cases where subjects refuse currently available therapeutic options, this must be documented in the study records.</p> <p>have not been previously treated with a TKI with</p>	<p>as 1 prior systemic therapy for advanced disease</p> <p>Documented disease progression during or following most first line therapy for advanced disease</p>	<p>recurrence of the disease must have experienced during or after prior chemotherapy regimen containing platinum in metastatic disease.</p>	<p>experienced during or after one prior platinum containing doublet chemotherapy</p>	<p>must have received one regimen of palliative first line chemotherapy (must be platinum containing combination unless patient's age > 70 years) which may not have contained docetaxel. Patients who have had concurrent platinum based chemoradiotherapy for stage three disease and have relapsed within one year of treatment, or patients who have had platinum based adjuvant chemotherapy after complete surgical resection</p>	<p>or after one prior first-line platinum-based chemotherapy with or without maintenance therapy</p>	
--	---	--	--	---	--	--	--

	known activity against Exon 20ins disease (eg, poziotinib).				<p>and have relapsed within one year of treatment, may be considered to have had one prior platinum containing regimen.</p> <p>Prior paclitaxel is permissible. Patients who have had prior pemetrexed for first line therapy will be randomized to Treatment Arm C or D (docetaxel ± reolysin). Prior maintenance therapy with pemetrexed is not permitted . Prior adjuvant chemotherapy is permissible providing</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

					<p>completed at least 1 year prior to relapse/recurrence of disease and the patient has received one regimen of palliative first line chemotherapy as described above.</p> <p>Other Therapy: Patients may have received other therapies including immunotherapy, or with signal transduction inhibitors, including EGFR inhibitors.</p>		
Tumor	Subjects must have been previously diagnosed with an EGFR Exon 20 insertion	Study participants were required to be wild type for EGFR and ALK	-	-	-	-	Mutational status of EGFR : wild type or unknown
ECOG	Subject must have	Eastern Oncology Cooperative	Performance status Eastern	Performance Status ≤ 1	ECOG performance	Eastern Cooperative	Performance status 0,1,2

	ECOG performance status 0 or 1	ECOG Group (ECOG) Performance Status 0 or 1	Cooperative Oncology Group (ECOG) \leq 1.		Presence of 0 or 1.	Oncology Group (ECOG) performance status of 0-1	exception : age > 74 years only PS 0 or 1
Messbare Erkrankung	Subject must have measurable disease according to RECIST v1.1.	-	Subjects must have measurable disease by CT or MRI according to RECIST 1.1 criteria Radiographic Evaluation of Tumor on in the span of 28 days before randomization.	Measurable disease per RECIST 1.1	Presence of clinically and/or radiologically documented disease.	Participants have measurable or nonmeasurable disease	Presence of at least one measurable target lesion (one dimension) in a non irradiated region (at least 10 mm on spiral computed tomography).
Laborkriterien Organfunktion	Meeting hematologic, hepatic and renal laboratory criteria	Adequate hematologic, hepatic, renal function	All baseline laboratory requirements will be evaluated, and must be obtained -14 days of randomization. The screening laboratory values must meet the following criteria: i) WBC \geq	-	Laboratory Requirements (must be done within 7 days prior to randomization) Hematology: Neutrophils $\geq 1.5 \times 10^9/L$ Platelets $\geq 100 \times 10^9/L$ Biochemistry: Serum	Adequate organ function, defined as: Total bilirubin less than or equal to Upper Limit of Normal (ULN), Aspartate Aminotransferase (AST) and Alanine Aminotransferase (ALT) less than	Normal hepatic function Normal renal function Normal calcemia Normal haematological function

			<p>2000/μL ii) iNeutrophils \geq 1500/μL iii) Platelets \geq 100 x 10³ / μL iv) Hemoglobin \geq 9.0 g / dL v) Serum creatinine \leq 1.5 x ULN or creatinine clearance $>$ 40 mL / min (using the Cockcroft / Gault) Women : CrCl = (140 - age in years) x weight in kg x 0.85 / 72 x serum creatinine in mg / dL Males: CrCl = (140 - age in years) x weight in kg x 1.00 / 72 x serum creatinine in mg / dL vi) \leq 1.5 X ULN AST vii) \leq 1.5 X ULN ALT viii) Total bilirubin \leq 1.5x ULN (except for</p>	<p>creatinine \leq 1.5 x ULN (For patients enrolled to a pemetrexed arm, the creatinine clearance must also be $>$45 ml/min) Total bilirubin \leq 1.0 x ULN (unless elevated secondary to conditions such as Gilbert's disease) ALT and AST \leq 1.5 x ULN (\leq 3x ULN is permitted in the presence of known liver metastases) Proteinuria $<$2g/24hrs (screen using spot testing; if \geq grade 2 repeat with mid-stream urine; if still \geq grade 2 then using collection for 24</p>	<p>or equal to 2.5 x ULN, or less than or equal to 5 x ULN if the transference elevation is due to liver metastases, Serum creatinine less than or equal to 1.5 x ULN or calculated creatinine clearance greater than or equal to 50 milliliters per minute (ml/min) (per the Cockcroft -Gault formula or equivalent and/or 24-hour urine collection), Absolute Neutrophil Count (ANC) greater than or equal to 1.5 x 10³/microliters (μL),</p>	
--	--	--	--	---	--	--

			<p>subjects with Gilbert 's Syndrome who must have total bilirubin < 3.0 mg / dL) h) pretreatment with radiotherapy or radiosurgery at least 3 weeks must be completed before randomization.</p>		<p>hours to confirm <2g/24hrs).</p>	<p>hemoglobin in greater than or equal to 10.0 grams/deciliter (g/dL), and platelets greater than or equal to $100 \times 10^3/\mu\text{L}$, Adequate coagulation function as defined by International Normalized Ratio (INR) less than or equal to 1.5, or prothrombin time and partial thromboplastin time less than or equal to 1.5 x ULN. The participant does not have cirrhosis at a level of Child-Pugh B (or worse) or cirrhosis (any</p>	
--	--	--	---	--	--	--	--

						degree) and a history of hepatic encephalopathy or clinically meaningful ascites resulting from cirrhosis. Clinically meaningful ascites is defined as ascites resulting from cirrhosis and requiring ongoing treatment with diuretics and/or paracentesis.	
Weiteres	Sign informed consent form, willing to adhere to protocol, adhere to contraception	-	Signed written informed consent, willing to comply with study requirements, adhere to contraception	-	Patient consent, Adhere to contraception	Signed informed consent, Adhere to contraception	Patient consents, adhere to contraception
Ausschlusskriterien							
Allgemein	-	Exclusion of: Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations	-	patients with EGFR-mutation –positive tumors or known ALK receptor	-	The participant's tumor wholly or partially contains small cell lung cancer	-

		Anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocations Predominantly squamous, adenosquamous or unclear histologic type		tyrosine kinase (ALK) translocation—positive tumors were excluded			
Vorbehandlung	Previous treatment with an EGFR TKI with activity against EGFR Exon 20 insertions (such as poziotinib).	-	Has received prior therapy with an anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, or anti-Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) antibody (including ipilimumab or any other antibody or drug specifically targeting T-cell costimulation or checkpoint	Prior treatment with Docetaxel Prior treatment with ipilimumab or any drug targeting T-Cell costimulation or checkpoint pathways	-	Disease progression on more than 1 prior chemotherapy regimens Prior therapy with docetaxel	Previous treatment with an anti egfr agent or docetaxel

			pathways).				
Komorbidityäten	Subject has uncontrolled intercurrent illness, including but not limited to poorly controlled hypertension or diabetes, ongoing or active infection (ie, has discontinued all antibiotics for at least one week prior to first dose of study drug), or psychiatric illness/social situation that would limit compliance with study requirements. Subjects with medical conditions requiring chronic continuous oxygen	Uncontrolled intercurrent illness	Has a diagnosis of immunodeficiency or is receiving systemic steroid therapy or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior to the first dose of trial treatment. Has an active autoimmune disease requiring systemic treatment within the past 3 months or a documented history of clinically severe autoimmune disease, or a syndrome that requires systemic steroids or	History of autoimmune diseases	Patients with active or uncontrolled infections or with serious illnesses or medical conditions which would not permit the patient to be managed according to the protocol.	Gastrointestinal (GI) perforation and/or fistulae within 6 months prior to randomization Bowel obstruction, history or presence of inflammatory enteropathy or extensive intestinal resection Crohn's disease, ulcerative colitis, or chronic diarrhea	Uncontrolled infection. Caval syndrome Other organic disorders preventing inclusion in the trial

	<p>therapy are excluded.</p> <p>Subject has leptomeningeal disease.</p>		<p>immunosuppressive agents. Subjects with vitiligo or resolved childhood asthma/atopy would be an exception to this rule. Subjects that require intermittent use of bronchodilators or local steroid injections would not be excluded from the study. Subjects with hypothyroidism stable on hormone replacement or Sjogren's syndrome will not be excluded from the study.</p> <p>Has an active infection requiring systemic therapy.</p>				
--	---	--	---	--	--	--	--

Komorbidity Krebs	Subject has a history of malignancy other than the disease under study within 3 years before Screening (exceptions are squamous and basal cell carcinomas of the skin and carcinoma in situ of the cervix, or malignancy that in the opinion of the investigator, with concurrence with the sponsor's medical monitor, is considered cured, or with minimal risk of recurrence within a year from Screening).	Active malignancies other than NSCLC within the last 5 years with the exception of adequately treated cone-biopsied in situ carcinoma of the cervix uteri or basal or squamous cell carcinoma of the skin	Has a known additional malignancy that is progressing or requires active treatment. Exceptions include basal cell carcinoma of the skin, squamous cell carcinoma of the skin, or in situ cervical cancer that has undergone potentially curative therapy.	History of Carcinomatous meningitis	Patients with a history of other malignancies, except for adequately treated non-melanoma skin cancer or solid tumours curatively treated with no evidence of disease for > 3 years.	-	Presence of another cancer
Kardiovaskuläre	Subject has a history of	Serious cardiac illness or	-	-	Patients with significant	History of uncontrolled	QT prolongation (>470

Komorbiditäten	clinically significant cardiovascular disease	medical conditions			t cardiac (including uncontrolled hypertension) or pulmonary disease, or active CNS disease or infection.	hereditary or acquired thrombotic disorder Clinically relevant congestive heart failure [New York Heart Association (NYHA II-IV)] or symptomatic or poorly controlled cardiac arrhythmia Any arterial thrombotic event, including myocardial infarction, unstable angina, cerebrovascular accident, or transient ischemic attack, within 6 months prior to randomization Uncontrolled arterial	ms) Uncontrolled arterial hypertension. Stroke less than 6 months before study entry.
----------------	---	--------------------	--	--	---	---	---

						<p>hypertension greater than or equal to 150 / greater than or equal to 90 millimeters of mercury (mm Hg) despite standard medical management</p> <p>Significant bleeding disorders, vasculitis, or Grade 3/4 gastrointestinal bleeding within 3 months prior to randomization</p>	
Lungenkrebsbezogene Komorbiditäten	Medical history of interstitial lung disease	-	Has evidence of interstitial lung disease or active, non-infectious pneumonitis.	-	-	<p>Radiologically documented evidence of major blood vessel invasion or encasement by cancer</p> <p>Radiographic evidence of intratumor</p>	-

						<p>r cavitation</p> <p>History of gross hemoptysis (defined as bright red blood or greater than or equal to 1/2 teaspoon) within 2 months prior to randomization</p>	
Weitere Komorbiditäten	HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, other infectious liver disease	-	HIV, Hepatitis B, Hepatitis C	-	Patients who are on immunosuppressive therapy or have known HIV infection or active hepatitis B or C.	Serious illness or medical condition (s) including, but not limited to: Human immunodeficiency virus (HIV) infection or acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related illness; Active or uncontrolled clinically serious infection; Severe acute or chronic	-

						medical or psychiatric condition or laboratory abnormality that may increase the risk associated with study participation or study drug administration	
Operationen und Vorbehandlungen bzgl. Allgemeinzustand	An invasive operative procedure with entry into a body cavity, within 4 weeks or without complete recovery before Cycle 1 Day 1. Significant traumatic injury within 3 weeks before the start of Cycle 1 Day 1 (all wounds must be fully healed	-	Note: If subject received major surgery, they must have recovered adequately from the toxicity and/or complications from the intervention prior to starting therapy. Has had a prior monoclonal antibody within 4 weeks prior to study Day	-	Surgery: Previous major surgery is permitted provided that it has been at least 14 days prior to patient randomization and that wound healing has occurred. Radiation: Prior external beam radiation is permitted provided a minimum of 4 weeks	Major surgery within 28 days prior to randomization, or subcutaneous venous access device placement within 7 days prior to randomization. Postoperative bleeding complications or wound complications from a surgical procedure performed in the	Surgery less than two months before study entry. Concurrent radiotherapy, except for palliative bone irradiation.

	<p>prior to Day 1);</p> <p>Any medical condition that requires intact wound healing capacity and is expected to endanger subject safety if wound healing capacity would be severely reduced during administration of the investigational agent;</p> <p>Subject has had prior chemotherapy, targeted cancer therapy, immunotherapy, or treatment with an investigational anti-cancer agent within 2 weeks or 4 half-</p>		<p>1 or who has not recovered (i.e., \leq Grade 1 or at baseline) from adverse events due to agents administered more than 4 weeks earlier.</p> <p>Has had prior chemotherapy, targeted small molecule therapy, or radiation therapy within 2 weeks prior to study Day 1 or who has not recovered (i.e., \leq Grade 1 or at baseline) from adverse events due to a previously administered agent.</p> <p>Note: Subjects</p>		<p>has elapsed between the last dose and enrollment to the trial. Exceptions may be made for low dose, non-myelosuppressive radiotherapy.</p> <p>Patients who have neuropathy \geq grade 2 (patients planned for docetaxel Arms C and D only).</p>	<p>last 2 months.</p> <p>Serious or nonhealing wound, ulcer, or bone fracture within 28 days prior to randomization</p> <p>Last dose of bevacizumab must be at least 28 days from time of randomization</p> <p>Last dose of cytotoxic chemotherapy must be at least 14 days from time of randomization</p> <p>Peripheral neuropathy greater than or equal to Grade 2 [National Cancer Institute Common Terminology</p>	
--	---	--	---	--	---	--	--

	<p>lives whichever is longer, before the first administration of study drug. For agents with long half-lives, the maximum required time since last dose is 4 weeks. Toxicities from previous anticancer therapies should have resolved to baseline levels or to Grade 1 or less, (except for alopecia [any grade], Grade ≤ 2 peripheral neuropathy, and Grade < 2 hypothyroidism)</p> <p>Expected major surgery while the investigational</p>		<p>with \leq Grade 2 neuropathy are an exception to this criterion and may qualify for the study.</p> <p>Has received a live vaccine within 30 days prior to the first dose of trial treatment.</p>		<p>Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE version 4.02]</p> <p>Current or recent (within 28 days prior to randomization) treatment with an investigational drug or device that has not received regulatory approval for any indication at the time of randomization, or participation in another interventional clinical trial</p>	
--	---	--	--	--	--	--

	agent is being administered or within 6 months after the last dose of study drug.						
Metastases	Subjects with untreated brain metastases. Patients with definitively, locally-treated metastases that are clinically stable and asymptomatic for at least 2 weeks and who are off or receiving low-dose corticosteroid treatment (≤ 10 mg prednisone or equivalent) for at least 2 weeks prior to study treatment are eligible.	Active or untreated central nervous system (CNS) metastases	Has known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis. Subjects with previously treated brain metastases may participate provided they are stable (without evidence of progression by imaging for at least four weeks prior to the first dose of trial treatment and any neurologic	Active Central nervous system (CNS) metastases	Patients with untreated brain metastases, untreated spinal cord compression or meningitis. Metastases are not eligible (CT scans are not required to rule this out unless there is a clinical suspicion of CNS disease). Patients with treated brain metastases who have radiologic evidence of stable brain metastases, with no	The participant has untreated CNS metastases. Participants with treated brain metastases are eligible if they are clinically stable with regard to neurologic function, off steroids after cranial irradiation ending at least 2 weeks prior to randomization, or after surgical resection performed at least 28 days prior to randomiz	-

			<p>c symptoms have returned to baseline), have no evidence of new or enlarging brain metastases, and are not using steroids for at least 7 days prior to trial treatment.</p>		<p>evidence of cavitation or hemorrhage in the brain lesion, are eligible providing that they are asymptomatic and do not require corticosteroids (must have discontinued steroids at least 1 week prior to randomization).</p>	<p>ation. No evidence of Grade greater than or equal to 1 CNS hemorrhage based on pretreatment Magnetic Resonance Imaging (MRI) or IV contrast Computed Tomography (CT) scan.</p>	
<p>Kontraindikation Medikament</p>	<p>Subject has known allergies, hypersensitivity, or intolerance to JNJ-61186372 or its excipients</p>	<p>known hypersensitivity to docetaxel</p>	-	-	<p>Patients with a known hypersensitivity to the study drug(s) or their components.</p>	<p>Known allergy or hypersensitivity reaction to any of the treatment components</p>	<p>Malabsorption syndrome Allergy to erlotinib or one of its constituents Allergy to docetaxel or one of its constituents</p>
<p>Weiteres</p>	<p>Any condition for which in the opinion of the investigator, participant</p>	<p>Patients were excluded if they had significant weight loss (10%</p>	<p>Has a history or current evidence of any condition, therapy, or laborator</p>	-	-	<p>Pregnant, Breastfeeding</p>	<p>Pregnant, Breastfeeding</p>

	<p>ion would not be in the best interest of the subject, being pregnant or planning to fathering a child, affiliation with study</p>	<p>body weight within 4 weeks) Pregnant or lactating women</p>	<p>y abnormality that might confound the results of the trial, interfere with the subject's participation for the full duration of the trial, or is not in the best interest of the subject to participate, in the opinion of the treating investigator. Has known psychiatric or substance abuse disorders that would interfere with cooperation with the requirements of the trial. Pregnant or breastfeeding or expecting to conceive</p>				
--	--	--	--	--	--	--	--

			or father children.				
--	--	--	---------------------	--	--	--	--

Tabelle 18: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS sowie die Studien in einer erweiterten Patientenpopulation mit Docetaxel – detaillierte Darstellung zu Docetaxel Teil 2

Wirkstoff	Chrysalis	Docetaxel	Docetaxel	Docetaxel	Docetaxel	Docetaxel
NCT Nummer	NCT02609776	NCT00095199	NCT00637910	NCT01577654	NCT00312377	NCT00076388
Studienna me	CHRYSALIS (15)	I4E-MC-JXBC (36, 37)	TAILOR (38, 39)	TARGET (40)	ZODIAC (41, 42)	INTEREST (43, 44)
Einschlusskriterien						
Fortgeschri ttenes NSCLC	Subject must have histologically or cytologically confirmed NSCLC that is metastatic or unresectable.	Pathologic confirmation of metastatic, unresectable, or locally-advanced NSCLC.	Locally advanced or metastatic NSCLC, not amenable to curative surgery or radiotherapy	Histology confirmed diagnosis of non-small cell lung cancer (adenocarcinoma, squamous, adenosquamous, or adenocarcinoma with other NSCLC variants of the lung) (Stage IIIB or IV).	Have a confirmed diagnosis of locally advanced or metastatic non small cell lung cancer (Stage IIIb - IV)	Locally advanced or metastatic NSCLC, not amenable to curative surgery or radiotherapy
Alter	Subject must be ≥ 18 years of age and satisfy the legal age of consent in the jurisdiction in which the study is being conducted.	-	Age 18 years or older	Must be ≥ 18 years of age.	-	-
Vorbehandl ung	Subjects must have either progressed after prior	Disease progression during or following one prior	One prior platinum-based at adequate doses and	Only one prior systemic therapy for advanced	Have had 1st line anti-cancer therapy. Previous	Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)

	<p>standard of care therapy (Cohort C and MET-1: EGFR TKI; Cohort D and MET-2: platinum-based chemotherapy) for metastatic disease, be ineligible for, or have refused all other currently available therapeutic options. In cases where subjects refuse currently available therapeutic options, this must be documented in the study records.</p> <p>have not been previously treated with a TKI with known activity against Exon 20ins disease (eg, poziotinib).</p>	<p>platinum-based chemotherapy regimen for advanced disease (stage IIIB or IV).</p>	<p>taxane free regimen</p>	<p>disease (e.g., a platinum doublet or a maintenance regimen that includes a platinum doublet; in addition, the participant may have received an epidermal growth factor receptor [EGFR] inhibitor).</p>	<p>treatment with Avastin (bevacizumab) in first line NSCLC is allowed.</p> <p>after failure of first-line platinum-based therapy</p>	<p>that has recurred or progressed after receiving prior treatment with platinum-based chemotherapy</p>
Tumor	Subjects must have been	The participant has tumor	Absence of EGFR mutations	-	-	-

	previously diagnosed with an EGFR Exon 20 insertion	tissue available for immunohistochemical determination of epidermal growth factor (EGFR) expression.	of exons 19 or 21 (randomization)			
ECOG	Subject must have ECOG performance status 0 or 1	Karnofsky performance status score of 60 to 100 at study entry.	ECOG-PS 0-2	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-1.	WHO Performance Status 0 or 1	WHO performance status (PS) 0-2 Life expectancy of at least 8 weeks
Messbare Erkrankung	Subject must have measurable disease according to RECIST v1.1.	Bidimensionally measurable disease.	Measurable (unidimensional) disease by RECIST in a lesion not previously irradiated or non-measurable disease	All (RECIST v1.1-defined) target lesions positive for the folate receptor [FR(++)] by SPECT scan. Radiological evaluation conducted no more than 28 days prior to beginning study therapy. If history of CNS metastasis baseline radiological imaging must include brain MRI or CT. Radiologic	Measurable disease by Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)	Measurable (unidimensional) disease by RECIST criteria in a lesion not previously irradiated or non-measurable disease

				evidence of disease progression following the most recent prior treatment.		
Laborkriterien Organfunktion	Meeting hematologic, hepatic and renal laboratory criteria	[From Exclusion criteria] Inadequate hematologic function defined by an absolute neutrophil count (ANC) <1,500/mm ³ , a platelet count <100,000/mm ³ , and a hemoglobin level <9 g/dL. Red blood cell transfusions are not permitted within 7 days of receiving cetuximab, docetaxel, or pemetrexed. Inadequate hepatic function, defined by a total bilirubin level >1.5 times the upper limit of normal (ULN),	ANC greater than 1.5 x 10 ⁹ /L and platelets greater than 100 x 10 ⁹ /L Bilirubin level either normal or <1.5xULN AST (SGOT) and ALT (SGPT) <2.5xULN (≤5 x ULN if liver metastases are present) Serum creatinine <1.5xULN	Adequate organ function: Bone marrow reserve: Absolute neutrophil count (ANC) ≥ 1.5 x 10 ⁹ /L. Platelets ≥ 100 x 10 ⁹ /L. Hemoglobin ≥ 9 g/dL. Hepatic: Total bilirubin ≤ 1.5 x the upper limit of normal (ULN). Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyl transferase (GGT), and lactate dehydrogenase (LDH) and alkaline phosphatase ≤ 2.5 x ULN.	Adequate cardiac, haematopoietic, hepatic, and renal function	Absolute Neutrophil Count (ANC) >1.5 x 10 ⁹ /liter (L) and platelets >100 x 10 ⁹ /L

		aspartate transaminase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels >2.5 times the ULN (greater than or equal to 5 times the ULN if known liver metastases), and an alkaline phosphatase level >5.0 times the ULN. Inadequate renal function defined by a serum creatinine level >1.5 times the ULN.		Renal: Serum creatinine $\leq 1.5 \times$ ULN, or for participants with serum creatinine > 1.5 ULN, creatinine clearance ≥ 50 mL/min/1.73 m ² (50mL/min/1.73m ² is equivalent to 0.83 mL/s/m ²).		
Weiteres	Sign informed consent form, willing to adhere to protocol, adhere to contraception	Accessible for treatment and follow up. Adhere to contraception, negative urine pregnancy test for women of childbearing potential	Patient consent, adhere to contraception	Patient consent, adhere to contraception	-	-
Ausschlusskriterien						
Allgemein	-	-	-	-	-	-

<p>Vorbehandlung</p>	<p>Previous treatment with an EGFR TKI with activity against EGFR Exon 20 insertions (such as poziotinib).</p>	<p>More than one prior chemotherapy regimen for advanced disease.</p> <p>Prior treatment with cetuximab, or any other epidermal growth factor receptor inhibitors, including tyrosine kinase inhibitors, such as gefitinib or erlotinib. Participants must not have received prior chimerized or murine monoclonal antibody therapy. Prior treatment with other monoclonal antibodies targeting receptors other than the EGFR is permitted >30 days prior to randomization.</p> <p>Prior</p>	<p>Prior therapy with an experimental agent whose primary mechanism of action is inhibition of EGFR or its associated tyrosine kinase</p> <p>Prior chemotherapy with taxanes</p>	<p>Prior therapy with docetaxel, vinorelbine, or vinca-containing compounds.</p>	<p>Have received treatment with docetaxel (Taxotere). Prior treatment with paclitaxel is acceptable.</p> <p>Have received 2nd line anti-cancer therapy (For example, patients with previous 2nd line non small cell lung cancer (NSCLC) treatment with Tarceva (erlotinib, OSI-744), Alimta (pemetrexed) are not eligible)</p> <p>Have been treated with VEGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) (sunitinib, sorafenib, other VEGF TKIs). Previous treatment with</p>	<p>Prior ZD1839 therapy</p> <p>Prior docetaxel treatment for NSCLC</p>
----------------------	--	---	--	--	---	--

		treatment with docetaxel or pemetrexed therapy.			Avastin (bevacizumab) in 1st line non small cell lung cancer is permitted.	
Komorbidityen	Subject has uncontrolled inter-current illness, including but not limited to poorly controlled hypertension or diabetes, ongoing or active infection (ie, has discontinued all antibiotics for at least one week prior to first dose of study drug), or psychiatric illness/social situation that would limit compliance with study requirements. Subjects with medical conditions requiring chronic continuous oxygen therapy are excluded.	A serious uncontrolled medical disorder that would impair the ability of the patient to receive protocol therapy. Dementia, altered mental status, or any psychiatric condition that would prohibit the understanding or rendering of informed consent.	As judged by the investigator, any evidence of severe or uncontrolled systemic disease (e.g., unstable or uncompensated respiratory, cardiac, hepatic or renal disease) As judged by the investigator, any inflammatory changes of the surface of the eye Evidence of any other significant clinical disorder or laboratory finding that makes it undesirable for the patient to participate in the study	-	-	-

	Subject has leptomenin geal disease.					
Komorbidity äten Krebs	Subject has a history of malignancy other than the disease under study within 3 years before Screening (exceptions are squamous and basal cell carcinomas of the skin and carcinoma in situ of the cervix, or malignancy that in the opinion of the investigator, with concurrence with the sponsor's medical monitor, is considered cured, or with minimal risk of recurrence within a year from Screening).	Any concurrent malignancy other than basal cell skin cancer, or carcinoma in situ of the cervix. Patients with a previous malignancy, but without evidence of disease for greater than or equal 3 years will be allowed to enter the trial.	Other co-existing malignancies or malignancies diagnosed within the last 5 years with the exception of basal cell carcinoma or cervical cancer in situ	Malignancies other than NSCLC that are expected to alter life expectancy or may interfere with disease assessment. Patients with adequately treated non-melanoma skin cancer, carcinoma in situ of the cervix, or low-grade (Gleason score ≤ 6) localized prostate cancer and patients with prior history of malignancy who have been disease free for more than 3 years are eligible.	-	Other co-existing malignancies or malignancies diagnosed within the last 5 years with the exception of basal cell carcinoma or cervical cancer in situ
Kardiovaskuläre	Subject has a history of clinically	-	-	Serious cardiac illness or	have a history of uncontrolle	-

Komorbidityäten	significant cardiovascular disease			medical conditions such as unstable angina, pulmonary embolism, or uncontrolled hypertension.	d irregular heartbeat history of high blood pressure which has not been controlled with medication	
Lungenkrebsbezogene Komorbidityäten	Medical history of interstitial lung disease	Uncontrolled pleural effusion or ascites.	Any evidence of clinically active interstitial lung disease (patients with chronic, stable, radiographic changes who are asymptomatic or patients with uncomplicated progressive lymphangitic carcinomatosis need not be excluded)	-	-	Evidence of clinically active Interstitial Lung Disease
Weitere Komorbidityäten	HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, other infectious liver disease	-	-	Active infections (e.g., hepatitis or HIV carriers)	-	-

<p>Operationen und Vorbehandlungen bzgl. Allgemeinzustand</p>	<p>An invasive operative procedure with entry into a body cavity, within 4 weeks or without complete recovery before Cycle 1 Day 1.</p> <p>Significant traumatic injury within 3 weeks before the start of Cycle 1 Day 1 (all wounds must be fully healed prior to Day 1);</p> <p>Any medical condition that requires intact wound healing capacity and is expected to endanger subject safety if wound healing capacity would be severely reduced during</p>	<p>Adequate recovery from recent surgery, chemotherapy, and radiation therapy. At least 4 weeks must have elapsed from major surgery, prior chemotherapy, prior treatment with an investigational agent, or prior radiation therapy (palliative radiation therapy is allowed).</p> <p>Peripheral neuropathy greater than grade 2, as assessed by the National Cancer Institutes-Common Toxicity Criteria Adverse Events (NCI-CTCAE), Version 3.0.</p> <p>Prior treatment</p>	<p>Recovery from all acute toxicities of prior therapies</p> <p>Any unresolved chronic toxicity from previous anticancer therapy that, in the opinion of the investigator, makes it inappropriate for the patient to be enrolled in the study</p> <p>Known severe hypersensitivity to erlotinib or any of the excipients of this product</p>	<p>Prior radiotherapy must be completed at least 2 weeks before randomization.</p> <p>Must have recovered (to baseline/stabilization) from prior cytotoxic-therapy-associated acute toxicities.</p> <p>Baseline peripheral neuropathy CTCAE ≥ Grade 2.</p>	<p>-</p>	<p>Less than 14 days since completion of prior radiotherapy</p> <p>Less than 21 days since prior chemotherapy, immunotherapy or biological systemic anticancer therapy</p> <p>Patients with pre existing peripheral neuropathy ≥ grade 2 (NCI CTC criteria)</p>
---	---	--	--	--	----------	---

	<p>administration of the investigational agent;</p> <p>Subject has had prior chemotherapy, targeted cancer therapy, immunotherapy, or treatment with an investigational anti-cancer agent within 2 weeks or 4 half-lives whichever is longer, before the first administration of study drug. For agents with long half-lives, the maximum required time since last dose is 4 weeks. Toxicities from previous anticancer therapies should have resolved to baseline levels or to Grade 1 or less, (except for alopecia [any</p>	<p>with an experimental drug or medical device within 30 days of randomization.</p>				
--	--	---	--	--	--	--

	<p>grade], Grade ≤ 2 peripheral neuropathy, and Grade < 2 hypothyroidism</p> <p>Expected major surgery while the investigational agent is being administered or within 6 months after the last dose of study drug.</p>					
Metastases	<p>Subjects with untreated brain metastases. Patients with definitively, locally-treated metastases that are clinically stable and asymptomatic for at least 2 weeks and who are off or receiving low-dose corticosteroid treatment (≤ 10 mg prednisone or equivalent) for at</p>	<p>Symptomatic or uncontrolled metastases in the brain. Participants receiving a glucocorticoid for brain metastases will be excluded, but those receiving anticonvulsants will be eligible.</p>	<p>Newly diagnosed CNS metastases that have not yet been treated with surgery and/or radiation. Pts with previously diagnosed and treated CNS metastases or spinal cord compression may be considered if they have evidence of clinically SD (no steroid therapy or steroid</p>	<p>Symptomatic central nervous system (CNS) metastases or metastases that result in midline shift, significant edema.</p>	-	<p>Newly diagnosed CNS metastases that have not yet been treated with surgery and/or radiation. Patients with previously diagnosed and treated CNS metastases or spinal cord compression may be considered if they have evidence of clinically SD (no steroid therapy or</p>

	least 2 weeks prior to study treatment are eligible.		dose being tapered) for at least 28 days Less than 14 days since completion of prior radiotherapy or persistence of any radiotherapy related toxicity			steroid dose being tapered) for at least 28 days
Kontraindikation Medikament	Subject has known allergies, hypersensitivity, or intolerance to JNJ-61186372 or its excipients	Inability or unwillingness to take folic acid or vitamin B12 supplementation. Inability or unwillingness to interrupt nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for a 5-day period (8-day period for long-acting agents such as piroxicam). Aspirin will be permitted during the study.	Known hypersensitivity to docetaxel, polysorbate 80 or other drugs formulated with polysorbate 80, or any of the excipients of docetaxel Unable to swallow tablets	Known hypersensitivity to docetaxel or polysorbate 80. Anti-folate therapy such as methotrexate for rheumatoid arthritis. Other concurrent chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy, or investigational therapy.	-	-
Weiteres	Any condition for which in the opinion of the investigator, participation	Pregnant, Breastfeeding	-	Pregnant, Breastfeeding	-	-

	n would not be in the best interest of the subject, being pregnant or planning to fathering a child, affiliation with study					
--	---	--	--	--	--	--

Tabelle 19: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS sowie die Studien in einer erweiterten Patientenpopulation mit Pemetrexed – detaillierte Darstellung zu Pemetrexed

Wirkstoff	Chrysalis	Pemetrexed	Pemetrexed	Pemetrexed	Pemetrexed	Pemetrexed	Pemetrexed
NCT Nummer	NCT02609776	NCT00950365	NCT00891579	NCT00095199	NCT00789373	NCT00111839	NCT00550173
Studienna-me	CHRYSALIS (15)	NCI-2013-01128 (45, 46)	CTONG0806 (47, 48)	I4E-MC-JXBC (36, 37)	PARAMO UNT (49, 50)	EMD 72000-031 (51, 52)	H3E-MC-S103 (53, 54)
Einschlusskriterien							
Fortgeschrittenes NSCLC	Subject must have histologically or cytologically confirmed NSCLC that is metastatic or unresectable.	Patients must have histologically or cytologically confirmed advanced (stage IIIB with a malignant pleural effusion or stage IV disease) or recurrent nonsquamous NSCLC	Locally advanced or metastatic disease (stage IIIB, or IV) that is not amenable to definitive surgery or radiotherapy.	Pathologic confirmation of metastatic, unresectable, or locally-advanced NSCLC.	You must have Stage IIIB or IV nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer.	Demonstrated PD on or after first-line chemotherapy for Stage IIIB/IV disease.	Patients with locally advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer

Alter	Subject must be \geq 18 years of age and satisfy the legal age of consent in the jurisdiction in which the study is being conducted.	At least 18 years of age.	At least 18 years of age.	-	You must be 18 years of age or older.	Male or female, greater than ($>$) 18 years of age	-
Vorbehandlung	Subjects must have either progressed after prior standard of care therapy (Cohort C and MET-1: EGFR TKI; Cohort D and MET-2: platinum-based chemotherapy) for metastatic disease, be ineligible for, or have refused all other currently available therapeutic options. In cases	Patient must have disease progression after one prior combination chemotherapy and/or targeted therapy other than pemetrexed or an epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) (such as erlotinib, gefitinib, or a second generation EGFR TKI); prior monoclonal	Patients must have previously received one platinum-based chemotherapy regimen for palliative therapy of locally advanced or metastatic disease. Patients are also eligible if they have received one platinum-based chemotherapy regimen as neoadjuvant or adjuvant chemothe	Disease progression during or following one prior platinum-based chemotherapy regimen for advanced disease (stage IIIB or IV).	Maintenance Pemetrexed Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Immediately Following Induction Treatment With Pemetrexed + Cisplatin	Demonstrated PD on or after first-line chemotherapy for Stage IIIB/IV disease.	Patients must have failed only one prior chemotherapy regimen and must be considered eligible for further chemotherapy following progression of their disease.

	<p>where subjects refuse currently available therapeutic options, this must be documented in the study records.</p> <p>have not been previously treated with a TKI with known activity against Exon 20ins disease (eg, poziotinib).</p>	<p>al antibody against EGFR is allowed) for metastatic disease, or relapse while receiving adjuvant therapy, or within 12 months of completing adjuvant therapy</p>	<p>rapy and the disease recurred within six months since the finishing of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.</p>				
Tumor	<p>Subjects must have been previously diagnosed with an EGFR Exon 20 insertion</p>	-	<p>Without EGFR mutations.</p>	<p>The participant has tumor tissue available for immunohistochemical determination of epidermal growth factor (EGFR) expression.</p>	<p>nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer.</p>	-	-
ECOG	<p>Subject must have</p>	<p>Eastern Cooperative</p>	<p>ECOG PS0 - 2.</p>	<p>Karnofsky performance status</p>	<p>You must at least be able to</p>	<p>Eastern cooperative</p>	<p>Performance status of 0 to 2</p>

	ECOG performance status 0 or 1	Oncology Group (ECOG) performance status =< 2 or Karnofsky >= 60%	Estimated life expectancy of at least 8 weeks.	score of 60 to 100 at study entry.	be physically mobile, take care of yourself, and must be up and about and able to perform light activities such as light housework or office work.	oncology group (ECOG) performance status 0-1 Life expectancy >12 weeks	on the Eastern Cooperative Oncology Group Scale life expectancy P8 weeks
Messbare Erkrankung	Subject must have measurable disease according to RECIST v1.1.	Patients must have at least one measurable disease per RECIST criteria; all sites of disease must be assessed within 4 weeks prior to registration	At least one measurable lesion as defined by RECIST criteria.	Bidimensionally measurable disease.	You must have at least 1 measurable tumor lesion according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines or disease that can be evaluated by computed tomography (CT) Scan.	Stage IIIB/IV participants must have measurable disease (tumor) without clinically significant pleural effusion unless the pleural effusion can be effectively drained prior to admission into the study At least 1 measurable lesion according to the modified World Health Organizat	Patients must have at least one measurable lesion

						ion (WHO) criteria	
Laborkriterien Organfunktion	Meeting hematologic, hepatic and renal laboratory criteria	Absolute neutrophil count $\geq 1,500/\mu\text{L}$ Hemoglobin ≥ 8.0 g/dL Platelets $\geq 100,000/\mu\text{L}$ Total bilirubin $\leq 1.5 \times$ institutional upper limit of normal (ULN), except in known hepatic metastasis, wherein may be $\leq 3.0 \times$ ULN Aspartate aminotransferase (AST) (serum glutamic oxaloacetic transaminase [SGOT])/alanine aminotransferase (ALT) (serum glutamate pyruvate transaminase	Adequate organ function including the following: bone marrow; hepatic; renal.	Inadequate hematologic function defined by an absolute neutrophil count (ANC) $<1,500/\text{mm}^3$, a platelet count $<100,000/\text{mm}^3$, and a hemoglobin level <9 g/dL. Red blood cell transfusions are not permitted within 7 days of receiving cetuximab, docetaxel, or pemetrexed. Inadequate hepatic function, defined by a total bilirubin level >1.5 times the upper limit of normal (ULN), aspartate transamin	Your test results assessing the function of your blood forming tissue, kidneys, and liver must be satisfactory.	Adequate baseline organ functions, defined as: Serum creatinine less than or equal to $(\leq)1.5 \times$ upper limit of normal (ULN). In case of borderline values for serum creatinine, creatinine clearance must be greater than or equal to $(\geq) 45$ milliliters per minute (mL/min); Total bilirubin $<1.5 \times$ ULN; Alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) $\leq 2.5 \times$ ULN (participants with liver metastases should have	adequate organ function

		[SGPT]) =< 3.0 x institutional ULN, except in known hepatic metastasi s, wherein may be =< 5.0 X ULN Creatinin e clearance >= 45 mL/min for patients with creatinine levels above institutio nal normal		ase (AST) and alanine aminotra nsferase (ALT) levels >2.5 times the ULN (greater than or equal to 5 times the ULN if known liver metastas es), and an alkaline phosphat ase level >5.0 times the ULN. Inadequa te renal function defined by a serum creatinine level >1.5 times the ULN.		ALT/AST <5*ULN.); Absolute neutrophi l count ≥1500per cubic millimete r(mm^3); Platelet count ≥100000/ mm^3; Hemoglo bin level ≥10 grams per deciliter	
Weiteres	Sign informed consent form, willing to adhere to protocol, adhere to contracep tion	Patient consent, adhere to contracep tion, no pregnanc y or breastfee ding	Adhere to contracep tion, Patient complian ce and geographi c proximity that allow adequate follow- up.	Patient consent, adhere to contracep tion, no pregnanc y or breastfee ding	Patient consent, adhere to contracep tion	Patient consent, adhere to contracep tion, no pregnanc y or breastfee ding	Patients must be non- smokers
Ausschlusskriterien							

Allgemein	-	-	-	-	You cannot have squamous cell and/or mixed small cell, non-small cell lung cancer	-	-
Vorbehandlung	Previous treatment with an EGFR TKI with activity against EGFR Exon 20 insertions (such as pozoitinib).	Have previously participated in a study involving pemetrexed or EGFR-TKI	Have previously participated in a study involving pemetrexed or EGFR-TKI Previous palliative radiation therapy is allowed, but limited in LESS 25% of the bone marrow and must not have included whole pelvis radiation. Patients must have recovered from the toxic effects of the treatment prior to study enrollment	More than one prior chemotherapy regimen for advanced disease. Prior treatment with cetuximab, or any other epidermal growth factor receptor inhibitors, including tyrosine kinase inhibitors, such as gefitinib or erlotinib. Participants must not have received prior chimerized or murine monoclonal antibody	You cannot have previously completed or withdrawn from this study or any other study investigating pemetrexed. You cannot be receiving nor have received any prior systemic anticancer therapy for lung cancer (including chemotherapy given after surgery in early-stage treatment).	Prior treatment with EGFR-directed therapy or with EGFR signal transduction inhibitors Prior treatment with pemetrexed Participation in another clinical study within 30 days prior to the start of study treatment	Patients who have previously received treatment with drugs against the human epidermal growth factor receptors Patients who have previously received treatment with drugs which have similar targets as Pemetrexed

			nt (except for alopecia). Prior radiotherapy must be completed one month before study entry. Radiotherapy should not be administered to target lesions selected for this study, unless progression of the selected target lesions within the radiation portal is documented.	therapy. Prior treatment with other monoclonal antibodies targeting receptors other than the EGFR is permitted >30 days prior to randomization. Prior treatment with docetaxel or pemetrexed therapy.			
Komorbiditäten	Subject has uncontrolled intercurrent illness, including but not limited to poorly controlled hypertension or diabetes, ongoing or active	Uncontrolled intercurrent illness including, but not limited to, ongoing or active infection (such as bacteremia or active hepatitis), symptom	Any unstable systemic disease (including active infection, hepatic, renal or metabolic disease) or serious concomitant disorders that would	A serious uncontrolled medical disorder that would impair the ability of the patient to receive protocol therapy.	You cannot have other serious on-going illnesses including active infections .	Any significant disease that, in the Investigator's opinion, should exclude the participant from the study History of significant	-

	infection (ie, has discontinued all antibiotics for at least one week prior to first dose of study drug), or psychiatric illness/social situation that would limit compliance with study requirements. Subjects with medical conditions requiring chronic continuous oxygen therapy are excluded. Subject has leptomenigeal disease.	atic congestive heart failure, unstable angina pectoris, cardiac arrhythmia, or psychiatric illness/social situations that would limit compliance with study requirements	compromise the safety of the patient, or compromise the patient's ability to complete the study, at the discretion of the investigator.			t neurological or psychiatric disorder (for example, dementia, seizures, or bipolar disorder) History of drug abuse within 6 months prior to the start of study treatment	
Komorbidity Krebs	Subject has a history of malignancy other than the disease under study	-	History of another malignancy within the last 5 years except cured carcinoma	Any concurrent malignancy other than basal cell skin cancer, or	You cannot have had another form of cancer other than superficial	Concurrent malignancies or invasive carcinoma as diagnosed within	-

	within 3 years before Screening (exceptions are squamous and basal cell carcinomas of the skin and carcinoma in situ of the cervix, or malignancy that in the opinion of the investigator, with concurrence with the sponsor's medical monitor, is considered cured, or with minimal risk of recurrence within a year from Screening).		a in-situ of uterine cervix, cured basal cell carcinoma of skin and superficial bladder tumors (Ta, Tis and T1)	carcinoma in situ of the cervix. Patients with a previous malignancy, but without evidence of disease for greater than or equal 3 years will be allowed to enter the trial.	I basal cell and superficial squamous (skin) cell carcinoma in situ of the cervix within the last 5 years. Patients with a history of low-grade (Gleason score less than or equal to 6) localized prostate cancer will be eligible even if diagnosed less than 5 years ago.	the past 5 years, except for adequately treated basal cell carcinoma of the skin or in situ carcinoma of the cervix	
Kardiovaskuläre Komorbiditäten	Subject has a history of clinically significant cardiovascular disease	-	Significant cardiovascular event: congestive heart failure >NYHA class 2; unstable angina,	-	You cannot have a serious cardiac condition, such as a heart attack, angina, or heart disease	Myocardial infarction within 6 months prior to the start of study treatment, uncontrolled	-

			active CAD (myocardial infarction more than 1 year prior to study entry is allowed); serious cardiac arrhythmia requiring antiarrhythmic therapy (beta blockers or digoxin are permitted) or uncontrolled hypertension.		within 6 months of entering the trial.	congestive heart failure, or any current New York Heart Association Grade III or IV cardiovascular disorder despite treatment	
Lungenkrebsbezogene Komorbiditäten	Medical history of interstitial lung disease	-	Patients with interstitial lung disease.	-	-	-	-
Weitere Komorbiditäten	HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, other infectious liver disease	Patients with immune deficiency are at increased risk of lethal infections when treated with marrow-suppressive therapy; therefore,	History of significant neurological or mental disorder, including seizures or dementia. Presence of clinically detectable	Dementia, altered mental status, or any psychiatric condition that would prohibit the understanding or rendering of informed	You cannot have clinically significant third-space fluid collections (e.g. ascites or pleural effusions that cannot be controlled by	Presence of a Grade ≥ 2 preexisting skin disorder (except for alopecia) Previous diagnosis of autoimmune disease with	Patients who have any known significant ophthalmologic abnormalities of the surface of the eye

		human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients receiving combination anti-retroviral therapy are excluded from the study because of possible pharmacokinetic interactions with erlotinib or pemetrexed or other agents administered during the study; appropriate studies will be undertaken in patients receiving combination anti-retroviral therapy when indicated	e (by physical exam) third-space fluid collections, for example, ascites or pleural effusions that cannot be controlled by drainage or other procedures prior to study entry.	consent. Uncontrolled pleural effusion or ascites.	drainage or other procedures).	significant organ involvement	
--	--	---	---	--	--------------------------------	-------------------------------	--

<p>Operationen und Vorbehandlungen bzgl. Allgemeinzustand</p>	<p>An invasive operative procedure with entry into a body cavity, within 4 weeks or without complete recovery before Cycle 1 Day 1.</p> <p>Significant traumatic injury within 3 weeks before the start of Cycle 1 Day 1 (all wounds must be fully healed prior to Day 1);</p> <p>Any medical condition that requires intact wound healing capacity and is expected to endanger subject safety if wound healing capacity</p>	<p>Patients taking Warfarin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are eligible; patients with mild to moderate renal insufficiency should avoid taking NSAIDs with short elimination half-lives for a period of 2 days before, the day of, and 2 days following administration of Alimta; if the patient is taking other cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inducers or inhibitors, they must be discontinued</p>	<p>Incision from operation has not healed before the start of study treatment (Small incision for biopsy is eligible.)</p> <p>Have received treatment within the last 30 days with a drug that has not received regulatory approval for any indication at the time of study entry or concurrent administration of any other anti-tumor therapy.</p> <p>Prior chemotherapy must be completed at least 3 weeks prior to the study</p>	<p>Adequate recovery from recent surgery, chemotherapy, and radiation therapy. At least 4 weeks must have elapsed from major surgery, prior chemotherapy, prior treatment with an investigational agent, or prior radiation therapy (palliative radiation therapy is allowed).</p> <p>Peripheral neuropathy greater than grade 2, as assessed by the National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Adverse Events</p>	<p>You cannot have received other investigational drugs within the last 30 days of entering the trial.</p> <p>You are allowed to have had prior radiation therapy as long as it was not to more than 25% of the bone marrow and did not include the whole pelvis. Thoracic radiation must be completed more than 30 days before the study. You must be recovered from the toxic effects (except hair loss).</p>	<p>Radiotherapy or major surgery within 30 days prior to the start of study treatment</p> <p>A chemotherapy-free interval of at least 3 weeks between the end of first-line chemotherapy and start of study treatment</p>	<p>Patients who have received treatment within the last 30 days with a drug that has not received regulatory approval for any indication</p>
---	--	--	---	--	---	---	--

	<p>would be severely reduced during administration of the investigational agent;</p> <p>Subject has had prior chemotherapy, targeted cancer therapy, immunotherapy, or treatment with an investigational anti-cancer agent within 2 weeks or 4 half-lives whichever is longer, before the first administration of study drug. For agents with long half-lives, the maximum required time since last dose is 4 weeks. Toxicities from previous</p>	<p>used at least one week prior to starting erlotinib</p> <p>Patients who have had immunotherapy, hormone, chemotherapy or radiotherapy within 4 weeks (6 weeks for nitrosoureas or mitomycin C) prior to entering the study or those who have not recovered from adverse events due to agents administered more than 4 weeks earlier</p>	<p>enrollment, and the patient must have recovered from the toxic effects of the treatment (except for alopecia).</p>	<p>(NCI-CTCAE), Version 3.0.</p>	<p>You cannot have received a recent (within 30 days) or are receiving a yellow fever vaccination.</p>		
--	---	---	---	----------------------------------	--	--	--

	<p>anticancer therapies should have resolved to baseline levels or to Grade 1 or less, (except for alopecia [any grade], Grade ≤ 2 peripheral neuropathy, and Grade < 2 hypothyroidism)</p> <p>Expected major surgery while the investigational agent is being administered or within 6 months after the last dose of study drug.</p>						
Metastases	<p>Subjects with untreated brain metastases. Patients with definitively, locally-treated</p>	<p>All patients will be screened for brain metastases within 6 weeks prior to registration;</p>	<p>Symptomatic central nervous system (CNS) metastases and asymptomatic CNS metastases</p>	<p>Symptomatic or uncontrolled metastases in the brain. Participants receiving a</p>	<p>You cannot have known central nervous system (CNS) metastases, other than</p>	<p>Documented or symptomatic brain metastases or leptomeningeal disease</p>	-

	metastases that are clinically stable and asymptomatic for at least 2 weeks and who are off or receiving low-dose corticosteroid treatment (≤ 10 mg prednisone or equivalent) for at least 2 weeks prior to study treatment are eligible.	patients with treated and stable brain metastases must have been treated with surgery and/or radiation and are asymptomatic and are no longer taking corticosteroids	es requiring concurrent corticosteroid therapy. Treated stable CNS metastases are allowed; the patient must be stable after radiotherapy for more than 2 weeks and off of corticosteroids for more than 1 week.	glucocorticoid for brain metastases will be excluded, but those receiving anticonvulsants will be eligible.	treated, stable brain metastases.		
Kontraindikation Medikament	Subject has known allergies, hypersensitivity, or intolerance to JNJ-61186372 or its excipients	Patients may not be receiving any other investigational or commercial agents or therapies other than those described below with the intent to treat the patient's malignancy	Hypersensitivity to pemetrexed or gefitinib or any ingredients in the two drugs. Lack of physical integrity of the upper gastrointestinal tract, or malabsorption syndrome, or	Inability or unwillingness to take folic acid or vitamin B12 supplementation. Inability or unwillingness to interrupt nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for a 5-day	You are unable to stop taking more than 1.3 grams of aspirin on a daily basis or other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). You are unable or unwilling to take folic acid,	Known conditions that require concurrent treatment with a nonpermitted drug Presence of a contraindication to the study treatment(s) according to the current Investigator's Brochure	Patients who have a history of severe hypersensitivity reaction to erlotinib or pemetrexed

		<p>History of allergic reactions attributed to compounds of similar chemical or biologic composition to erlotinib or pemetrexed or other agents used in the study</p> <p>Patients with gastrointestinal tract disease resulting in an inability to take oral medication or a requirement for IV alimentation, prior surgical procedures affecting absorption, or active peptic ulcer disease, are ineligible</p>	<p>inability to take oral medication, or have active peptic ulcer disease.</p> <p>Concurrent use of St. John's Wort, Rifampicin, and/or ritonavir.</p> <p>inability to interrupt aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 2 days before, the day of, and 2 days after the dose of pemetrexed. If a patient is taking an NSAID (Cox-2 inhibitors included) or salicylate with a long half-life (e.g., naproxen, piroxicam, diflunisal,</p>	<p>period (8-day period for long-acting agents such as piroxicam). Aspirin will be permitted during the study.</p> <p>Prior treatment with an experimental drug or medical device within 30 days of randomization.</p>	<p>injections of vitamin B12, or corticosteroids.</p>	<p>(IB) for matuzumab and the labeling for pemetrexed</p> <p>Known hypersensitivity to the study treatment or any of its components</p>	
--	--	--	---	--	---	---	--

			<p>nabumetone, rofecoxib, or celecoxib) it should not be taken 5 days before, the day of, and 2 days after the dose of pemetrexed.</p> <p>Inability or unwillingness to take folic acid, vitamin B12 supplementation, or dexamethasone.</p>				
Weiteres	Any condition for which in the opinion of the investigator, participation would not be in the best interest of the subject, being pregnant or planning to fathering a child,	-	Pregnant, Breastfeeding	Pregnant, Breastfeeding	Pregnant, breastfeeding	Pregnancy, Breastfeeding, Weight loss >10% within 12 weeks prior to the start of study treatment	Patients must be non-smokers

	affiliation with study						
--	------------------------	--	--	--	--	--	--

Tabelle 20: Baseline-Charakteristika der Studie CHRYSALIS im Vergleich zu den Studien in einer erweiterten Patientenpopulation mit Docetaxel – detaillierte Darstellung zu Docetaxel Teil 1

		Amivantamab NCT02609776 CHRYSALIS (15)	Docetaxel NCT01798485 GALAXY-2 (24)	Docetaxel NCT02574598 PROLUNG (26)	Docetaxel NCT02613507 CheckMate 078 (28)	Docetaxel NCT0170 IND211 (38)
Variable	Kategorie	N=153 b	N=337	N=38	N=166	N=38
Geschlecht	N	153	337	38	166	38
	Männlich	59 (38,56%)	204 (60,53%)	13 (34,21%)	134 (80,72%)	20 (52,63%)
	Weiblich	94 (61,45%)	133 (39,47%)	25 (65,79%)	32 (19,28%)	18 (47,37%)
Alter, Kategorien	N	153	337	38	166	-
	< 65	95 (62,09%)	237 (70,33%)	-	126 (75,9%)	-
	65- ≤ 75	46 (30,07%)	>65 Jährige 100 (29,67%)	> 60 Jährige 24 (63,16%)	36 (21,69%)	-
	> 75	12 (7,84%)	-	-	4 (2,41%)	-
Alter	N	153	337	38	166	38
	Mittelwert (SD)	61,2 (10,0)	-	62,1	-	-
	Median	61	-	-	60	64
Abstammung	N	153	337	38	166	38
	Weiß	45 (29,41%)	-	-	-	-
	Schwarz	3 (1,96%)	-	-	-	-
	Asiatisch	95 (62,09%)	-	-	-	-
	Amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0%)	-	-	-	-
	Ureinwohner Hawaiiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0%)	-	-	-	-
	Fehlend	10 (6,54%)	-	-	-	-
Raucherstatus	N	153	337	38	166	38

	Ja	59 (38,56%)	275 (81,6%)	21 (55,26%)	118 (71,08%)	33 (86,84%)
	Nein	94 (61,44%)	62 (18,4%)	17 (44,74%)	48 (28,92%)	5 (13,16%)
ECOG-Status zur Baseline	N	153	337	38	166	38
	ECOG0	41 (26,8%)	-	ECOG 0 - 1 38 (100%)	21 (12,65%)	33 (86,6%)
	ECOG 1	112 (73,2%)	-	0 (0%)	144 (86,75%)	5 (13,16%)
	Fehlend/Ander e	-	-	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)
Region des Prüfzentrums	N	153	337	38	166	38
	Nordamerika	30 (19,61%)	40 (11,87%)	-	0 (0%)	-
	Europa	25 (16,34%)	Western Europe 91 (27%)	-	Russland 15 (9,04%)	-
	Asien	88 (57,52%)	0 (0%)	-	China und Singapur 151 (90,96%)	-
	Andere	10 (6,54%)	206 (61,13%)	-	0 (0%)	-
Anzahl der vorherigen Behandlungslinien	N	153	337	38	166	38
	1	60 (39,22%)	-	-	165 (99,4%)	-
	2	47 (30,72%)	-	-	1 (0,6%)	-
	3	23 (15,03%)	-	-	-	-
	4+	23 (15,03%)	-	-	-	-
Gehirnmetastasen	N	153	337	38	166	38
	Nein	117 (76,47%)	281 (83,38%)	-	139 (83,73%)	-
	Ja	36 (23,53%)	56 (16,62%)	-	27 (16,27%)	-

Tabelle 21: Baseline-Charakteristika der Studie CHRYSALIS im Vergleich zu den Studien in einer erweiterten Patientenpopulation mit Docetaxel – detaillierte Darstellung zu Docetaxel Teil 2

		Amivantamab	Docetaxel	Docetaxel	Docetaxel	Docetaxel	Docetaxel
		NCT02609776	NCT00095199	NCT00637910	NCT01577654	NCT00312377	NCT00076388
		CHRYSALIS (15)	14E-MC-JXBC (37)	TAILOR (39)	TARGET (55)	ZODIAC (41)	INTEREST (44)
Variab le	Kategorie	N=153 b	N=166	N=110	N=68	N=697	N=733
Geschl echt	N	153	166	110	68	697	733
	Männlich	59 (38,56%)	93 (56,02%)	73 (66,36%)	52 (76,47%)	473 (67,86%)	488 (66,58%)

	Weiblich	94 (61,45%)	73 (43,98%)	37 (33,64%)	16 (23,53%)	224 (32,14%)	245 (33,42%)
Alter, Katego rien	N	153	-	-	68	-	-
	< 65	95 (62,09%)	-	-	41 (60,29%)	-	-
	65- ≤ 75	46 (30,07%)	-	-	>65 jährige 27 (29,71%)	-	-
	> 75	12 (7,84%)	-	-	-	-	-
Alter	N	153	166	110	68	697	733
	Mittelwert (SD)	61,2 (10,0)	63,9	67	-	-	-
	Median	61	-	-	-	58,4	-
Absta mmun g	N	153	166	110	68	697	733
	Weiß	45 (29,41%)	-	109 (99,09%)	-	417 (59,83%)	540 (73,67%)
	Schwarz	3 (1,96%)	-	0 (0%)	-	0 (0%)	12 (1,64%)
	Asiatisch	95 (62,09%)	-	1 (0,91%)	-	252 (36,15%)	169 (23,06%)
	Amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0%)	-	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)
	Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0%)	-	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)
	Fehlend	10 (6,54%)	-	0 (0%)	-	28 (4,02%)	12 (1,64%)
Rauch erstat us	N	153	166	110	68	697	733
	Ja	59 (38,56%)	-	80 (72,73%)	58 (85,29%)	524 (75,18%)	583 (79,54%)
	Nein	94 (61,44%)	-	30 (27,27%)	10 (14,71%)	173 (24,82%)	150 (20,46%)
ECOG- Status zur	N	153	166	110	68	697	733
	ECOG0	41 (26,8%)	-	53 (48,18%)	18 (26,47%)	238 (34,15%)	181 (24,69%)

Baseline	ECOG 1	112 (73,2%)	-	50 (45,45%)	50 (73,53%)	451 (64,71%)	463 (63,17%)
	Fehlend/Anderere	-	-	ECOG 2 7 (6,36%)		8 (1,15%)	89 (12,14%)
Region des Prüfzentrums	N	153	166	110	68	697	733
	Nordamerika	30 (19,61%)	166 (100%)	-	-	-	-
	Europa	25 (16,34%)	0 (0%)	-	-	-	-
	Asien	88 (57,52%)	0 (0%)	-	-	-	-
	Andere	10 (6,54%)	0 (0%)	-	-	-	-
Anzahl der vorherigen Behandlungslinien	N	153	166	110	68	697	733
	1	60 (39,22%)	-	-	-	-	610 (83,22%)
	2	47 (30,72%)	-	-	-	-	123 (16,78%)
	3	23 (15,03%)	-	-	-	-	-
	4+	23 (15,03%)	-	-	-	-	-
Gehirnmetastasen	N	153	166	110	68	697	733
	Nein	117 (76,47%)	-	-	-	617 (88,52%)	-
	Ja	36 (23,53%)	-	-	-	80 (11,48%)	-

Tabelle 22: Baseline-Charakteristika der Studie CHRYSALIS im Vergleich zu den Studien in einer erweiterten Patientenpopulation mit Pemetrexed – detaillierte Darstellung zu Pemetrexed

		Amivantamab NCT02609776	Pemetrexed NCT00950365	Pemetrexed NCT00891579	Pemetrexed NCT00095199	Pemetrexed NCT0078
		CHRYSALIS	NCI-2013-01128 (46)	CTONG0806 (48)	I4E-MC-JXBC (37)	PARAMO (50)
Variable	Kategorie	N=153 b	27	76	304	-
Geschlecht	N	153	27	76	304	-
	Männlich	59 (38,56%)	14 (51,85%)	47 (61,84%)	188 (61,84%)	-
	Weiblich	94 (61,45%)	13 (48,15%)	29 (38,16%)	116 (38,16%)	-
Alter, Kategorien	N	153	-	-	-	-
	< 65	95 (62,09%)	-	-	-	-

	65- ≤ 75	46 (30,07%)	-	-	-	-
	> 75	12 (7,84%)	-	-	-	-
Alter	N	153	27	76	304	-
	Mittelwert (SD)	61,2 (10,0)	-	-	-	-
	Median	61	64	55,9	65	-
Abstammung	N	153	27	76	304	-
	Weiß	45 (29,41%)	18 (66,67%)	-	265 (87,17%)	-
	Schwarz	3 (1,96%)	5 (18,52%)	-	24 (7,89%)	-
	Asiatisch	95 (62,09%)	0 (0%)	-	6 (1,97%)	-
	Amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-
	Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-
	Fehlend	10 (6,54%)	Hispanisch 4 (14,81%)	-	9 (2,96%)	-
Raucherstatus	N	153	27	76	304	-
	Ja	59 (38,56%)	-	32 (42,11%)	-	-
	Nein	94 (61,44%)	-	44 (57,89%)	-	-
ECOG-Status zur Baseline	N	153	27	76	304	-
	ECOG0	41 (26,8%)	-	14 (18,42%)	-	-
	ECOG 1	112 (73,2%)	-	62 (81,58%)	-	-
	Fehlend/Ander e	-	ECOG PS (0-1/2) 24 (88,89%)/3 (11,11%)	-	-	-
Region des Prüfzentrums	N	153	27	76	304	-
	Nordamerika	30 (19,61%)	-	-	-	-
	Europa	25 (16,34%)	-	-	-	-
	Asien	88 (57,52%)	-	-	-	-
	Andere	10 (6,54%)	-	-	-	-
Anzahl der vorherigen	N	153	27	76	304	-
	1	60 (39,22%)	-	-	-	-
	2	47 (30,72%)	-	-	-	-

Behandlungslinien	3	23 (15.03%)	-	-	-	-
	4+	23 (15,03%)	-	-	-	-
Gehirnmetastasen	N	153	27	76	304	-
	Nein	117 (76,47%)	-	-	-	-
	Ja	36 (23,53%)	-	-	-	-

Anhang 5.1: Informationsbeschaffung mit angepassten Suchfiltern identifiziert keine zusätzliche Evidenz

Suche nach Studien mit der zVT

Tabelle 23: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – Studien mit der zVT (Suche nach weiteren Untersuchungen; Studientyp: Beobachtungsstudien, Register)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie in einem dem deutschen Versorgungskontext vergleichbaren Setting	A.1 Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Patientenpopulation mit der Fachinformation von Amivantamab (72)
Intervention	E2 zVT gemäß G-BA Beratungsgespräch für Teilanwendungsgebiet A.1: Docetaxel oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed	A2 Intervention abweichend	Suche nach Studien mit der zVT für einen Vergleich mit Individualdaten
Vergleichstherapie	E3 Nicht relevant	A3 Nicht zutreffend	Für den Vergleich mit Individualdaten wird lediglich der Interventionsarm relevanter Studien herangezogen
Endpunkte	E4 Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung von Mortalität	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung	Auswahl der Nutzen-dimensionen gemäß 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
	Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	von Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	Abs. 1 Verfo des G-BA (73)
Studiendesign	E5 Nicht-interventionelle Beobachtungsstudien , Register	A5 Studientyp abweichend	Falls keine Interventionsstudien identifiziert werden, wird auf die nächstmögliche verfügbare Evidenz zurückgegriffen.
Studiendauer	E6 Jede Studiendauer	A6 Nicht anwendbar	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
Publikationstypa	E7 Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A7 Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Poster, Duplikate	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel Verfo G-BA (73)
Studienstatus	E8 Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A8 Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Publikationssprache	E9 Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A9 Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie

a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.

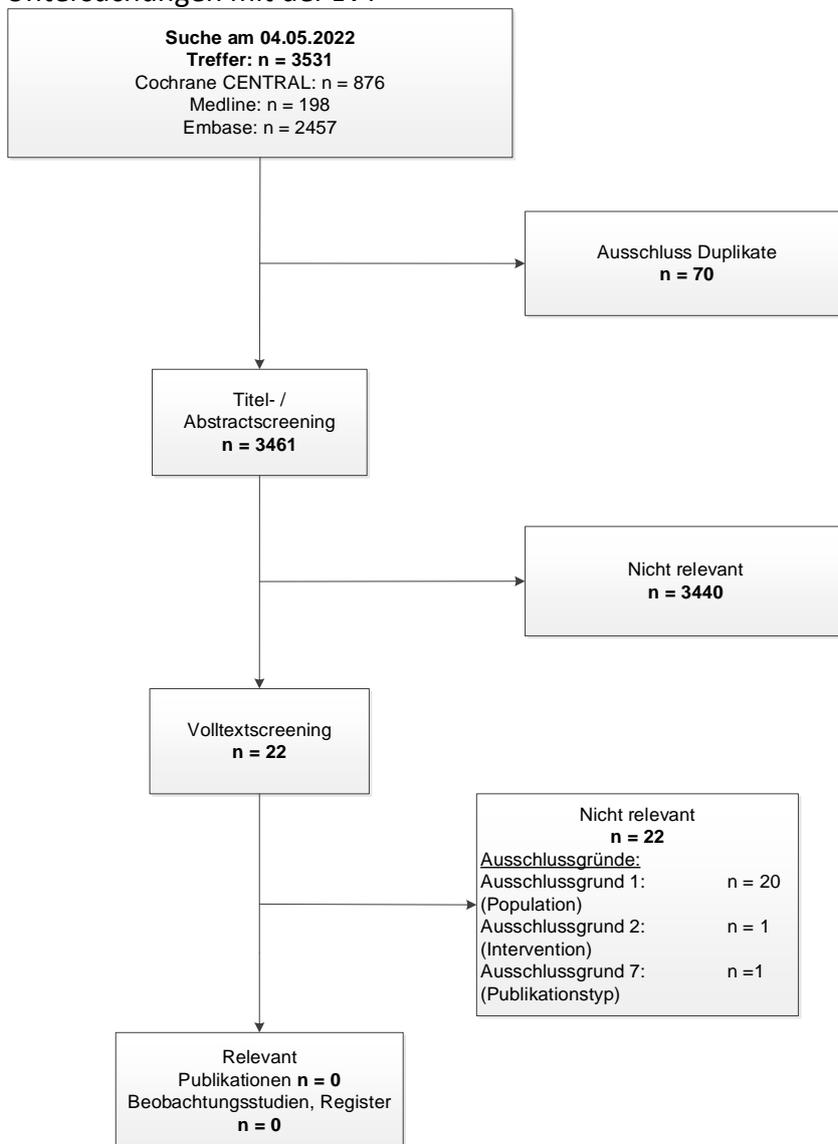
Kriterium Einschlusskriterium Ausschlusskriterium Begründung

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials), Verfo: Verfahrensordnung, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Quellen: (72)

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Studientyp Beobachtungsstudien oder Register

Abbildung 24: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT



n bzw. N: Anzahl

Suche nach weiteren Untersuchungen (Beobachtungsstudien oder Register) mit der zVT für einen Vergleich

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.05.2022	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	4771
2	NSCLC.mp.	10803
3	(non small cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	15201
4	(nonsmall cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	507
5	(squamous cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	1087
6	exp Adenocarcinoma of Lung/	121
7	(adenocarcinoma? adj6 lung?).mp.	1054
8	exp Carcinoma, Large Cell/	100
9	(large cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	225
10	((nonsquamous or epidermoid*) adj6 (cancer* or carcino* or tumor#r* or neoplas* or malign*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	353
11	LCC.mp.	60
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	16832
13	exp Neoplasm Metastasis/	5534
14	(metasta* or disseminat* or spread or secondary or migrat* or advanc*).mp.	404577
15	(refract* or relapse* or recurren* or 2nd line or second line or pre treat* or pretreat* or previous* treat* or prior treat* or third line or 3rd line).mp. or (2L or 3L).ti,ab.	164190
16	((localiz* or localis*) adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*)).mp.	3652
17	13 or 14 or 15 or 16	508329
18	(aNNSCLC or mNSCLC).mp.	108
19	(12 and 17) or 18	12929
20	exp ErbB Receptors/	1530

21	((epidermal growth factor or egf) adj6 receptor*).mp.	5060
22	(EGFR or EGFR-1 or EGFR1 or EGFRm).ti,ab.	10992
23	(ErbB receptor* or ErbB-1 receptor* or erbB1 receptor*).mp.	608
24	[79079-06-4.rn.]	0
25	(Exon20* or "Exon 20*" or Exon-20* or "Exon twenty" or Exon-twenty or Ex20* or "Ex 20*" or Ex-20* or EGFRex20ins).mp.	127
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	14718
27	19 and 26	2796
28	exp Docetaxel/	2274
29	Docetaxel.mp.	7994
30	(daxotel or dexotel or docetaxol or docefrez or oncodocel or taxespira or taxoter or taxotere or texot).mp.	523
31	(lit 976 or lit-976 or lit976).mp.	0
32	(nsc 628503 or nsc-628503 or nsc628503).mp.	4
33	(rp 56976 or rp-56976 or rp56976).mp.	7
34	"n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetyltaxol".mp.	0
35	"n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoyltaxol".mp.	0
36	[114977-28-5.rn.]	0
37	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36	8106
38	exp Pemetrexed/	716
39	Pemetrexed.mp.	2355
40	(alimta or armisarte or ciambra or elimta or pemfexy or pemta).mp.	166
41	(ly 231514 or ly-231514 or ly231514).mp.	23
42	(04q9aiz7no or 2pku919ba9).mp.	0
43	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 1h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	1009
44	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 3h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	1009
45	[(137281-23-3 or 150399-23-8 or 357166-30-4).rn.]	0
46	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45	3373
47	37 or 46	11065
48	27 and 47	887
49	remove duplicates from 48	876

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to May 03, 2022
Suchoberfläche	Ovid

Datum der Suche	04.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	SIGN Observational studies (59), adaptiert	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	64438
2	NSCLC.mp.	53783
3	(non small cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	89876
4	(nonsmall cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	3282
5	(squamous cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	14694
6	exp Adenocarcinoma of Lung/	11686
7	(adenocarcinoma? adj6 lung?).mp.	29431
8	exp Carcinoma, Large Cell/	2536
9	(large cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	3131
10	((nonsquamous or epidermoid*) adj6 (cancer* or carcino* or tumor#r* or neoplas* or malign*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	1220
11	LCC.mp.	1412
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	127064
13	exp Neoplasm Metastasis/	214098
14	(metasta* or disseminat* or spread or secondary or migrat* or advanc*).mp.	2882167
15	(refract* or relapse* or recurren* or 2nd line or second line or pre treat* or pretreat* or previous* treat* or prior treat* or third line or 3rd line).mp. or (2L or 3L).ti,ab.	1390084
16	((localiz* or localis*) adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*)).mp.	33979
17	13 or 14 or 15 or 16	4092453
18	(aNSCLC or mNSCLC).mp.	237
19	(12 and 17) or 18	65705
20	exp ErbB Receptors/	70019
21	((epidermal growth factor or egf) adj6 receptor*).mp.	61303
22	(EGFR or EGFR-1 or EGFR1 or EGFRm).ti,ab.	67140

23	(ErbB receptor* or ErbB-1 receptor* or erbB1 receptor*).mp.	44077
24	[79079-06-4.rn.]	0
25	(Exon20* or "Exon 20*" or Exon-20* or "Exon twenty" or Exon-twenty or Ex20* or "Ex 20*" or Ex-20* or EGFReX20ins).mp.	1329
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	125708
27	19 and 26	11108
28	exp Docetaxel/	11716
29	Docetaxel.mp.	18619
30	(daxotel or dexotel or docetaxol or docefrez or oncodocel or taxespira or taxoter or taxotere or textot).mp.	1248
31	(lit 976 or lit-976 or lit976).mp.	0
32	(nsc 628503 or nsc-628503 or nsc628503).mp.	9
33	(rp 56976 or rp-56976 or rp56976).mp.	31
34	"n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetyltaxol".mp.	2
35	"n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoyltaxol".mp.	0
36	[114977-28-5.rn.]	0
37	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36	18803
38	exp Pemetrexed/	2379
39	Pemetrexed.mp.	4059
40	(alimta or armisarte or ciambra or elimta or pemfexy or pemta).mp.	176
41	(ly 231514 or ly-231514 or ly231514).mp.	124
42	(04q9aiz7no or 2pku919ba9).mp.	1
43	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 1h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	1056
44	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 3h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	1056
45	[(137281-23-3 or 150399-23-8 or 357166-30-4).rn.]	0
46	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45	4097
47	37 or 46	22401
48	27 and 47	842
49	Epidemiologic studies/	9089
50	exp case control studies/	1320473
51	Case control.tw.	143074
52	(cases and (control or controls)).ti,ab.	285984
53	exp cohort studies/	2347722
54	(cohort adj (study or studies)).tw.	271612

55	Cohort analy\$.tw.	10266
56	(Follow up adj (study or studies)).tw.	53519
57	(observational adj (study or studies)).tw.	139446
58	Longitudinal.tw.	291230
59	Retrospective.tw.	659820
60	Cross sectional.tw.	448045
61	Cross-sectional studies/	425910
62	questionnaire*.mp.	873819
63	survey*.mp.	1169189
64	(real world or real life).ti,ab.	84245
65	(rwe or rwd).ti,ab.	773
66	(registry or registries or register or registers).ti,ab.	234382
67	(chart review* or rcr or rcrcs or medical record review or mrr or mrs or electronic health record* or ehr or ehrcs).ti,ab.	103689
68	49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67	4807357
69	47 and 68	211
70	limit 69 to (english or german)	198
71	remove duplicates from 70	198

Datenbankname	Embase 1974 to 2022 May 03	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.05.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	SIGN Observational studies (59), adaptiert	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	127585
2	NSCLC.mp.	98813
3	(non small cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	161556
4	(nonsmall cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	6401
5	(squamous cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	23454
6	exp Adenocarcinoma of Lung/	47520

7	(adenocarcinoma? adj6 lung?).mp.	61294
8	exp Carcinoma, Large Cell/	5175
9	(large cell adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	5860
10	((nonsquamous or epidermoid*) adj6 (cancer* or carcino* or tumor#r* or neoplas* or malign*) adj6 (lung* or pulmon* or bronch* or peribronch*)).mp.	1592
11	LCC.mp.	2188
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	224310
13	exp metastasis/	709702
14	(metasta* or disseminat* or spread or secondary or migrat* or advanc*).mp.	4028300
15	(refract* or relapse* or recurren* or 2nd line or second line or pre treat* or pretreat* or previous* treat* or prior treat* or third line or 3rd line).mp. or (2L or 3L).ti,ab.	2058081
16	((localiz* or localis*) adj6 (cancer* or carcino* or tumo#r* or neoplas* or malign* or adenocarcino* or sarcom*)).mp.	90698
17	13 or 14 or 15 or 16	5610443
18	(aNSCLC or mNSCLC).mp.	1023
19	(12 and 17) or 18	129345
20	exp epidermal growth factor receptor/	93970
21	((epidermal growth factor or egf) adj6 receptor*).mp.	184577
22	(EGFR or EGFR-1 or EGFR1 or EGFRm).ti,ab.	133308
23	(ErbB receptor* or ErbB-1 receptor* or erbB1 receptor*).mp.	1947
24	[79079-06-4.rn.]	65381
25	(Exon20* or "Exon 20*" or Exon-20* or "Exon twenty" or Exon-twenty or Ex20* or "Ex 20*" or Ex-20* or EGFEx20ins).mp.	3026
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	249981
27	19 and 26	27616
28	exp Docetaxel/	66403
29	Docetaxel.mp.	68594
30	(daxotel or dexotel or docetaxol or docefrez or oncodocel or taxespira or taxoter or taxotere or textot).mp.	4707
31	(lit 976 or lit-976 or lit976).mp.	2
32	(nsc 628503 or nsc-628503 or nsc628503).mp.	29
33	(rp 56976 or rp-56976 or rp56976).mp.	84
34	"n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetyltaxol".mp.	2

35	"n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoyltaxol".mp.	0
36	[114977-28-5.rn.]	58877
37	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36	68693
38	exp Pemetrexed/	16749
39	Pemetrexed.mp.	17345
40	(alimta or armisarte or ciambra or elimta or pemfexy or pemta).mp.	1038
41	(ly 231514 or ly-231514 or ly231514).mp.	350
42	(04q9aiz7no or 2pku919ba9).mp.	0
43	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 1h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	1
44	"n [4 [2 (2 amino 4,7 dihydro 4 oxo 3h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 5 yl)ethyl]benzoyl]glutamic acid".mp.	0
45	[(137281-23-3 or 150399-23-8 or 357166-30-4).rn.]	14638
46	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45	17361
47	37 or 46	80663
48	27 and 47	5082
49	exp clinical study/	11126357
50	exp cohort analysis/	836666
51	(Cohort adj (study or studies)).mp.	398854
52	(Case control adj (study or studies)).tw.	153706
53	(Case controls adj (study or studies)).tw.	109
54	cohort analysis.ti,ab.	14973
55	(follow up adj (study or studies)).tw.	69099
56	(observational adj (study or studies)).tw.	215587
57	longitudinal.mp.	440743
58	retrospective.mp.	1573437
59	(cross sectional adj (study or studies)).tw.	286842
60	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.	115655
61	exp questionnaire/	829727
62	questionnaire*.ti,ab.	866186
63	survey*.mp.	1631965
64	(real world or real life).ti,ab.	141838
65	(rwe or rwd).ti,ab.	141838
66	exp register/	179799
67	(registry or registries or register or registers).ti,ab.	359903
68	(chart review* or rcr or rcrs or medical record review or mrr or mrs or electronic health record* or ehr or ehrr).ti,ab.	190494

69	49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68	13458769
70	48 and 69	3568
71	70 not conference abstract.pt.	2593
72	71 not medline.cr.	2549
73	limit 72 to (english or german)	2463
66	remove duplicates from 73	2457

Suche nach weiteren Untersuchungen (Beobachtungsstudien oder Register) mit der zVT für einen Vergleich: ausgeschlossene Volltexte mit Ausschlussgründen

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Altini M, Massa I, Balzi W, Gentili N, Foca F, Danesi V, et al. Real-world treatment patterns for metastatic non-small cell lung cancer at IRST Italy. <i>Annals of oncology</i> . 2019;30(Supplement 2).	Population (74)
2	Auliac JB, Do P, Bayle S, Doubre H, Vinas F, Letreut J, et al. Non-Small Cell Lung Cancer Patients Harboring HER2 Mutations: Clinical Characteristics and Management in a Real-Life Setting. Cohort HER2 EXPLORE GFPC 02-14. <i>Advances in Therapy</i> . 2019;36(8):2161-2166.	Population (75)
3	Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). <i>The Lancet</i> . 2016;387(10026):1415-1426.	Population (76)
4	Bilgin B, Yucel S, Yilmaz U. The efficacy of pemetrexed-based therapy in advanced lung adenocarcinoma with targetable driver mutation: A real-life experience. <i>Journal of Oncological Science</i> . 2020;6(1):43-48.	Population (77)
5	Burnett H, Emich H, Carroll C, Stapleton N, Mahadevia P, Li T. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. <i>PloS one</i> . 2021;16(3 March 2021):e0247620.	Publikationstyp (78)
6	Choudhury NJ, Schoenfeld AJ, Flynn J, Falcon CJ, Rizvi H, Rudin CM, et al. Response to standard therapies and comprehensive genomic analysis for patients with lung adenocarcinoma with EGFR exon 20 insertions. <i>Clinical cancer research</i> . 2021;27(10):2920-2927.	Population (79)
7	De Marinis F, Ardizzoni A, Fontanini G, Grossi F, Cappuzzo F, Novello S, et al. Management of italian patients with advanced non-small-cell lung cancer after second-line treatment: Results of the longitudinal phase of the life observational study. <i>Clinical Lung Cancer</i> . 2014;15(5):338.	Population (80)

8	Giroux Leprieur E, Antoine M, Vieira T, Duruisseaux M, Poulot V, Rabbe N, et al. Clinical and molecular features in patients with advanced non-small-cell lung carcinoma refractory to first-line platinum-based chemotherapy. <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> . 2013;79(2):167-172.	Intervention (81)
9	Gobbini E, Galetta D, Tiseo M, Graziano P, Rossi A, Bria E, et al. Molecular profiling in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer: An observational prospective study. <i>Lung Cancer</i> . 2017;111:30-37.	Population (82)
10	Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T, et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: A German retrospective data analysis. <i>BMC cancer</i> . 2020;20(1):260.	Population (83)
11	Ho C, Ramsden K, Zhai Y, Murray N, Sun S, Melosky B, et al. Less toxic chemotherapy improves uptake of all lines of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer a 10-year retrospective population-based review. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2014;9(8):1180-1186.	Population (84)
12	Kempf E, Planchard D, Chevalier TL, Soria JC. 10-year long-term survival of a metastatic EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer patient. <i>European respiratory journal</i> . 2015;46(1):280-282.	Population (85)
13	Mazieres J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, Beau-Faller M, et al. Lung cancer that harbors an HER2 Mutation: Epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2013;31(16):1997-2003.	Population (86)
14	Moezi M, Chandler J, Waterhouse D, Wilks S, Richards D, Hussein M, et al. Nivolumab versus chemotherapy as post-platinum therapy for advanced non-small cell lung cancer in a real-world setting. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2017;12(11):S1913	Population (87)
15	Nishiyama A, Katakami N, Yoshioka H, Iwasaku M, Korogi Y, Hata A, et al. Retrospective efficacy and safety analyses of erlotinib, pemetrexed, and docetaxel in EGFR-mutation-negative patients with previously treated advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. <i>Lung cancer</i> . 2015;89(3):301-305.	Population (88)
16	Pillai RN, Behera M, Berry LD, Rossi MR, Kris MG, Johnson BE, et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium. <i>Cancer</i> . 2017;123(21):4099-4105.	Population (89)
17	Riudavets M, Bosch-Barrera J, Cabezon-Gutierrez L, Diz Tain P, Hernandez A, Alonso M, et al. Efficacy of nintedanib plus docetaxel in patients with refractory advanced epidermal growth factor receptor mutant lung adenocarcinoma. <i>Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico</i> . 2021;23(12):2560-2567.	Population (90)
18	Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Dietel M, Zirrgiebel U, Muehlenhoff L, et al. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR	Population (91)

	mutated stage III/IV NSCLC in Germany: An observational study. <i>BMC cancer</i> . 2018;18(1):135.	
19	Shukuya T, Ko R, Mori K, Kato M, Yagishita S, Kanemaru R, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients who are recommended to receive single-agent chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) as a second- or third-line chemotherapy: in the era of oncogenic drivers and molecular-targeted agents. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> . 2015;76(4):771-776.	Population (92)
20	Snee M, Cheeseman S, Thompson M, Riaz M, Sopwith W, Lacoïn L, et al. Trends in the prescription of systemic anticancer therapy and mortality among patients with advanced non-small cell lung cancer: A real-world retrospective observational cohort study from the I-O optimise initiative. <i>BMJ Open</i> . 2021;11(5):e043442.	Population (93)
21	Wu J-Y, Yu C-J, Shih J-Y. Effectiveness of Treatments for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Exon 20 Insertion Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. <i>Clinical Lung Cancer</i> . 2019;20(6):e620-e630.	Population (94)
22	Zugazagoitia J, Puente J, Gonzalez-Larriba JL, Manzano A, Sotelo M, Hernandez S, et al. Erlotinib versus pemetrexed for pretreated non-squamous non-small cell lung cancer patients in clinical practice. <i>Oncology</i> . 2013;84(5):255-264.	Population (95)

Anhang 5.2.1: Ergänzende Daten zum Gesamtüberleben, Datenbasis Caterpillar

Darstellung des STROBE-Statements zu Caterpillar

Tabelle 24: Informationen zu Studiendesign und -methodik für die Studie Caterpillar

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Titel CATERPILLAR</p> <p>Zusammenfassung Die CATERPILLAR Registerstudie ist eine retrospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Studie, die Daten aus bestehenden Krankenakten verwendet, um die Behandlungsmuster und die Wirksamkeit von aktuellen SACT-Ansätzen (Systematic Anti-Cancer Therapy) in der realen klinischen Praxis bei Patienten in der EMEA-Region mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer EGFR Exon-20ins-Mutation (d. h. die Ausgangspopulation der externen Kontrollkohorte) zu charakterisieren.</p>
Einleitung		
2	Hintergrund / Rationale	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund k.A.</p> <p>Rationale zum Studiendesign k.A.</p>
3	Spezifische Zielsetzung	<p>Spezifische Zielsetzung Das primäre Ziel der CATERPILLAR Studie ist es, eine externe Kontrollkohorte für die Studie CHRYSALIS in der realen Praxis bereitzustellen (d.h. bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die eine EGFR-Exon-20-ins-Mutation aufweisen und deren Krebs bei/nach einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium fortgeschritten ist).</p> <p>Präspezifizierte Hypothesen k.A.</p>
Methoden		
4	Studiendesign	<p>Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Studie, die Daten aus vorhandenen Krankenakten verwendet, um die Wirksamkeit und die Behandlungsmuster zeitgenössischer SACT-Ansätze (systematic anti-cancer therapy) in der realen Praxis bei Patienten in der EMEA-Region mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer EGFR Exonon-20-ins-</p>

		<p>Mutation (d. h. die Ausgangspopulation der externen Kontrollarm-Kohorte) zu charakterisieren. Die aus der externen Kontrollkohorte gewonnenen Daten werden zur Bestimmung der relativen Wirksamkeit von Amivantamab durch Vergleich mit dem CHRYSALIS-Studienarm nach Adjustierung für Patienten- und Krankheitscharakteristika zu Beginn der relevanten LOT (line of therapy) verwendet, die prognostisch für die interessierenden Endpunkte sind.</p> <p>Für die externe Kontrollkohorte werden demografische Daten der Patienten, Anamnese und Komorbiditäten, Tumorcharakteristika (einschließlich NSCLC-Histologie und -Grad, Tumor-/Knoten-/Metastasen-Stadium [TNM] und Mutationsstatus), Therapielinien, Ansprechen auf die Behandlung nach LOT, unerwünschte Ereignisse (AEs) und das Todesdatum erfasst.</p>
5	Rahmen (Setting)	<p>Rahmen und Ort der Studie</p> <p>Die teilnehmenden Zentren umfassen 28 Standorte in neun Ländern (Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Portugal, Rumänien, Spanien und UK) in der EMEA-Region. Die Auswahl der Prüfarzte erfolgt im Rahmen eines Durchführbarkeitsverfahrens auf Standortebezug, bei dem die verfügbare Patientenzahl und die interessierenden Ergebnisse bewertet werden. Die ausgewählten Standorte sind eine Zufallsstichprobe, die auf der Verfügbarkeit der interessierenden Patienten basiert und möglicherweise nicht repräsentativ für die geografische Verteilung oder die Art oder Größe der Krankenhäuser in den einzelnen teilnehmenden Ländern ist.</p> <p>Zeitlicher Rahmen</p> <p>Erfassungszeitraum: Es werden Krankenakten von erwachsenen Patienten mit einer bestätigten Diagnose von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB/C oder IV, gemäß TNM-Editionen) zwischen dem 01. Januar 2011 und dem 31. Juli 2020 auf ihre Teilnahmebereitschaft geprüft.</p> <p>Studienzeitraum: Der Studienzeitraum reicht vom 01. Januar 2011 bis zum 31. Mai 2021. Damit soll sichergestellt werden, dass Patienten, die am Ende des Studienzeitraums identifiziert werden, zum Zeitpunkt der Datenerhebung mindestens 10 Monate Nachbeobachtungszeit haben, um die Ergebnisse zu beurteilen. Die Patienten werden von der Diagnose eines lokal fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC bis zum Tod aus beliebiger Ursache, bis zum Verlust der Nachbeobachtung oder bis zum Ende des Studienzeitraums (31. Mai 2021) nachbeobachtet und ihre Daten werden gesammelt.</p>

		<p>Indexdatum: Für die vergleichenden Wirksamkeitsanalysen wird das Indexdatum als Beginn der LOT definiert, bei der die Auswahlkriterien erfüllt sind. Da jeder Patient mehrere LOTs haben kann, die die Auswahlkriterien erfüllen, kann jeder Patient auch mehrere Indexdaten haben, die dem Beginn einer neuen LOT von Interesse entsprechen. Die Baseline-Anpassung umfasst die verfügbaren Baseline-Daten (früher) für jede LOT.</p>
6	Studienteilnehmer	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Jeder Patient muss die folgenden Kriterien erfüllen, um für die externe Kontrollkohorte in dieser Studie in Frage zu kommen:</p> <p>Vorlage einer unterschriebenen Einverständniserklärung (ICF) für die Datenerhebung, je nach länderspezifischen Anforderungen (Ausnahmen: Verzicht auf die Datenerhebung bei lebenden, zur Nachbeobachtung verlorenen oder verstorbenen Patienten [je nach standortspezifischer Regelung])</p> <p>Patienten, die zu Beginn der Datenerhebung 18 Jahre oder älter sind</p> <p>Histologisch oder zytologisch bestätigter NSCLC im Stadium IIIB/C oder IV (lokal fortgeschritten oder metastasiert), diagnostiziert zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.07.2020</p> <p>Vorhandensein einer EGFR-Exon-20-ins-Mutation, die zuvor an frischem oder archiviertem Gewebe diagnostiziert wurde (wie in der Patientenakte identifiziert, es wird keine Biopsie oder genomische Analyse für die Studie durchgeführt)</p> <p>Der Patient hat mindestens eine nachfolgende LOT nach dem Datum der Gewinnung des Gewebes (z. B. Biopsie, chirurgisches Stück), an dem die EGFR-Exon-20-ins-Mutation identifiziert wurde, erhalten</p> <p>Der Patient hat mindestens eine nachfolgende LOT nach Progression auf/nach einem platinbasierten SACT in der fortgeschrittenen Einstellung erhalten.</p> <p>Die vorherige Behandlungslinie mit platinbasiertem SACT wurde verabreicht: nach der Diagnose eines metastasierten NSCLC oder bei lokal fortgeschrittener Erkrankung, verabreicht in den 12 Monaten vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, können nicht an der externen Kontrollkohorte teilnehmen:</p> <p>Jegliche Aufzeichnung einer anderen bösartigen Erkrankung in den 3 Jahren vor der Diagnose eines lokal</p>

		<p>fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, mit Ausnahme von nicht-melanomem Hautkrebs</p> <p>Jegliche Aufzeichnung einer kardiovaskulären Komorbidität:</p> <p>a. Eines der folgenden Ereignisse innerhalb von 6 Monaten vor dem Beginn der nachfolgenden</p> <p>LOT nach Progression auf/nach einer platinbasierten SACT: Myokardinfarkt, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, koronare/periphere Arterien-Bypass-Transplantation oder akutes Koronarsyndrom, (klinisch nicht signifikante Thrombosen, wie z. B. nicht-obstruktive Katheter-assoziierte Gerinnsel, sind kein Ausschlusskriterium)</p> <p>b. Unkontrollierter (persistierender) Bluthochdruck: systolischer Blutdruck >180 mm Hg; diastolischer Blutdruck >100 mm Hg (aus der Krankenakte ersichtlich) zum Zeitpunkt des Beginns der nachfolgenden LOT nach Fortschreiten der Behandlung mit/nach einer Platin-haltigen SACT</p> <p>c. Kongestive Herzinsuffizienz, definiert als New York Heart Association (NYHA) Klasse III-IV oder Krankenhausaufenthalt wegen kongestiver Herzinsuffizienz (jede NYHA-Klasse) innerhalb von 6 Monaten vor dem Beginn der nachfolgenden LOT nach Fortschreiten auf/nach einem platinbasierten SACT</p> <p>d. Perikarditis/klinisch signifikanter Perikarderguss zum Zeitpunkt des Beginns der der nachfolgenden LOT nach Fortschreiten der Erkrankung während/nach einer platinbasierten SACT</p> <p>e. Myokarditis zum Zeitpunkt des Beginns der nachfolgenden LOT nach Fortschreiten während/nach einem platinbasierten SACT</p> <p>Vorhandensein einer klinisch aktiven infektiösen Lebererkrankung zum Zeitpunkt des Beginns der nachfolgenden LOT nach Progression auf/nach einem platinbasierten SACT</p> <p>Das Vorhandensein von symptomatischen und klinisch instabilen Gehirnmetastasen zum Zeitpunkt des Beginns der der interessierenden LOT überprüft, und die betreffende LOT wird von der vergleichenden Analyse ausgeschlossen, wenn diese festgestellt werden. Klinisch stabile Gehirnmetastasen sind akzeptabel und werden definiert als: lokal behandelte Metastasen und/oder asymptomatisch und/oder der Patient war frei von Kortikosteroiden oder erhielt eine niedrig dosierte Kortikosteroidbehandlung (≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent) für mindestens 2 Wochen vor dem Indexdatum für die LOT von Interesse</p> <p>Eine Behandlungslinie mit einem nachgewiesenen ECOG-Leistungsstatus > 1 oder einem Karnofsky-Index $\leq 90\%$, wenn</p>
--	--	---

		<p>ECOG nicht verfügbar ist, innerhalb von 60 Tagen vor Beginn der LOT</p> <p>Herkunft</p> <p>Die Patienten der externen Kontrollkohorte werden aus verschiedenen Quellen identifiziert, einschließlich forschungsfähiger elektronischer Krankenakten (EPA) und Krankenhausstandorten. Die Daten werden aus den EPA-Daten in ein elektronisches Fallberichtsformular (eCRF) übertragen. Die Daten umfassen Patienten- und Behandlungsvariablen, die für die Analyse der vergleichenden Wirksamkeit erforderlich sind.</p> <p>Zeitlicher Rahmen</p> <p>Die Patienten werden von der Diagnose eines lokal fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC bis zum Tod aus beliebiger Ursache, bis zum Verlust der Nachbeobachtung oder bis zum Ende des Studienzeitraums nachbeobachtet und ihre Daten gesammelt. Für die Patienten der externen Kontrollkohorte werden keine zusätzlichen Diagnose- oder Überwachungsverfahren durchgeführt.</p>
7	Variablen	<p>Zielgrößen</p> <p>Endpunkte:</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Zeit bis zur nächsten Therapie (TTNT)</p> <p>Klinische Nutzenrate (CBR)</p> <p>Gesamtansprechen (ORR)</p> <p>Das Ansprechen auf die Behandlung, das Datum der Krankheitsprogression und die Daten der Bewertung werden für jede LOT erfasst. Die Wirksamkeit wird nach progressionsbasierter LOT in Bezug auf die beste ORR und CBR, OS, PFS und TTNT für jede LOT von Interesse ermittelt.</p> <p>In der externen Kontrollkohorte werden unerwünschte Ereignisse (AEs), die mit SACT aufgetreten sind, wie in den medizinischen Aufzeichnungen beschrieben, erfasst. Kausalität und Grad sind für die externe Kontrollkohorte möglicherweise nicht verfügbar. Sofern für SACT-Behandlungen, die bei Patienten aus der externen Kontrollkohorte eingesetzt wurden, verfügbar, werden die Daten zu unerwünschten Ereignissen (AE) mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert.</p> <p>Expositionen</p> <p>k.A.</p>

		<p>Prädiktoren k.A.</p> <p>Mögliche Confounder k.A.</p> <p>Effektmodifikatoren k.A.</p>
8	Datenquelle / Messmethoden	<p>Wichtige Variablen für jede Datenquelle k.A.</p> <p>Bewertungs- bzw. Messmethoden</p> <p>Gesamtüberleben (OS): Das OS ist definiert als das Intervall zwischen dem Beginn der LOT von Interesse und dem Datum des Todes aufgrund einer beliebigen Ursache. Patienten, die am Ende der Studie noch am Leben sind oder deren Vitalstatus unbekannt ist, werden an dem Datum zensiert, an dem der Patient bekanntermaßen zuletzt am Leben war.</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS): Für die externe Kontrollkohorte wird das PFS aus den Aufzeichnungen des Patienten, wie vom Arzt definiert, erfasst. Das PFS ist definiert als die Zeit vom Beginn der interessierenden LOT bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten ohne Post-Baseline-Bewertungen werden am Startdatum für diese LOT zensiert. Patienten, die bei fehlendem Nachweis einer Progression verstarben, werden zum Datum der letzten Tumorbeurteilung zensiert.</p> <p>Zeit bis zur nächsten Therapie (TTNT): Das TTNT ist definiert als die Zeit zwischen dem Indexdatum für jedes LOT und dem Startdatum der nachfolgenden Krebstherapie oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Für Patienten, die am Ende der Studie noch leben und keine Aufzeichnungen über eine nachfolgende SACT haben, wird das TTNT-Intervall mit dem Datum des letzten Kontakts mit dem Patienten zensiert.</p> <p>Klinische Nutzenrate (CBR): Die CBR ist definiert als der Anteil aller auf Tumoransprechen ausgewerteten Patienten, die ein bestes Gesamtansprechen von: CR, PR oder stabile Erkrankung (SD) mit einer Dauer von ≥ 11 Wochen, durch progressionsbasierte LOT.</p> <p>Bestes Gesamtansprechen (ORR): Die ORR ist definiert als der Anteil aller auf Tumoransprechen ausgewerteten Patienten, die das beste Gesamtansprechen von komplettem</p>

		<p>Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) erreicht haben, bei progressionsbasierter LOT.</p> <p>Patienten in der externen Kontrollkohorte können die Auswahlkriterien zu mehreren Zeitpunkten während ihres Follow-ups erfüllen. Patienten, die eine qualifizierende Behandlung in mehr als einer Linieneinstellung erhalten, können mehrfach in die Analyse aufgenommen werden, einmal für jede qualifizierende Linieneinstellung (Hernán & Robins 2016). Dieser Ansatz wird hier gewählt, da er alle verfügbaren Informationen ausnutzt. Für alle Wirksamkeitsendpunktanalysen werden gegebenenfalls Methoden zur Berücksichtigung der Within-Subject-Korrelation angewendet (z. B. durch robuste Sandwich-Schätzer). Die demographischen Daten der Patienten und die NSCLC-Charakteristika zu Studienbeginn werden für alle Patienten und separat für Patienten zusammengefasst und zwischen dem CHRYSALIS-Arm und der externen Kontrollkohorte verglichen. Mittelwert, Median und Standardabweichung werden als Maße der zentralen Tendenz und Variabilität für kontinuierliche Variablen generiert. Für kategoriale Variablen werden Häufigkeiten und Prozentsätze dargestellt. Alle Wirksamkeitsendpunkte werden zwischen den beiden Kohorten verglichen, und wenn es möglich ist, wird sich der Vergleich auf bestimmte Behandlungsgruppen konzentrieren. Die Wirksamkeitsanalysen werden nur für die Wirksamkeitsgruppen durchgeführt.</p> <p>Es kann eine Zwischenanalyse durchgeführt werden. Für die Zwischenanalyse werden die Daten aller Patienten verwendet, die zum Zeitpunkt des Daten-Cut-Offs in der Datenbank verfügbar sind (z. B. bei Vollständigkeit der Rekrutierung für eine noch zu definierende Untergruppe von Standorten).</p>
9	Bias	Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen k.A.
10	Studiengröße	<p>Darstellung der Festlegung der Studiengröße</p> <p>Die Studien-Power wurde für diese Analyse nicht formell bewertet, da die Stichprobengröße durch die Anzahl der Patienten mit Krankenakten bestimmt wird, die die Auswahlkriterien in der realen Praxis während des Studienzeitraums erfüllen. Es wird erwartet, dass mindestens 100 Patienten für die externe Kontrollkohorte ausgewählt werden.</p>
11	Quantitative Variablen	<p>Auswertung von quantitativen Variablen</p> <p>Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. Caterpillar) wird als</p>

		<p>einzig erklärende Variable im Modell verwendet. Der Median wird berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung</p> <p>k.A.</p>
12	Statistische Methoden	<p>Alle Methoden inklusive Methoden zur Kontrolle von Confoundern</p> <p>k.A.</p> <p>Untersuchung von Subgruppen und Interaktionen</p> <p>k.A.</p> <p>Umgang mit fehlenden Daten</p> <p>k.A.</p> <p>Umgang mit Lost to Follow-Up</p> <p>k.A.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>k.A.</p>
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	<p>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase</p> <p>k.A.</p> <p>Gründe für die Nicht-Teilnahme</p> <p>k.A.</p> <p>Erwägung eines Flussdiagrammes</p> <p>k.A.</p>
14	Deskriptive Daten	k.A.
15	Ergebnisdaten	k.A.
16	Hauptergebnisse	Die Hauptergebnisse werden für die deutschen Zentren und Zentren unabhängig der einbezogenen Länder (EU) in Abschnitt 5.2.1. dargestellt.
17	Weitere Auswertungen	k.A.
Diskussion		

18	Hauptergebnisse	Die Hauptergebnisse werden für die deutschen Zentren und Zentren unabhängig der einbezogenen Länder (EU) in Abschnitt 5.2.1. dargestellt.
19	Limitationen	Die Limitationen werden in Abschnitt 5.2.1
20	Interpretation	Die Interpretation der Daten befindet sich in Abschnitt 5.2.1.
21	Übertragbarkeit	In der Caterpillar Registerstudie werden europäische Versorgungsdaten dargestellt, die ebenfalls deutsche Zentren beinhalten.
Zusätzliche Informationen		
22	Finanzierung	Die Caterpillar Registerstudie ist eine retrospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Studie, die von Janssen durchgeführt wurde, um vergleichbare Evidenz aus europäischen Versorgungsdaten für die einarmige Studie CHRYSALIS zu generieren und darauf basierend einen Vergleich zu Wirksamkeitsendpunkten aufzustellen.
<p>a: nach STROBE 2007</p> <p>Quelle: (65, 66)</p> <p>Abkürzungen: SACT: systemic anti-cancer therapy, LOT: line of therapy, AE: adverse event, TNM: tumour node metastasis staging, EPA: elektronische Patientenakte, eCRF: elektronischer Case Report Form</p>		

Darstellung der demographischen Charakteristika der Studie CHRYSALIS im Vergleich zu Caterpillar

Tabelle 25: Demographische Charakteristika zur Baseline Vergleich von CHRYSALIS und Caterpillar (Deutsche Zentren, Zentren unabhängig vom Land)

		CHRYSALIS Efficacy- Population N=114 a	Caterpillar (Deutsche Zentren) N=7 b	Caterpillar (Zentren unabhängig vom Land) N=19 c
Geschlecht	N	114	7	19
	Männlich	44 (38,6%)	1 (14,3%)	2 (10,5%)
	Weiblich	70 (61,4%)	6 (85,7%)	17 (89,5%)
Alter	N	114	27	7
	<65	67 (58,8%)	3 (42,9%)	9 (47,4%)
	65- <75	38 (33,3%)	3 (42,9%)	6 (31,6%)
	>=75	9 (7,9%)	1 (14,3%)	4 (21,1%)
Raucherstatus	N	114	7	19
	Ja	49 (43%)	4 (57,1%)	8 (42,1%)
	Nein	65 (57%)	3 (42,9%)	10 (52,6%)
	Fehlend	0	0	1 (5,3%)
ECOG-Status zur Baseline	N	114	7	19
	ECOG 0	33 (28,9%)	1 (14,3%)	4 (21,1%)
	ECOG 1	81 (71,1%)	3 (42,9%)	7 (36,8%)
	Fehlend	0	3 (42,9%)	8 (42,1%)
Krebsstadium zur initialen Diagnose	N	114	7	19
	IA	7 (6,1%)	0	0
	IB	1 (0,9%)	0	0
	IIA	2 (1,8%)	0	0
	IIB	4 (3,5%)	0	0
	IIIA	6 (5,3%)	0	2 (10,5%)
	IIIB	4 (3,5%)	0	1 (5,3%)

		CHRYSALIS Efficacy- Population N=114 a	Caterpillar (Deutsche Zentren) N=7 b	Caterpillar (Zentren unabhängig vom Land) N=19 c
	IV	90 (78,9%)	7 (100%)	15 (78,9%)
	Fehlend	0	0	1 (5,3%)
Anzahl der vorherigen Behandlungslinien	N	114	7	19
	1	48 (42,1%)	1 (14,3%)	7 (36,8%)
	2	34 (29,8%)	5 (71,4%)	11 (57,9%)
	3	15 (13,2%)	0	0
	4+	17 (14,9%)	1 (14,3%)	1 (5,3%)
Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen	N	114	7	19
	0/1	42 (36,8%)	1 (14,3%)	3 (15,8%)
	2	45 (39,5%)	2 (28,6%)	8 (42,1%)
	3	18 (15,8%)	0	1 (5,3%)
	4+	9 (7,9%)	0	2 (10,5%)
	Fehlend	0	4 (57,1%)	5 (26,3%)
Knochenmetastasen	N	114	7	19
	Nein	63 (55,3%)	3 (42,9%)	6 (31,6%)
	Ja	51 (44,7%)	0	8 (42,1%)
	Fehlend	0	4 (57,1%)	5 (26,3%)
Lebermetastasen	N	114	7	19
	Nein	101 (88,6%)	0	9 (47,4%)
	Ja	13 (11,4%)	3 (42,9%)	5 (26,3%)
	Fehlend	0	4 (57,1%)	5 (26,3%)
Gehirnmetastasen	N	114	7	19
	Nein	85 (74,6%)	3 (42,9%)	6 (31,6%)
	Ja	29 (25,4%)	0	8 (42,1%)
	Fehlend	0	4 (57,1%)	5 (26,3%)
Lymphknotenmetastasen	N	114	7	19
	Nein	52 (45,6%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)
	Ja	62 (54,4%)	0	4 (57,1%)

		CHRYSALIS Efficacy- Population N=114 a	Caterpillar (Deutsche Zentren) N=7 b	Caterpillar (Zentren unabhängig vom Land) N=19 c
	Fehlend	0	4 (57,1%)	0
Nebennierendrüsen- metastasen	N	114	7	19
	Nein	108 (94,7%)	3 (42,9%)	14 (73,7%)
	Ja	6 (5,3%)	0	0
	Fehlend	0	4 (57,1%)	5 (26,3%)
Andere Metastasen	N	114	7	19
	Nein	52 (45,6%)	1 (14,3%)	2 (10,5%)
	Ja	62 (54,4%)	2 (28,6%)	12 (63,2%)
	Fehlend	0	4 (57,1%)	5 (26,3%)
<p>a: Efficacy-Population (N=114), alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).</p> <p>b: Alle Behandlungslinien (N=7), die aus dem Caterpillar Projekt in deutschen Zentren behandelt wurden mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>c: Alle Behandlungslinien (N=19), die aus dem Caterpillar-Projekt in einem Zentrum unabhängig vom Land (EU) behandelt wurden mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p>				

Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Caterpillar

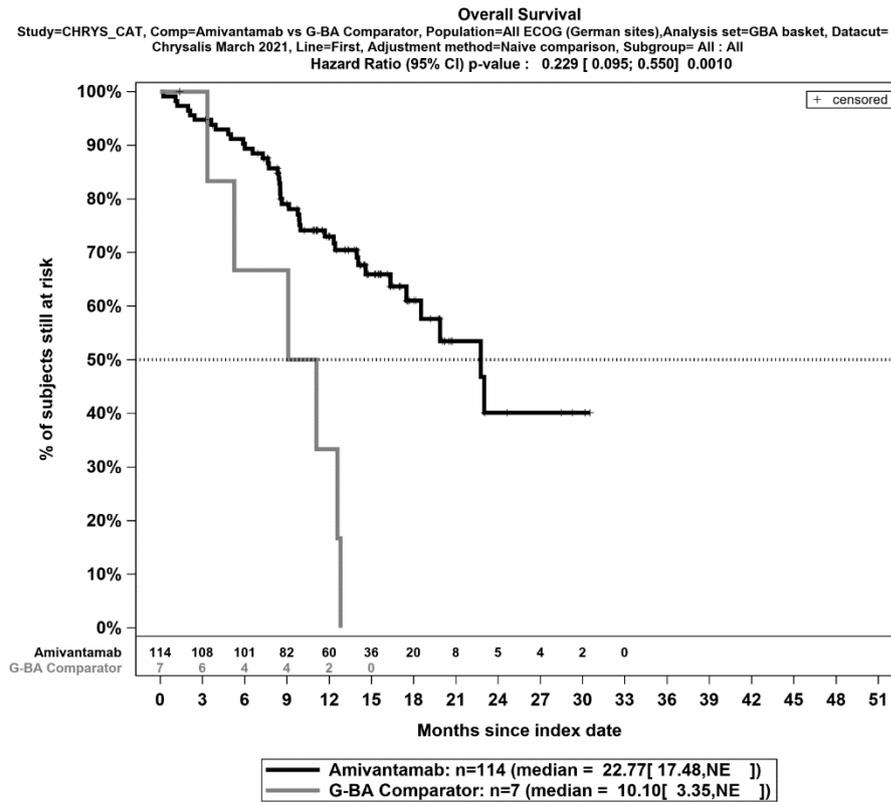


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Caterpillar (deutsche Zentren) (Hauptanalyse; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) – naiver Vergleich

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

Overall Survival
 Study=CHRYLIS_CAT, Comp=Amivantamab vs G-BA Comparator, Population=All ECOG (German sites), Analysis set=G-BA basket, Datacut=Chrysalis March 2021, Line=Last, Adjustment method=Naive comparison, Subgroup= All : All
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.229 [0.095; 0.550] 0.0010

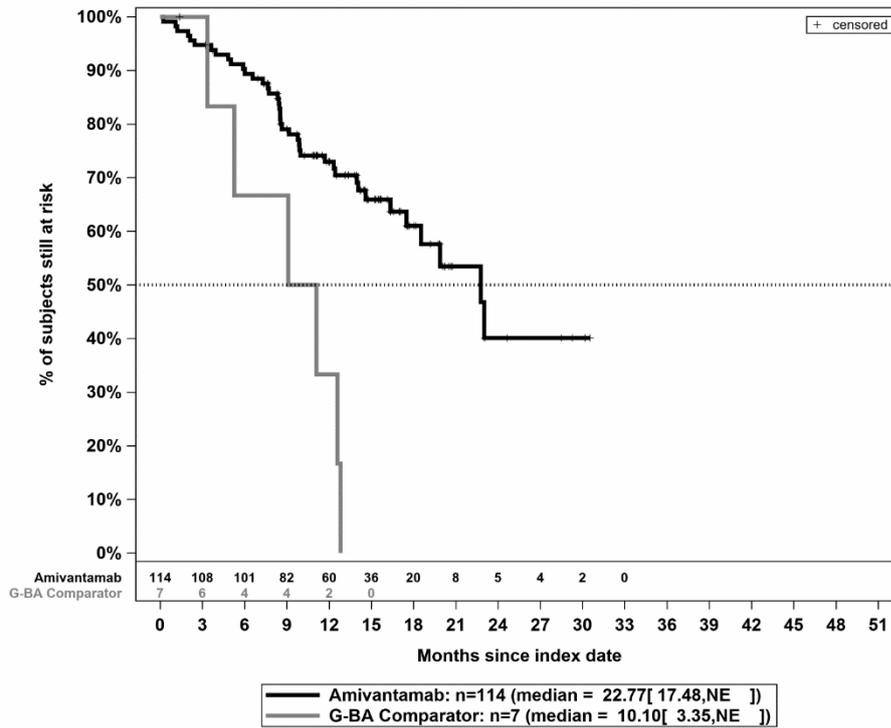


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYLIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Caterpillar (deutsche Zentren) (Hauptanalyse; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) – naiver Vergleich

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

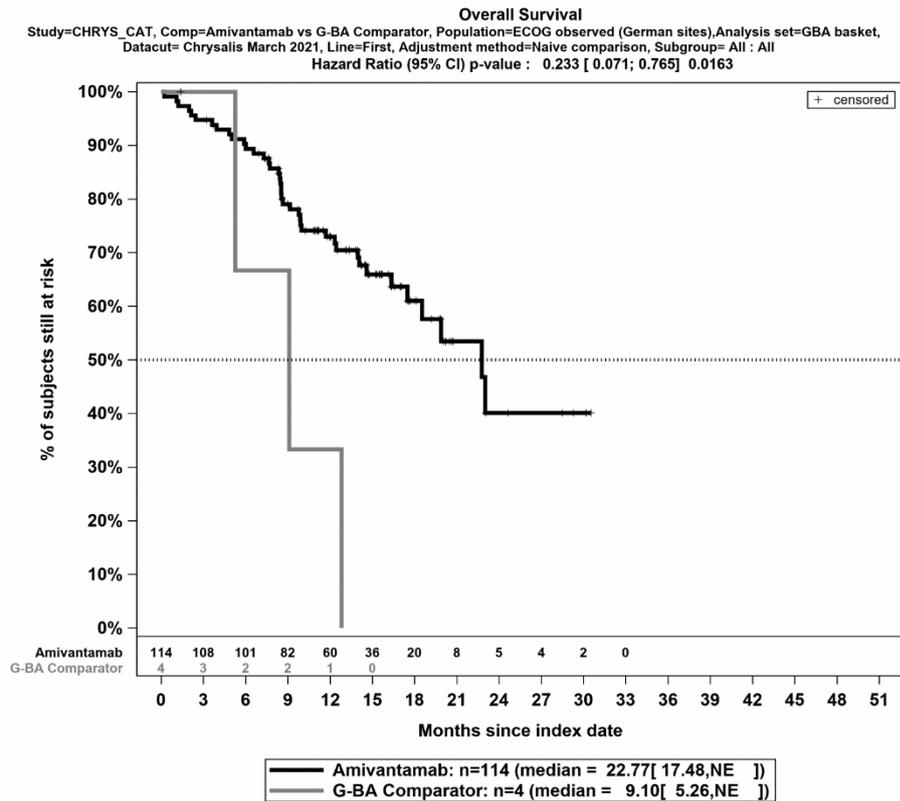


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Caterpillar (deutsche Zentren) (Hauptanalyse; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) – naiver Vergleich

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

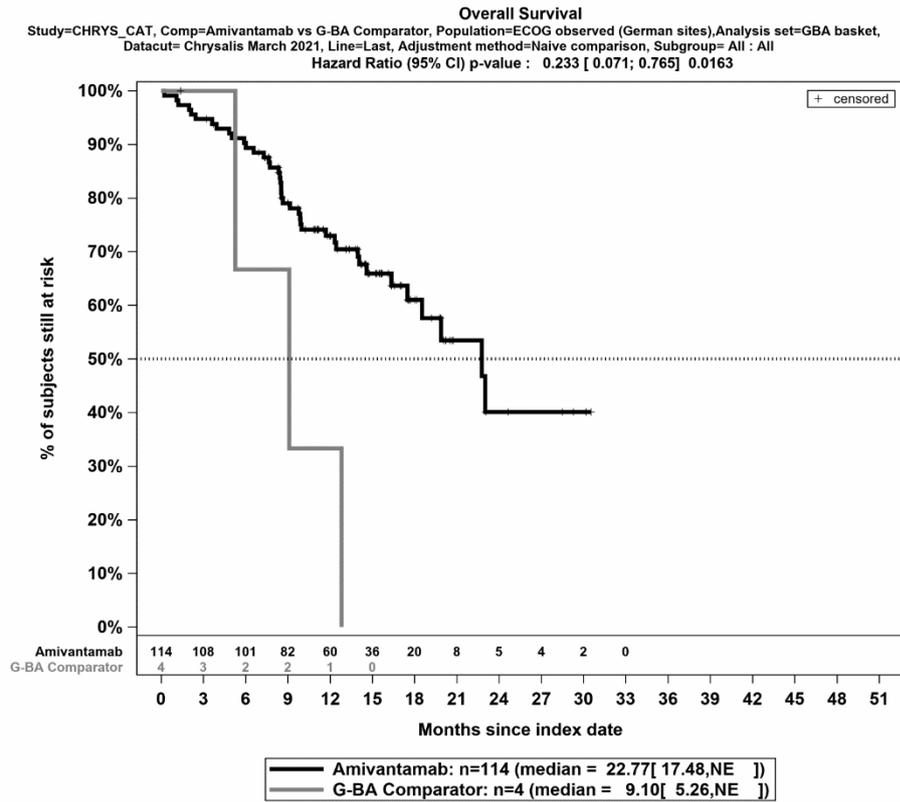


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Caterpillar (deutsche Zentren) (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) – naiver Vergleich

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

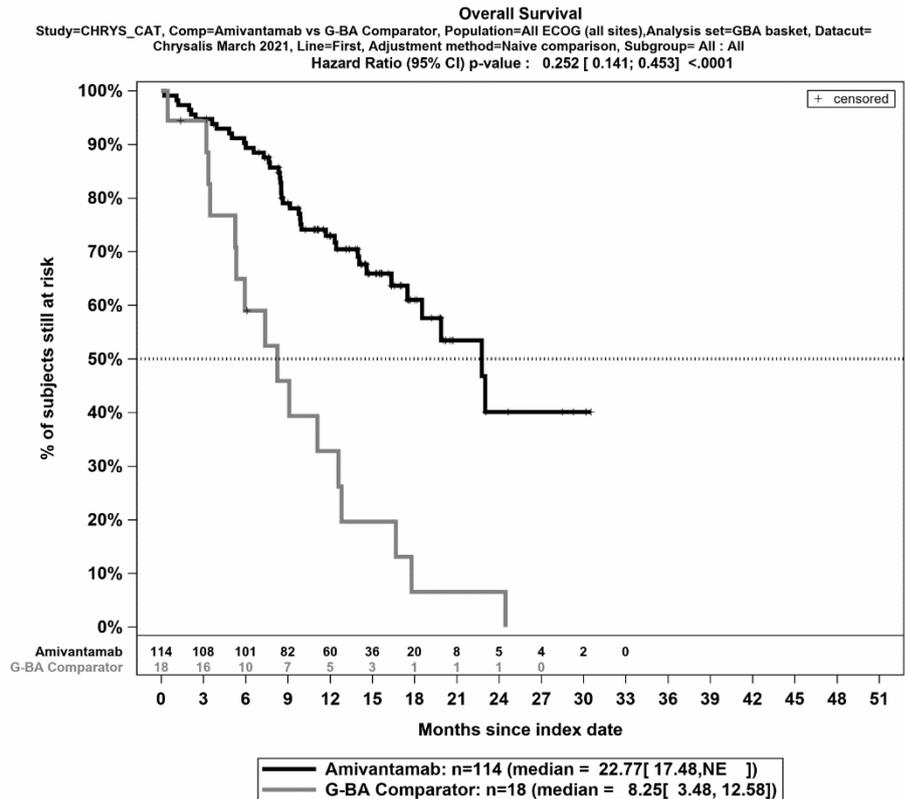


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Caterpillar (EU Zentren) (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) – naiver Vergleich

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

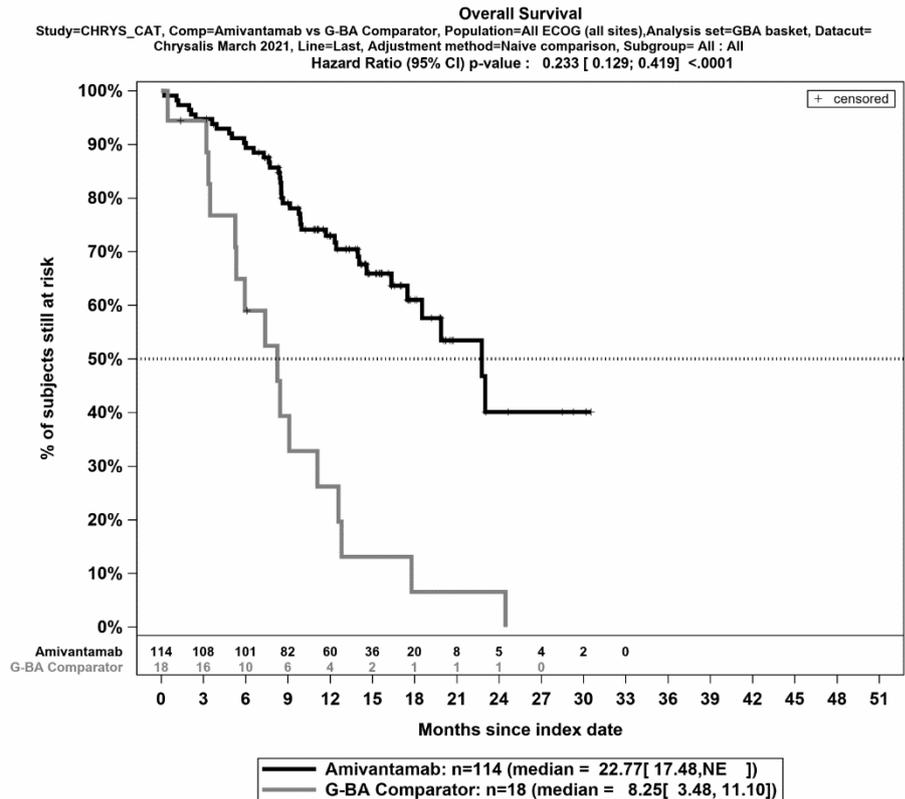


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Caterpillar (EU Zentren) (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) – naiver Vergleich

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

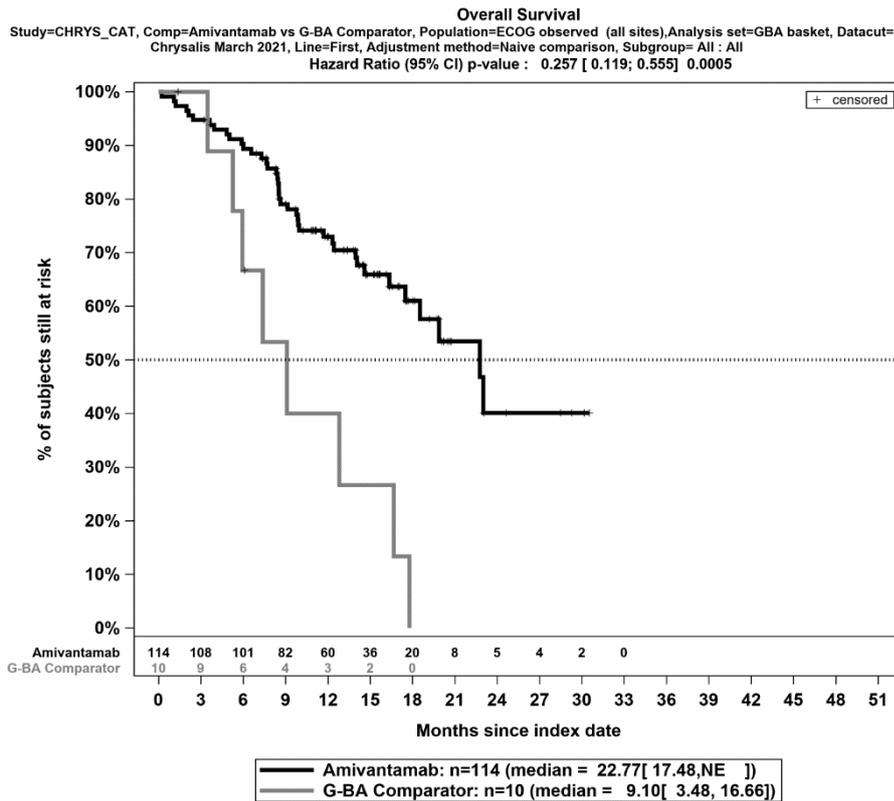


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Caterpillar (EU Zentren) (Hauptanalyse; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) – naiver Vergleich

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

Overall Survival
 Study=CHRYLIS_CAT, Comp=Amivantamab vs G-BA Comparator, Population=ECOG observed (all sites), Analysis set=G-BA basket, Datacut=Chrysalis March 2021, Line=Last, Adjustment method=Naive comparison, Subgroup= All : All
 Hazard Ratio (95% CI) p-value : 0.219 [0.101; 0.476] 0.0001

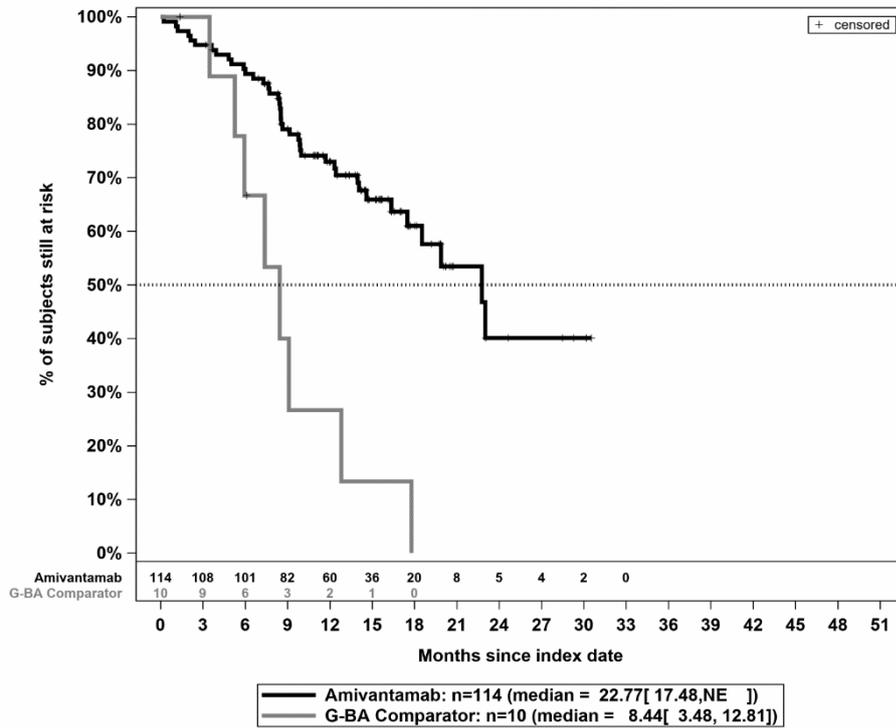


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus Caterpillar (EU Zentren) (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) – naiver Vergleich

Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

Anhang 5.2.2: Ergänzende Daten zum Gesamtüberleben, Datenbasis gepoolter Vergleich europäischer Datenbanken

Darstellung des STROBE-Statements zu ESME

Tabelle 26: Informationen zu Studiendesign und -methodik für die Studie ESME

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Titel Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME)</p> <p>Zusammenfassung Die ESME-Datenplattformen bieten unabhängige und qualitativ hochwertige aggregierte Real-Life-Daten. Die Datenplattform werden durch manuelle Transkription von Krankenakten aufgebaut und setzen sich aus Patienten-, Behandlungs- und Krankenhausdatenbanken zusammen.</p>
Einleitung		
2	Hintergrund / Rationale	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund</p> <p>Im Jahr 2014 startete Unicancer R&D das Forschungsprogramm Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME), um vorhandene reale Patientendaten in der Onkologie zu zentralisieren. Unicancer zentralisiert die Daten von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkrebs, die in einem der teilnehmenden Zentren (French Comprehensive Cancer Centres (FCCC), Universitätskliniken und Allgemeinkrankenhäuser) behandelt werden.</p> <p>Die Daten stehen der wissenschaftlichen und medizinischen Gemeinschaft sowie der pharmazeutischen Industrie und den Gesundheitsbehörden zur Analyse zur Verfügung:</p> <p>Retrospektive Beschreibung des therapeutischen Managements französischer Patienten und der Patientencharakteristika</p> <p>Beschreiben Sie die aktuellen therapeutischen Standardstrategien und Behandlungslinien</p> <p>Beschreiben Sie die berichteten Ergebnisse, die die therapeutischen Strategien tendenziell beeinflussen</p> <p>Bereitstellung von Daten für die Einreichung von Marktzugangsanträgen</p> <p>Rationale zum Studiendesign</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Spezifische Zielsetzung	<p>Spezifische Zielsetzung</p> <p>Die Zielsetzung für die Analyse in der vorliegenden Nutzenbewertung ist es, eine externe Kontrollkohorte für die Studie CHRYSALIS in der realen Praxis bereitzustellen.</p> <p>Ziel dieses Projekts ist es, bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) Folgendes zu untersuchen:</p> <p>Prognose für Exon 20ins im Vergleich zu gewöhnlichen EGFR-Mutationen (d.h. Exon 19-Deletionen / L858R-Substitutionen)</p> <p>Patientencharakteristika, Behandlungsmuster und klinische Ergebnisse von Patienten mit Exon 20ins</p> <p>Prädiktiver Wert von Exon 20ins im Vergleich zu gewöhnlichen EGFR-Mutationen (d.h. Exon 19-Deletionen / L858R-Substitutionen) für die TKI-Behandlung</p> <p>Präspezifizierte Hypothesen</p> <p>k.A.</p>
Methoden		
4	Studiendesign	
5	Rahmen (Setting)	<p>Rahmen und Ort der Studie</p> <p>Es gibt zurzeit 30 aktive Center in ganz Frankreich. Mehr als 100 multidisziplinäre internationale und nationale Experten haben sich bereits dem ESME-Forschungsprogramm angeschlossen.</p> <p>Die ESME-Forschungsprogramme werden von der Unicancer Real World Data-Gruppe konzipiert, einem multidisziplinären Expertengremium (Onkologen, Methodologen, Epidemiologen, Pharmazeuten, Gesundheitsökonomien und Biostatistiker).</p> <p>Zeitlicher Rahmen</p> <p>Es werden 26.000 Beobachtungen in über 7 Jahre erwartet (2015-2021) mit Daten von 36 Krankenhäusern (Umfassende Krebszentren in Frankreich, öffentliche Krankenhäuser, private Krankenhäuser).</p>
6	Studienteilnehmer	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Für die ESME Patientendatenbank gelten folgende Einschlusskriterien:</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>weibliche oder männlich Patienten</p> <p>Alter ≥ 18 Jahre</p> <p>Histologische Bestätigung eines fortgeschrittenen nicht-plattenepithelialen NSCLC, d. h. Diagnose eines nicht-plattenepithelialen NSCLC im Stadium IIIA, IIIB, IIIC, IV, IV-A oder IV-B, oder Diagnose eines nicht-plattenepithelialen NSCLC im Frühstadium mit anschließendem Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung</p> <p>Erstlinienbehandlung oder Strahlentherapie nach einer NSCLC-Diagnose</p> <p>Patienten mit Lungenkrebs, die ab dem 1. Januar 2015 in einem medizinischen Zentrum (entweder vollständig oder teilweise) behandelt wurden. Zu den Behandlungsstrategien könnten gehören: Strahlentherapie, Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Immuntherapie oder, nur bei metastasiertem Krebs, Diagnoseverfahren.</p> <p>Ausschlusskriterien k.A.</p> <p>Herkunft k.A.</p> <p>Zeitlicher Rahmen Patienten zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 20. Juni 2020.</p>
7	Variablen	<p>Zielgrößen</p> <p>Erfassung von demographischen und klinischen Kriterien zur Baseline.</p> <p>Erfasste Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung:</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Zeit bis zur nächsten Therapie (TTNT)</p> <p>Zeit bis zum Behandlungsabbruch (TTD)</p> <p>Expositionen k.A.</p> <p>Prädiktoren</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>k.A.</p> <p>Mögliche Confounder</p> <p>k.A.</p> <p>Effektmodifikatoren</p> <p>k.A.</p>
8	Datenquelle / Messmethoden	<p>Wichtige Variablen für jede Datenquelle</p> <p>k.A.</p> <p>Bewertungs- bzw. Messmethoden</p> <p>Das Gesamtüberleben (OS) für jede Behandlungslinie ist definiert als die Zeit (in Monaten) ab dem Indexdatum oder ab dem Startdatum der zweiten Linie bzw. bis zum Datum des Todes aus beliebiger Ursache oder der Zensierung, gemessen am Datum des letzten Kontakts oder dem Stichtag.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) für jede Behandlungslinie ist definiert als die Zeit (in Monaten) ab dem Indexdatum bzw. ab dem Startdatum der zweiten Linie bis zum Datum des ersten Fortschreitens der Krankheit oder des Todes aus beliebiger Ursache.</p> <p>Die Zeit bis zur nächsten Therapie (TTNT) ist definiert als die Zeit zwischen dem Indexdatum und dem Beginn der nächsten Behandlungslinie.</p> <p>Die Zeit bis zum Behandlungsabbruch (TTD) ist für die EGFR-TKI-Generationen 1, 2 und 3 definiert als die Zeit zwischen dem Indexdatum (d. h. dem Datum der ersten Dosis eines Medikaments einer TKI-Generation) und dem Datum der letzten Dosis eines TKI derselben Generation in derselben Behandlungslinie oder dem Datum des Todes aus beliebiger Ursache.</p>
9	Bias	<p>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen</p> <p>k.A.</p>
10	Studiengröße	<p>Darstellung der Festlegung der Studiengröße</p> <p>k.A.</p>
11	Quantitative Variablen	<p>Auswertung von quantitativen Variablen</p> <p>Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. EU Gepoolt) wird als</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einzig erklärende Variable im Modell verwendet. Der Median wird berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung k.A.</p>
12	Statistische Methoden	<p>Alle Methoden inklusive Methoden zur Kontrolle von Confoundern k.A.</p> <p>Untersuchung von Subgruppen und Interaktionen k.A.</p> <p>Umgang mit fehlenden Daten Für alle Parameter, für die mehr als 10 % der Daten nicht verfügbar waren, wurde die Überprüfung durch die wissenschaftliche Expertengruppe dokumentiert.</p> <p>Umgang mit Lost to Follow-Up k.A.</p> <p>Sensitivitätsanalysen k.A.</p>
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	<p>Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase k.A.</p> <p>Gründe für die Nicht-Teilnahme k.A.</p> <p>Erwägung eines Flussdiagrammes k.A.</p>
14	Deskriptive Daten	k.A.
15	Ergebnisdaten	k.A.
16	Hauptergebnisse	Die Hauptergebnisse für diese Stellungnahme werden in Abschnitt 5.2.2 dargestellt.
17	Weitere Auswertungen	k.A.

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
Diskussion		
18	Hauptergebnisse	Die Hauptergebnisse für diese Stellungnahme werden in Abschnitt 5.2.2 dargestellt.
19	Limitationen	Die Limitationen werden in Abschnitt 5.2.2.
20	Interpretation	Die Interpretation der Daten befindet sich in Abschnitt 5.2.2.
21	Übertragbarkeit	Eine unmittelbare Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist ggf. aufgrund von unterschiedlichen Versorgungskontexten in Frage zu stellen.
Zusätzliche Informationen		
22	Finanzierung	Partner von ESME sind neben Janssen unter anderem Roche, Pierre Fabre, Pfizer, AstraZeneca, MSD.
a: nach STROBE 2007 Quelle: (67, 96)		

Darstellung des STROBE-Statements zu PHE

Tabelle 27: Informationen zu Studiendesign und -methodik für die Studie PHE

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Titel</p> <p>Public Health England</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Bei der PHE-Studie handelt sich um eine deskriptive, nicht-interventionelle Register-Studie, in der eine Reihe von NSCLC-Patientenkohorten und Schlüsselaspekte ihrer Behandlung anhand routinemäßiger administrativer Diagnose- und Behandlungsdaten verfolgt werden.</p>
Einleitung		
2	Hintergrund / Rationale	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund</p> <p>Die Behandlungsdaten für die PHE-Registerstudie sind über das Krebsanalysesystem (CAS) verfügbar sind. Dieses System wird vom National Cancer Registration and Analysis Service (NCRAS), Public Health England (PHE), verwaltet und gepflegt. Das CAS enthält den Nationalen Krebsregistrierungsdatensatz für England (NCRD) mit Verknüpfungen zu anderen Datensätzen, die zusammen die Verfolgung des Behandlungsverlaufs und der Gesundheitsergebnisse der Patienten durch die Sekundärversorgung ermöglichen und eine Quelle für qualitativ hochwertige reale Daten auf Bevölkerungsebene darstellen.</p> <p>Rationale zum Studiendesign</p> <p>k.A.</p>
3	Spezifische Zielsetzung	<p>Spezifische Zielsetzung</p> <p>Die Zielsetzung für die Analyse in der vorliegenden Nutzenbewertung ist es, eine externe Kontrollkohorte für die Studie CHRYSALIS in der realen Praxis bereitzustellen.</p> <p>Es werden Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht-platteneithelialen NSCLC im National Cancer Registration Dataset (NCRD) identifiziert und in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit EGFR NSCLC (im Folgenden die "Zielkohorte").</p> <p>Eine Untergruppe von Patienten mit EGFRm NSCLC mit Nachweis von Exon20-ins und vorheriger platinbasierter Therapie</p> <p>Präspezifizierte Hypothesen</p> <p>k.A.</p>

Methoden		
4	Studiendesign	
5	Rahmen (Setting)	<p>Rahmen und Ort der Studie</p> <p>Die Daten sind über das Krebsanalyzesystem (CAS) verfügbar, welches die Nationalen Krebsregistrierungsdatensätze für England (NCRD) enthält.</p> <p>Zeitlicher Rahmen</p> <p>k.A.</p>
6	Studienteilnehmer	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Für die PHE Patientendatenbank gelten folgende Einschlusskriterien:</p> <p>≥18 Jahre alt</p> <p>Diagnostiziertes NSCLC (Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, großzellige Karzinome, andere spezifizierte Karzinome eines nicht-kleinzelligen Typs und nicht-kleinzellige Karzinome, die nicht anderweitig spezifiziert sind)</p> <p>Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, d. h. auf Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium IIIB/C oder IV befinden</p> <p>bestätigte EGFR-Mutation, der über die molekulare Dateneinspeisung durch die Bestätigung eines durchgeführten EGFR-Tests und eines anormalen Ergebnisses ermittelt wird</p> <p>Patienten mit einer bestätigten Exon 20ins Mutation, zwischen drei Monaten vor und zu jedem Zeitpunkt nach der Diagnose</p> <p>Patienten, die nachweislich eine platinbasierte Chemotherapie nach oder bis zu einem Monat vor ihrer NSCLC-Diagnose begonnen haben (um z. B. den Beginn der Behandlung vor der Bestätigung der Diagnose zu erfassen)</p> <p>Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 beschränkt, der in der ersten Behandlung dokumentiert ist. Aufgrund des zu erwartenden hohen Anteils an fehlenden Werten werden auch Patienten mit einem ECOG-PS-Wert von Null für den Vergleich mit der Studie CHRYSALIS zugelassen</p> <p>Im ersten Jahr der Registerstudie werden die Diagnosen auf diejenigen Patienten beschränkt, die zwischen 2016 und 2018 registriert wurden (kann bei Bedarf etwas weiter zurück als 2016 ausgedehnt werden)</p>

		<p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse ein CDF (Cancer Drug Fund)-Arzneimittel eines Nicht-Sponsors erhalten, das für die betreffende Indikation (d. h. NSCLC) geprüft wird</p> <p>Patienten, die keine Gelegenheit hatten, eine Behandlung zu erhalten (und verstorben sind), sodass die Überlebensdaten nicht berechnet werden können</p> <p>Patienten, bei denen in der Datenbank Probleme mit unzureichender Datenqualität vorliegen</p> <p>Patienten werden ausgeschlossen, wenn es Hinweise auf bestimmte Komorbiditäten und klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen in der Zeit vor Beginn der betreffenden Therapielinie gibt, unter anderem:</p> <p>klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung in den letzten vier Wochen vor Beginn der jeweiligen Post-platin Therapielinie (z.B. tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie)</p> <p>klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung in den letzten sechs Monaten vor Beginn der jeweiligen Post-platin Therapielinie (z.B. Angina pectoris, Kongestive Herzinsuffizienz, Koronare oder periphere Arterien-Bypass-Transplantation, Myokardinfarkt, Myokarditis, Perikarditis, Schlaganfall, Vorübergehende ischämische Attacke)</p> <p>Komorbiditäten in den letzten 24 Monaten vor Beginn der jeweiligen Post-platin Therapielinie (z.B. Medikamenteninduzierte interstitielle Lungenerkrankung (ILD), Hepatitis A (HAV), Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV), Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), ILD29, Leptomeningeale Erkrankung, Strahlenpneumonitis)</p> <p>Patienten, bei denen es Hinweise auf eine primäre Krebsdiagnose, die nicht NSCLC ist, gibt, die zwischen drei Jahren und einem Tag vor dem Beginn der jeweiligen Post-platin Therapielinie gestellt wurde (außer Hautkrebs mit Basal- oder Plattenepithelkarzinom, In-situ-Karzinome des Gebärmutterhalses)</p> <p>Patienten mit vorhandenen unbehandelten Gehirnmetastasen (Ausschluss, wenn Gehirnmetastasen innerhalb einer Episode mit einem Startdatum zwischen zwei Wochen und einem Tag vor dem Beginn einer Post-Platin-Linie aufgetreten sind)</p> <p>Patienten, die zwischen Diagnose und Beginn der Linie folgende Wirkstoffe zur Behandlung der EGFR-Exon-20ins erhalten haben: Poziotinib (HM781-36B, NOV120101) oder Mobocertinib (TAK788)</p> <p>Herkunft</p> <p>England</p>
--	--	---

		<p>Zeitlicher Rahmen</p> <p>k.A.</p>
7	Variablen	<p>Erfassung von demographischen und klinischen Kriterien zur Baseline.</p> <p>Erfasste Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung:</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Zeit bis zur nächsten Therapie (TTNT)</p> <p>Expositionen</p> <p>k.A.</p> <p>Prädiktoren</p> <p>k.A.</p> <p>Mögliche Confounder</p> <p>k.A.</p> <p>Effektmodifikatoren</p> <p>k.A.</p>
8	Datenquelle / Messmethoden	<p>Wichtige Variablen für jede Datenquelle</p> <p>k.A.</p> <p>Bewertungs- bzw. Messmethoden</p> <p>Das Gesamtüberleben (OS) wird mit dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet, wobei die Risikozeit der Zeitspanne in Tagen zwischen dem Indexdatum und dem Ende der Nachbeobachtung entspricht. Ein Versagen bei der Schätzung des Gesamtüberlebens wird als jeder Tod während der Risikozeit definiert.</p> <p>Die Zeit bis nächste Therapie (TTNT) wird als Proxy für das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Risikozeit entspricht dem Zeitraum in Tagen zwischen dem Indexdatum und dem Ende der Nachbeobachtung (frühester Übergang zu einer neuen Therapielinie, Tod oder Zensur. Ein Versagen bei der TTNT-Schätzung wird definiert als frühester Übergang zu einer neuen Therapielinie oder Tod während der Risikozeit.</p>
9	Bias	<p>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen</p> <p>k.A.</p>

10	Studiengröße	Darstellung der Festlegung der Studiengröße k.A.
11	Quantitative Variablen	Auswertung von quantitativen Variablen Das HR des naiven Vergleichs wird mittels eines Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Die Behandlungsgruppe (CHRYSALIS vs. EU Gepoolt) wird als einzige erklärende Variable im Modell verwendet. Der Median wird berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung k.A.
12	Statistische Methoden	Alle Methoden inklusive Methoden zur Kontrolle von Confoundern k.A. Untersuchung von Subgruppen und Interaktionen k.A. Umgang mit fehlenden Daten k.A. Umgang mit Lost to Follow-Up k.A. Sensitivitätsanalysen k.A.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase k.A. Gründe für die Nicht-Teilnahme k.A. Erwägung eines Flussdiagrammes k.A.
14	Deskriptive Daten	k.A.
15	Ergebnisdaten	k.A.
16	Hauptergebnisse	Die Hauptergebnisse für diese Stellungnahme werden in Abschnitt 5.2.2 dargestellt.

17	Weitere Auswertungen	k.A.
Diskussion		
18	Hauptergebnisse	Die Hauptergebnisse für diese Stellungnahme werden in Abschnitt 5.2.2 dargestellt.
19	Limitationen	Die Limitationen werden in Abschnitt 5.2.2.
20	Interpretation	Die Interpretation der Daten befindet sich in Abschnitt 5.2.2.
21	Übertragbarkeit	Eine unmittelbare Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist ggf. aufgrund von unterschiedlichen Versorgungskontexten in Frage zu stellen.
Zusätzliche Informationen		
22	Finanzierung	k.A.
a: nach STROBE 2007		
Quelle: (68)		

Darstellung der demographischen Charakteristika der Studie CHRYSALIS im Vergleich zu den gepoolten, europäischen Datenbanken

Tabelle 28: Demographische Charakteristika zur Baseline Vergleich von CHRYSALIS und den europäischen Datenbanken (CRISP, NGM, ESME, PHE)

		CHRYSALIS Efficacy- Population N=114 a	Europäische Datenbanken (CRISP, NGM, ESME, PHE) N=51 b
Geschlecht	N	114	51
	Männlich	44 (38,6%)	23 (45,1%)
	Weiblich	70 (61,4%)	28 (54,9%)
Alter	N	114	51
	<=55	30 (26,3%)	18 (35,3%)
	55- <=60	20 (17,5%)	5 (9,8%)
	>60	64 (56,1%)	28 (54,9%)
Raucherstatus	N	114	51
	Ja	49 (43%)	25 (49%)
	Nein	65 (57%)	17 (33,3%)
	Fehlend	0	9 (17,6%)
ECOG-Status zur Baseline	N	114	51
	ECOG0	33 (28,9%)	8 (15,7%)
	ECOG1	81 (71,1%)	13 (25,5%)
	Fehlend	0	30 (58,8%)
Krebsstadium zur initialen Diagnose	N	114	51
	IA	7 (6,1%)	-
	IB	1 (0,9%)	-
	IIA	2 (1,8%)	-
	IIB	4 (3,5%)	-
	IIIA	6 (5,3%)	-
	IIIB	4 (3,5%)	-
	IV	90 (78,9%)	-
	Fehlend	0	-
	N	114	51

		CHRYSALIS Efficacy-Population N=114 a	Europäische Datenbanken (CRISP, NGM, ESME, PHE) N=51 b
Anzahl der vorherigen Behandlungslinien	1	48 (42,1%)	32 (62,7%)
	2	34 (29,8%)	12 (23,5%)
	3+	32 (28,1%)	7 (13,7%)
Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen	N	114	51
	0/1	42 (36,8%)	10 (19,6%)
	2	45 (39,5%)	13 (25,5%)
	3	18 (15,8%)	11 (21,6%)
	4+	9 (7,9%)	11 (21,6%)
	Fehlend	0	6 (11,8%)
Knochenmetastasen	N	114	51
	Nein	63 (55,3%)	25 (49%)
	Ja	51 (44,7%)	26 (51%)
Lebermetastasen	N	114	51
	Nein	101 (88,6%)	37 (72,5%)
	Ja	13 (11,4%)	14 (27,5%)
Gehirnmetastasen	N	114	51
	Nein	85 (74,6%)	32 (62,7%)
	Ja	29 (25,4%)	19 (37,3%)
Lymphknotenmetastasen	N	114	51
	Nein	52 (45,6%)	38 (74,5%)
	Ja	62 (54,4%)	13 (25,5%)
Nebennierendrüsenmetastasen	N	114	51
	Nein	108 (94,7%)	47 (92,2%)
	Ja	6 (5,3%)	4 (7,8%)
Andere Metastasen	N	114	51
	Nein	52 (45,6%)	29 (56,9%)
	Ja	62 (54,4%)	22 (43,1%)
a: Efficacy-Population (N=114), alle Patienten, die bis zum 04. Juni 2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder mindestens 3 Verlaufskontrollen nach Baseline hatten, oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression/Tod).			

	CHRYSLIS Efficacy- Population N=114 a	Europäische Datenbanken (CRISP, NGM, ESME, PHE) N=51 b
<p>b: Alle Behandlungslinien (N=51) aus den gepoolten, europäischen Datenbanken (CRISP, NGM, ESME, PHE) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem dokumentierten ECOG-Status 0 oder 1 sowie einem angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1.</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)</p>		

Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus dem gepoolten Vergleich europäischer Datenbanken

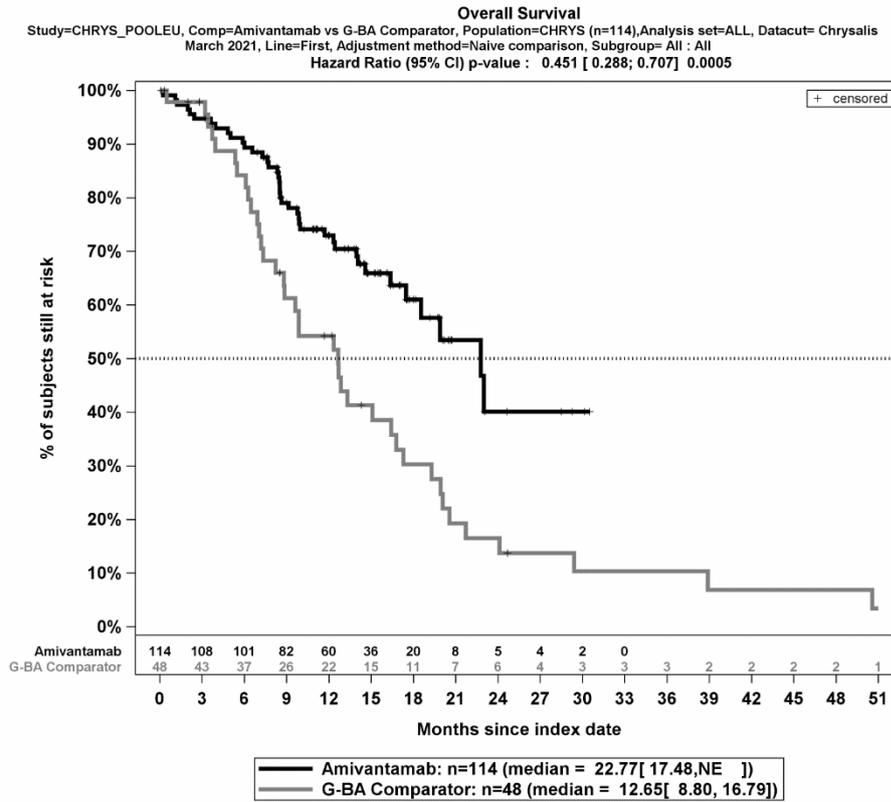


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus dem gepoolten Vergleich europäischer Datenbanken (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) – naiver Vergleich
 Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

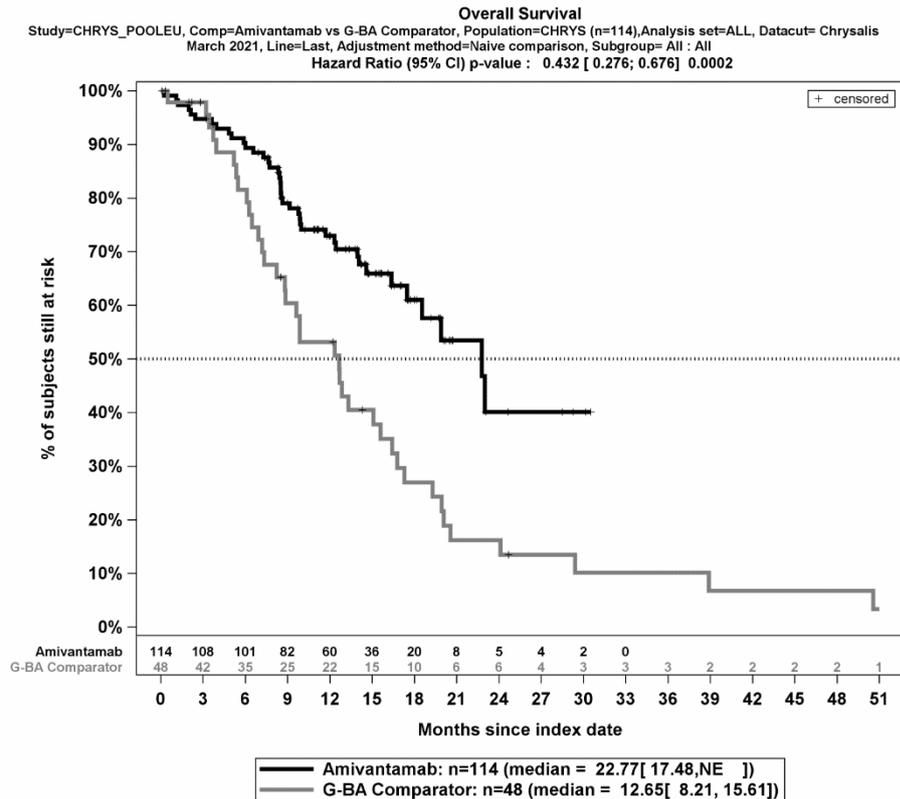


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus dem gepoolten Vergleich europäischer Datenbanken (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert oder angenommen im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) – naiver Vergleich
 Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

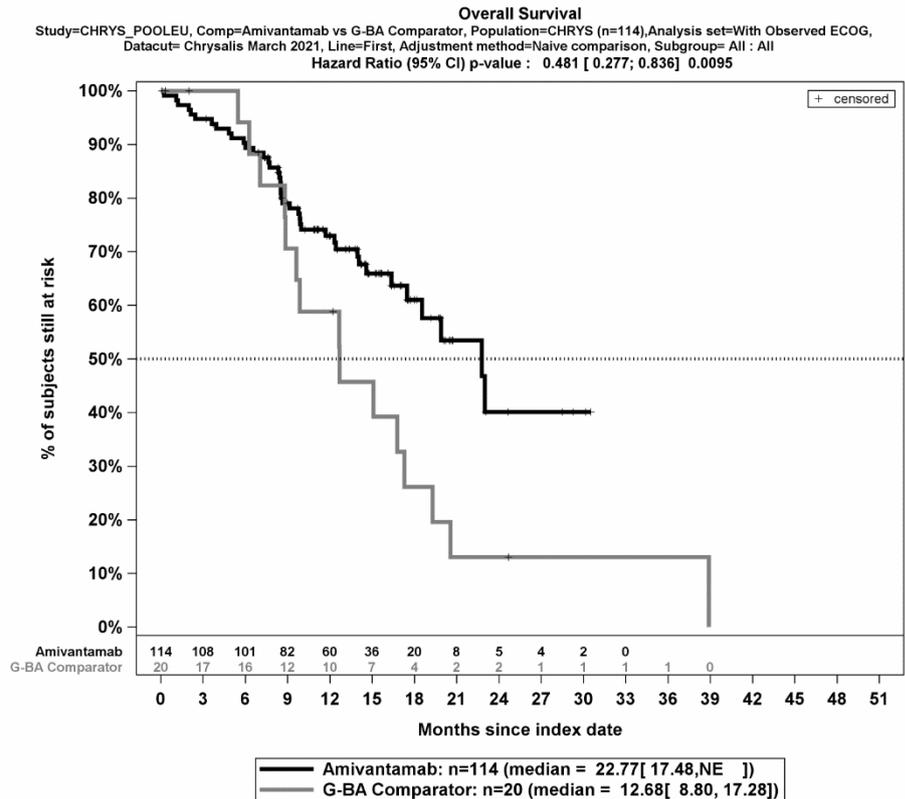


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRYSALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus dem gepoolten Vergleich europäischer Datenbanken (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Erste Index-Behandlungslinie) – naiver Vergleich
 Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

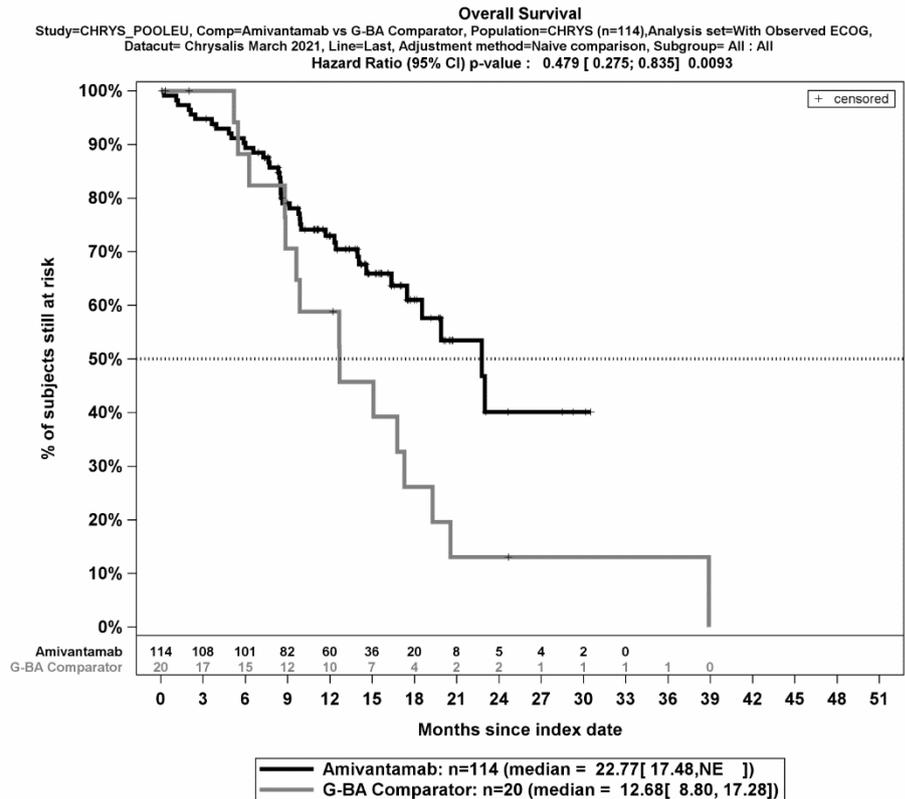


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes Gesamtüberleben aus dem Vergleich zwischen CHRY_SALIS und der zVT (Multikomparatorvergleich) aus dem gepoolten Vergleich europäischer Datenbanken (Hauptanalyseset; ECOG-Status von 0 oder 1 dokumentiert im Multikomparator-Arm: Letzte Index-Behandlungslinie) – naiver Vergleich
 Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme. Janssen-Cilag GmbH 2022 (16)

5.2 Stellungnahme: Takeda GmbH

Datum	29.04.2022
Stellungnahme zu	Amivantamab (Rybrevant®)
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 19. April 2022 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zu Amivantamab (Rybrevant®) veröffentlicht (1).</p> <p>Rybrevant® ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie (2).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert im Dossier vergleichende Analysen zwischen Amivantamab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, maßgeblich basierend auf der zulassungsbegründenden Studie CHRYSALIS und Registerdaten aus dem Clinical Research Platform into molecular Testing, Treatment and Outcome of (non-)small Cell Lung Carcinoma Patients (CRISP)-Register und dem Netzwerk Genomische Medizin (NGM) (3).</p> <p>Das IQWiG zog die vorgelegten Analysen aus methodischen Gründen nicht für die Nutzenbewertung heran und sieht den Zusatznutzen für Amivantamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt an (1).</p> <p>Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von Takeda sollte insbesondere bei Indikationen mit so wenigen Patienten, wie dem vorbehandelten EGFR Exon 20-mutierten NSCLC, in begründeten Fällen von den regulären Evidenzanforderungen abgewichen werden können. Der hohe, ungedeckte therapeutische Bedarf in der Erkrankung rechtfertigt die Berücksichtigung der vorgelegten Analysen. In der vorliegenden, fortgeschrittenen Therapiesituation, bei sehr kleinem Patientenpool und unter Berücksichtigung der sehr individuellen Therapie der Patienten, ist die Forderung nach höherwertiger Evidenz, insbesondere direkt vergleichenden Studien, nicht angemessen.</p> <p>Ferner sollten in der vorliegenden Fallkonstellation auch relevante, maßgeblich auf Bildgebung basierende Endpunkte herangezogen werden.</p>	<p><i>Aus der Gesamtbewertung</i></p> <p>Aus den vorgelegten indirekten Vergleichen ergeben sich lediglich Ergebnisse zum Gesamtüberleben, jedoch nicht zu anderen patientenrelevanten Endpunkten. Darüber hinaus sind die Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht groß genug, als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden können.</p> <p>Aufgrund von relevanten Unsicherheiten, die sich aus der Identifizierung und Vollständigkeit der Confounder, fehlenden Daten zu Patientencharakteristika und deren Auswirkung auf die Bildung der ausgewerteten Patientenpopulationen und auf die Adjustierung der Confounder ergeben, ist der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab nicht geeignet.</p> <p>Insgesamt sind die verbleibenden Unsicherheiten derart gravierend, dass die vorgelegten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Davon unbenommen sind Ergebnisse zu nur einem patientenrelevanten Endpunkt nicht ausreichend.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1329. Amivantamab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A22-05; Version 1.0; Stand: 13.04.2022. 2022.
2. Janssen. Fachinformation Rybrevant® 350 mg; Stand: Dezember 2021. 2021.
3. Janssen-Cilag. Amivantamab (Rybrevant); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie. 2022. 2022.

5.3 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	04.05.2022
Stellungnahme zu	Amivantamab – Rybrevant® (2022-01-015-D-788)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 19.04.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Amivantamab im folgenden Anwendungsgebiet:</p> <p>Rybrevant® als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie (Europäische Kommission, 2022).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Zusatznutzen ist nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2022).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet <p>(Europäische Kommission, 2021a) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung</p> <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie <p>(Europäische Kommission, 2021b) erhalten.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Amivantamab.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Amivantamab nach § 35a SGB V.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Amivantamab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Amivantamab nach § 35a SGB V.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Amivantamab nach § 35a SGB V.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Kommission. (2021a). Afatinib - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved May 3, 2022, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [2]. Europäische Kommission. (2021b). Nintedanib - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved May 3, 2022, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [3]. Europäische Kommission. (2022). Amivantamab - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved May 3, 2022, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2022). IQWiG-Berichte – Nr. 1329 Amivantamab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved May 3, 2022, from <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/783/>

5.4 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	09.05.2022
Stellungnahme zu	Amivantamab / Rybrevant®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.5, Zeile 34-37 S.11, Zeile 10-13	<p>Anmerkungen: <i>„Vergleichende Daten liegen im zu untersuchenden Anwendungsgebiet nur für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben vor. Eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden im Rahmen der Nutzenbewertung ist auf Basis der vorgelegten Daten somit nicht möglich.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das Gesamtüberleben stellt einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar, weshalb auch ein Vergleich dieses Endpunktes akzeptiert und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollte. Der im Dossier gezeigte deskriptive Vergleich für die Bewertung von unerwünschten Ereignissen sollte berücksichtigt werden.</p> <p><u>Begründung:</u> Die Verlängerung des Überlebens ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Dieser lässt sich frei von subjektiven Einflüssen erfassen und erlaubt auch in einer unverblindeten Studie eine unverzerrte Bewertung (FDA 2018). Da das Gesamtüberleben in der Studie CHRYSALIS und den Registern CRISP und nNGM gleich</p>	<p><i>Aus der Gesamtbewertung</i></p> <p>Aus den vorgelegten indirekten Vergleichen ergeben sich lediglich Ergebnisse zum Gesamtüberleben, jedoch nicht zu anderen patientenrelevanten Endpunkten. Darüber hinaus sind die Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht groß genug, als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden können.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>operationalisiert wurden, sind keine Verzerrungen zu erwarten und der indirekte Vergleich ist als valide anzusehen.</p> <p>Weiterhin wurden im Dossier Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapien Docetaxel und Pemetrexed für einen deskriptiven Vergleich mit der Studie CHRYSALIS für die Bewertung von unerwünschten Ereignissen herangezogen. Es handelt sich hier um die zum derzeitigen Zeitpunkt beste verfügbare Evidenz basierend auf einer systematischen Literaturrecherche, weshalb auch dieser Vergleich in der Bewertung berücksichtigt werden sollte.</p>	
<p>S.5, Zeile 21-22 S.15, Zeile 27-36</p>	<p><i>„Der Studienpool aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist potenziell unvollständig.“</i></p> <p><i>„Dass die Informationsbeschaffung des pU die Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewährleistet, zeigt sich auch daran, dass der pU die von ihm herangezogenen Register CRISP und NGM nicht identifiziert. Vielmehr geht der pU selektiv eine Kooperation mit dem CRISP- und NGM-Registerbetreiber ein. Durch eine orientierende Recherche sowie die Sichtung der Zulassungsunterlagen zeigt sich, dass weitere potenziell relevante Studien bzw. Register für das vorliegende Anwendungsgebiet existieren. So hat der pU für die europäische Zulassung von Amivantamab der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) neben der Studie CHRYSALIS Daten zu</i></p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>einer retrospektiven Kohorte im relevanten Anwendungsgebiet aus dem Flatiron-Register vorgelegt (EMA 2021). Weshalb der pU diese Registerstudie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, erläutert er im Dossier nicht. Darüber hinaus existieren weitere Register (z. B. Fred Hutch Cancer Surveillance System (Fred Hutchinson Cancer Research Center), Thoracic Tumours Register [RTT] (Spanish Lung Cancer Group 2021) im Anwendungsgebiet des NSCLC, in die möglicherweise für die vorliegende Fragestellung relevante Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die beiden Register nNGM und CRISP sind für den deutschen Versorgungskontext von hoher Priorität und spiegeln diesen wider. Aufgrund dessen ist der herangezogene Studienpool für das deutsche Versorgungsgeschehen als vollständig anzusehen und in der Bewertung zu berücksichtigen.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Es ist fraglich, inwieweit die zusätzlich identifizierten Register wie das US-amerikanischen Register Flatiron und Fred Hutch Cancer Surveillance System oder das spanische Thoracic Tumours Register einen Mehrwert zum deutschen Versorgungsgeschehen leisten können. Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren zu</p>	<p><i>Aus „Selektion der Patientenpopulationen und Umgang mit fehlenden Daten“</i></p> <p>In den Registern fehlen Daten zur Ausprägung von Patientencharakteristika, die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Selektion der Patientenpopulation in den Registerstudien verwendet und teilweise auch als relevante Confounder identifiziert wurden. Sofern Angaben zu diesen Kriterien in den Registern fehlen, nimmt der pharmazeutische Unternehmer Werte im Normbereich an und schließt diese Patientinnen und Patienten in seine Auswertungen ein. Eine Selektion der Patientenpopulationen auf Basis einer Annahme von Normwerten ist nicht adäquat, da weitgehend unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten in den Registerstudien die angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien rein auf Basis der Annahme von Normwerten erfüllen und daher in die vorgelegten Analysen eingeschlossen</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entrectinib (G-BA 2021) darauf verwiesen, dass diese Daten aufgrund struktureller Unterschiede des Gesundheitswesens nicht akzeptiert werden können.</p> <p>Das CRISP Register beschreibt die Behandlungsrealität von Patienten mit NSCLC (Stadium I bis IV) in Deutschland. Bis zum Datenschnitt im Juni 2021 wurden in 167 aktiven Studienzentren in ganz Deutschland insgesamt 6.490 Patienten eingeschlossen. Durch die Teilnahme von Krebszentren, zertifizierte Lungenzentren und -kliniken sowie niedergelassene Onkologen wurde eine breite Abdeckung über die gesamte Bundesrepublik erreicht. Das CRISP Register ist daher repräsentativ für die Versorgung der NSCLC Patienten in Deutschland und sollte als beste verfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>wurden. Zudem kann aufgrund fehlender Angaben nicht beurteilt werden, inwieweit die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe entsprechend der Fachinformation und Leitlinien verabreicht wurden.</p>

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. Rybrevant: CHMP assessment report. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 05.05.2022.
2. Food and Drug Administration (FDA) 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>, abgerufen am: 05.05.2022.
3. Fred Hutchinson Cancer Research Center Cancer Surveillance System (CSS). Verfügbar unter: <https://www.fredhutch.org/en/research/divisions/public-health-sciences-division/research/epidemiology/cancer-surveillance-system.html>, abgerufen am: 05.05.2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7323/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-558_TrG.pdf, abgerufen am: 05.05.2022.
5. Spanish Lung Cancer Group 2021. Thoracic Tumours Register (RTT). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02941458>, abgerufen am: 05.05.2022.

5.5 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	10.05.2022
Stellungnahme zu	Amivantamab/Rybrevant®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Anmerkungen zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Der pU berücksichtigt für die Herleitung der Zielpopulation ausschließlich die Inzidenz. [1]</p> <p>MSD ist der Ansicht, dass die Herleitung der Patientenzahl basierend auf den Neuerkrankungsfällen ein nachvollziehbares Vorgehen darstellt, da es sich bei dieser Indikation um Patientinnen und Patienten mit schlechter Prognose und mit geringer Überlebenszeit handelt. [2] Daneben werden die meisten Tumore auch erst in späteren Stadien diagnostiziert und die meisten Patienten versterben innerhalb kurzer Zeit nach der Diagnose. [2] Zudem ist davon auszugehen, dass ein prävalenter Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits behandelt worden wäre und sich somit in einer späteren Therapielinie befinden würde.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen stellt eine Unterschätzung dar.</p> <p>Dies ist insbesondere zurückzuführen auf die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem Karzinom, die ihre Diagnose im Vorjahr bekamen, die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die bereits eine Therapie in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden und auf die Verwendung von zu geringen Anteilswerten für aktivierende EGFR-Mutationen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1329 Amivantamab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 13.04.2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5418/2022-04-19_Nutzenbewertung-IQWiG_Amivantamab_D-788.pdf [letzter Zugriff: 02.05.2022]
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Lungenkrebs (Bronchialkarzinom). Robert Koch-Institut (RKI); 2021. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c33_c34_lunge.pdf?__blob=publicationFile [letzter Zugriff 02.05.2022]

-

5.6 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	10.05.2022
Stellungnahme zu	Amivantamab (Rybrevant) Vorgangsnummer 2022-01-015-D-788 Janssen-Cilag GmbH Amivantamab beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutation, nach platinbasierter Therapie
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Amivantamab beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutation nach platinbasierter Therapie beauftragt. Diese wurde am 19.04.2022 veröffentlicht (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel mit hohem Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag in der Onkologie. Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien, unter anderem für kleine Patientenpopulationen mit seltenen Treiberalterationen beim NSCLC, zu entwickeln. Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet von Amivantamab wirft aus Sicht von Roche Fragen auf. Daher nimmt Roche Stellung zu folgenden Punkten der Nutzenbewertung des IQWiG für Amivantamab:</p> <ul style="list-style-type: none">● Bildung von Sub-Populationen● Definition der zVT	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8, Abschnitt 2.2)	<p>Bildung der Sub-Populationen und Definition der zVT</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Amivantamab ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie zugelassen (2).</p> <p>Bei der zVT-Bestimmung für das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich der G-BA auf den Zusatz „nach platinbasierter Chemotherapie“ und unterteilt die Patienten, je nachdem ob eine weitere Chemotherapie für sie angezeigt ist oder nicht, in zwei Sub-Populationen (1).</p> <p>Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass das Anwendungsgebiet auch eine Vorbehandlung mit einer Immuntherapie nicht grundsätzlich ausschließt, unterscheidet sich die zVT-Bestimmung für die beiden Sub-Populationen von der zVT-Bestimmung bei anderen kleinen, durch molekulare Zielstrukturen charakterisierten Indikationen, die der G-BA zuletzt bearbeitet hat. So wurde die zVT in den Verfahren zu den RET-Inhibitoren Pralsetinib und Selpercatinib für die Gruppe der vorbehandelten Patienten entsprechend der Vorbehandlung in der ersten Therapielinie</p>	<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und EGFR-Exon-20-Insertionsmutation nach einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, und Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist.</p> <p>a) Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist</p> <p>Für Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz die zytotoxischen Chemotherapeutika</p>

<p>definiert (3, 4). Hierbei wurden neben der platin-basierten Chemotherapie die Immuncheckpoint-Inhibitoren berücksichtigt. Dies führte zur Bildung von drei Sub-Populationen, abhängig davon, ob die Patienten zuvor nur mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor, nur mit platinbasierter Chemotherapie oder mit beidem in Kombination bzw. sequentiell behandelt worden waren.</p> <p>Aus den öffentlich verfügbaren Dokumenten wird nicht deutlich wie der G-BA bei verschiedenen kleinen, durch seltene onkogene Treiber charakterisierten Patientengruppen innerhalb des NSCLC zu unterschiedlichen Definitionen für die Sub-Populationen und die entsprechende zVT gelangt (1). Zwar wurde eine umfassende Aufarbeitung der verfügbaren Daten zum NSCLC durchgeführt (Informationen zur zVT auf 177 Seiten), jedoch fehlt die Darlegung der daraus gezogenen Schlüsse (5).</p> <p>Den oben aufgeführten Anwendungsgebieten ist gleich, dass es sich um sehr kleine Patientenpopulationen mit einer bis vor Kurzem nicht zielgerichtet behandelbaren onkogenen Treiberalteration handelt, für die ein hoher therapeutischer Bedarf besteht und für die ein Zusatznutzen schwer darstellbar ist. Die vom G-BA definierten zVT wurden bisher aufgrund fehlender Daten zu Alternativen eingesetzt. Jedoch ist die Effektivität der zVT nicht gezielt in den durch onkogene Treiberalteration definierten Indikationen untersucht. Somit liegen für die zielgerichteten Arzneimittel wie Amivantamab, Pralsetinib und Selpercatinib in diesen durch seltene onkogene Treiberalterationen definierten Indikationen mehr Daten vor als für die zVT. Dies macht deutlich, dass es bei solch kleinen, durch zielgerichtet therapierbare genetische Alterationen charakterisierten Indikationen einer angepassten, von der großen Gruppe des NSCLC ohne Treiberalterationen abweichenden Vorgehensweise bedarf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Docetaxel und Pemetrexed sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib zur Verfügung.</p> <p>b) Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist und somit eine Behandlung mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed nicht in Betracht gezogen wird. Dies trifft insbesondere auf Patientinnen und Patienten zu, für die eine weitere zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Da für diese Patientengruppe nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie etabliert ist, wird für diese Patientengruppe Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>
--	--

<p>Mit Blick auf die vergleichbaren Herausforderungen der Patientenpopulationen und den hohen therapeutischen Wert zielgerichteter Therapieoptionen für die betroffenen Patienten hält Roche eine einheitliche und angepasste Sichtweise auf kleine, durch seltene onkogene Treiberalterationen charakterisierte Patientenpopulationen beim NSCLC für notwendig.</p> <p>Dabei sollte zum einen berücksichtigt werden, dass die Unterteilung der bereits sehr kleinen Anwendungsgebiete in mehrere Sub-Populationen anhand des Therapiealgorithmus für NSCLC ohne Treiberalteration große Herausforderungen für die Durchführung klinischer Studien darstellt. Zum anderen sollte die limitierte Evidenzlage für die definierten zVT in der jeweiligen Indikation bedacht werden.</p>	
--	--

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Amivantamab (NSCLC, EGFR-Exon-20-Insertionsmutation, nach platinbasierter Therapie): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; 19.4.2022.
2. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Rybrevant (Amivantamab); 1.2.2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pralsetinib (NSCLC, RET-Fusions-positiv): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; 15.3.2022.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (NSCLC, RET-Fusions-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; 15.6.2021.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 AkdÄ zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V: Vorgang: 2020-B-316 Amivantamab; Dezember 2020.

5.7 Stellungnahme: AIO, DGHO, DGP

Datum	10. Mai 2022
Stellungnahme zu	Amivantamab (Rybrevant®)
Stellungnahme von	<i>AIO, DGHO, DGP</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist das erste Verfahren zu einem gezielten Arzneimittel zur Therapie von Patient*innen mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis einer <i>EGFR-Exon-20</i>-Insertionsmutation. Amivantamab ist zugelassen zur Behandlung von Patient*innen mit fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Das IQWiG wurde vom G-BA mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutisches Unternehmen</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>weitere Chemotherapie indiziert</td> <td>Docetaxel <i>oder</i> Docetaxel / Nintedanib <i>oder</i> Pemetrexed</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>keine weitere Chemotherapie indiziert</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>				G-BA		Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Chemotherapie indiziert	Docetaxel <i>oder</i> Docetaxel / Nintedanib <i>oder</i> Pemetrexed	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	keine weitere Chemotherapie indiziert	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG																									
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
weitere Chemotherapie indiziert	Docetaxel <i>oder</i> Docetaxel / Nintedanib <i>oder</i> Pemetrexed	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																								
keine weitere Chemotherapie indiziert	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																								

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Bisheriger Standard war eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und der Komorbiditäten. Die Auflistung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist unvollständig und umfasst nicht alle, derzeit in dieser Indikation zugelassenen und eingesetzten Arzneimittel.- Die Bildung von Subgruppen in einer kleinen Patientenpopulation ist nicht zielführend. Die geschätzte Zahl von Patient*innen in der zweiten Subgruppe liegt bei 2 (1-4) pro Jahr.- Basis der frühen Nutzenbewertung ist CHRYSALIS, eine offene, internationale, multizentrische Phase-I- Studie.- Amivantamab führte bei über 36,8% der Patient*innen zu einer Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 6,7 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 22,8 Monaten. Im indirekten Vergleich mit deutschen Registerdaten wird die Gesamtüberlebenszeit mehr als verdoppelt.- Amivantamab ist ein bispezifischer Antikörper, der den EGF-Rezeptor und MET inhibiert. Daraus resultieren Nebenwirkungen wie Rash und Diarrhoe, die durch die EGFR-Blockade bzw. Hypalbuminämie mit peripheren Ödemen und interstitielle Pneumonitis, durch die MET-Inhibition verursacht werden. Hämatologische Toxizitäten treten hingegen nicht in Erscheinung.- Amivantamab ist ein bispezifischer Antikörper. Das zeigt sich im Nebenwirkungsspektrum sowohl in der EGFR-Blockade (z. B. Rash, Diarrhoe) als auch der MET-Inhibition (z. B. Hypalbuminämie mit peripheren Ödemen, interstitielle Pneumonitis)- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Amivantamab den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).- Für Patient*innen mit <i>EGFR</i>-Exon-20-Insertionsmutationen wird Amivantamab einem bisher ungedeckten, medizinischen Bedarf gerecht. Allerdings entspricht die Zulassung „nach platinbasierter Chemotherapie“ nicht mehr vollständig dem aktuellen Versorgungsstandard der initialen Immunchemotherapie. Offen bleibt auch das Vorgehen bei Patient*innen mit Nachweis der	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insertionsmutation <i>EGFR-A763_Y764insFQEA</i> und Vortherapie mit Osimertinib. Hier ist die Erhebung zusätzlicher Registerdateien aus der Versorgung zu diskutieren.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.</p> <p>Patient*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, Chemo- und Immuntherapie, meist kombiniert als multimodale Therapie.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Für die große Mehrzahl von Patient*innen im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patient*innen deutlich verbessert. Weiterhin stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung [1 - 4]. Die mediane Überlebenszeit lag noch vor wenigen Jahren zwischen 8 und 12 Monaten. Bei Patient*innen mit aktivierenden <i>Exon 19-</i> oder <i>Exon 21-</i> sowie einigen der sog. „seltenen (uncommon)“ <i>EGFR</i>-Mutationen sowie mit <i>ALK-</i>, <i>ROS1-</i> und <i>BRAF V600-</i> Alterationen unter zielgerichteter Therapie ist sie deutlich länger. Bei <i>EGFR</i>-Mutationen oder <i>ALK</i>-Translokationen liegen die medianen Überlebenszeiten im Bereich von mehreren Jahren. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern.</p> <p>Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz. Die Auswahl der Substanzen wird bestimmt durch die histologische Klassifikation des Tumors, molekularpathologische Alterationen und den Grad der PD-L1-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Expression auf den Tumorzellen oder tumorinfiltrierenden Immunzellen. Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Patientenmanagement.</p> <p>Die gezielte Behandlung von Patient*innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen hat die Tür für die zielgerichtete Therapie beim NSCLC geöffnet. Allerdings wurde auch sehr bald deutlich, dass die aktivierenden <i>EGFR</i>-Mutationen sehr heterogen sind. Eine eigene Gruppe bilden Patient*innen mit Exon 20 Insertionen (UC III). <i>Exon 20</i>-Insertionen werden bei bis zu 12% aller Patient*innen mit <i>EGFR</i>-Mutationen gefunden. Bisher wurden über 60 verschiedene Mutationen nachgewiesen, bei einigen handelt es sich um interne Duplikationen. Diese Gruppe wurde früher als „TKI-resistent“ bezeichnet, die Ansprechraten auf TKI der ersten und zweiten Generation liegen in der Gesamtgruppe unter 15%, das mittlere progressionsfreie Überleben beträgt 2-3 Monate [5, 6].</p> <p>Die Therapieempfehlungen für die Erstlinientherapie von Patient*innen mit Exon 20 Insertionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">- Mutation EGFR-A763_Y764insFQEA: Therapie mit EGFR TKI (Afatinib, Osimertinib [7])- Andere <i>Exon 20</i>-Insertionen: Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie <p>Für die Zweitlinientherapie gelten dieselben Empfehlungen, wie für Patient*innen ohne Optionen für eine andere molekular zielgerichtete Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none">- Immuncheckpoint-Inhibitoren (alphabetische Reihenfolge: Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab (bei PD-L1-Expression von $\geq 1\%$) nach alleiniger Chemotherapie- Docetaxel, allein oder in Kombination mit Multikinase-Inhibitoren wie Nintedanib oder Angiogenese-Inhibitoren wie Ramucirumab- Weitere Zytostatika als Monotherapie oder in Kombination mit Platinderivaten <p>Amivantamab ist ein bispezifischer, monoklonaler Antikörper. Er bindet an EGFR und MET auf der Zelloberfläche, unabhängig von genetischen Aberrationen in diesen beiden Genen. Die extrazelluläre Bindung</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>inhibiert die Bindung der natürlichen Liganden und verhindert die Liganden-induzierte Signalübertragung. Dadurch wird das Zellwachstum gehemmt, gleichzeitig kann die Antikörperbindung eine zellvermittelte Immunreaktion induzieren. Daten klinischer Studien zum Amivantamab sind in Tabelle 2 zusammengefasst:</p> <p>Tabelle 2: Amivantamab in der Therapie des NSCLC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patient*innen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜL⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Park, 2021 [8], Dossier</td> <td>EGFR Exon 20-Insertion, nach platinhaltiger Chemotherapie</td> <td>-</td> <td>Amivantamab</td> <td>114</td> <td>36,8⁶</td> <td>6,7</td> <td>22,8</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR – Ansprechrage, in %; ³ PFÜ – Progressionsfreie Überlebensrate, Median in Monaten; ⁵ ÜL - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Neue Therapie;</p> <p>Auf der Basis dieser Daten wurde Amivantamab im Mai 2021 von der FDA, im Dezember 2021 von der EMA zugelassen.</p>		Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵	Park, 2021 [8], Dossier	EGFR Exon 20-Insertion, nach platinhaltiger Chemotherapie	-	Amivantamab	114	36,8 ⁶	6,7	22,8						
Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵																
Park, 2021 [8], Dossier	EGFR Exon 20-Insertion, nach platinhaltiger Chemotherapie	-	Amivantamab	114	36,8 ⁶	6,7	22,8																

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Amivantamab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist unvollständig. Standard ist eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und von Komorbiditäten. Zugelassen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel, allein oder in Kombination mit Nintedanib (Multikinase-Inhibitor) oder Ramucirumab (Angiogenese-Inhibitor) - Immuncheckpoint-Inhibitoren (wenn in der Erstlinientherapie nicht eingesetzt, oder nach einer Therapiepause): Nivolumab, Atezolizumab (PD-L1 unabhängig), Pembrolizumab (bei PD-L1-Expression von $\geq 1\%$) - Weitere Zytostatika wie Pemetrexed, Gemcitabin, Vinorelbin oder Platinderivate. 	<p>Da EGFR-positive Tumoren in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht in Betracht gezogen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und EGFR-Exon-20-Insertionsmutation nach einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, und Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist.</p> <p>a) Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist</p> <p>Für Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz die zytotoxischen Chemotherapeutika Docetaxel und</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Pemetrexed sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib zur Verfügung.</p> <p>Mit Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, liegen zwei etablierte Chemotherapeutika für die Zweitlinien-Chemotherapie vor, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist. Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015). In den Leitlinien wird Docetaxel in Kombination mit Nintedanib neben den anderen Chemotherapie-Optionen empfohlen, jedoch gegenüber diesen nicht regelhaft präferiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz werden Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, vorbehaltlich der Tumorphistologie und des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils, als therapeutisch vergleichbar angesehen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Laut der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren gelten für die Zweitlinientherapie dieselben Empfehlungen, wie für Patientinnen und Patienten ohne Optionen für eine andere molekular zielgerichtete Therapie. Diesbezüglich werden in der Zweitlinientherapie, neben den oben bereits angeführten Chemotherapien, unter anderen auch Immuncheckpoint-Inhibitoren (Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab (bei PD-L1-Expression von >1%) nach alleiniger Chemotherapie sowie die Kombination aus dem Angiogenese-Inhibitor Ramucirumab mit Docetaxel empfohlen.</p> <p>Laut der aktuell gültigen S-3-Leitlinie mit Stand vom Februar 2018 sollten Patientinnen und Patienten mit seltenen EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen wie EGFR-Wildtyp-Patienten behandelt werden. Konkrete Behandlungsoptionen werden dabei nicht genannt. Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens. In den Hintergrundinformationen wird in der S-3-Leitlinie ausgeführt, dass die Erst- und Zweit-Generations-TKI bei Exon-20-Insertionen</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unwirksam seien und nicht eingesetzt werden sollten. Spezifische Substanzen, die auch bei EGFR-Exon-20-Insertionen zu einer wirksamen Inaktivierung des mutierten EGFR führen, würden derzeit in Studien überprüft.</p> <p>Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss über die Nutzenbewertung wird der Stellenwert der Immuncheckpoint-Inhibitoren (Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab (bei PD-L1-Expression von >1%)) in der Behandlung speziell des NSCLC mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen vom G-BA derzeit als noch nicht hinreichend beurteilbar erachtet. Hierbei findet auch Berücksichtigung, dass die Evidenz zur Anwendung der Immuncheckpoint-Inhibitoren insgesamt bei EGFR-Mutationen ohne zielgerichtete Vortherapie limitiert ist. Vor diesem Hintergrund werden die Immuncheckpoint-Inhibitoren für den vorliegenden Beschluss über die Nutzenbewertung nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für den Angiogenese-Inhibitor Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016). Ramucirumab wird deshalb nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.</p> <p>In der Gesamtschau werden vom G-BA für Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie Pemetrexed als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.</p> <p>Im Zuge einer Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse kann sich der Stellenwert der Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet ändern, was in absehbarer Zeit eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich machen kann.</p> <p>b) Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist und somit eine Behandlung mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed nicht in Betracht gezogen wird. Dies trifft insbesondere auf Patientinnen und Patienten zu, für die eine weitere zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Da für diese Patientengruppe nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie etabliert ist, wird für diese Patientengruppe Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von CHRYSALIS, einer internationalen, multizentrischen Phase-I-Studie bei Patient*innen mit Nachweis einer <i>EGFR Exon20</i> Insertion, nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie.</p> <p>Der Altersmedian in der Studie lag bei 62 Jahren. 61,4% der Studienteilnehmer*innen waren weiblich, 57% waren Nichtraucher, 95,6% hatten ein Adenokarzinom und 51,8% kamen aus dem asiatischen Raum. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers war der 8. Juli 2021.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit NSCLC. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit lag bei 22,8 Monaten. Die vergleichenden Analysen von 7 Patient*innen aus dem CRISP-Register ergab eine mediane Überlebenszeit von 12,7 Monaten, von 27 Patient*innen aus dem NGM-Register von 8,8 Monaten.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate nach Bewertung durch die Prüfer*innen war der primäre Endpunkt von CHRYSALIS. Sie lag in CHRYSALIS bei 36,8%. Die vergleichenden Analysen der 7 Patient*innen aus dem CRISP-Register ergab eine Ansprechrate von 40%, der 27 Patient*innen aus dem NGM-Register von 10,5%.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben in CHRYSALIS betrug 6,7 Monate. Die vergleichenden Analysen aus dem CRISP-Register ergab eine progressionsfreie Überlebenszeit von 6,4 Monaten, aus dem NGM-Register von 4,9% Monaten.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EQ-5D VAS, PGIS, PGIC und NSCLC-SAQ erhoben. Die Analysen der Studie zeigen einen stabilen Verlauf im intraindividuellen Verlauf. Auch bei belastenden Symptomen wie Husten, Atemnot, Schmerzen und Fatigue wurden keine signifikanten Veränderungen beschrieben.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ traten bei 35% der Patient*innen auf. Die häufigsten, klinisch relevanten, Nebenwirkungen aller Schweregrade waren bedingt durch:</p> <p>EGFR-Inhibition: Hautausschlag (Rash, 86%), Nagelveränderungen (Paronychie, 45%), Stomatitis (21%), Pruritus (17%) und Diarrhoe (12%)</p> <p>MET-Inhibition: Hypalbuminämie (27%), periphere Ödeme (21%), interstitielle Pneumonitis (4%)</p> <p>Bei 66% der Patient*innen wurden infusionsassoziierte Reaktionen dokumentiert, 93% dieser Reaktionen traten im ersten Therapiekurs auf.</p> <p>In der Publikation der Ergebnisse wurden bei 8 Patient*innen (7%) zum Tod führende Nebenwirkungen dokumentiert. Bei 10% der Patient*innen führten Nebenwirkungen zum Therapieabbruch, bei 13% zu Dosisreduktionen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG beschäftigt sich ausführlich mit möglichen Confoundern, ist hier allerdings unvollständig in Bezug auf diese konkrete Entität der Patient*innen mit <i>EGFR-Exon-20-</i>Insertionsmutation in ihrer molekularen Heterogenität und auch in Bezug auf die Vortherapien. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patientenvertreter*innen erstellt.</p>	<p>Die Einschlusskriterien zur Identifizierung von Confoundern sind hinsichtlich der Endpunkte und des Publikationsjahrs nicht sachgerecht und führen möglicherweise zu einer Unvollständigkeit der relevanten Confounder. Zudem liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer als relevant</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		identifizierten Confounder im vorliegenden Datensatz nicht vollständig vor.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Amivantamab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9, 10].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Amivantamab 3</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das NSCLC mit Nachweis einer <i>EGFR-Exon-20</i>-Insertionsmutation ist eine weitere, kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt es die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). Von der Gesamtheit der NSCLC unterscheidet es sich durch die Histologie (fast ausschließlich Adenokarzinome), Geschlecht (>50% Frauen) und die Risikofaktoren (häufiger Nichtraucher).</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Phase-I-Studie CHRYSALIS. Diese schloss Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach platinbasierter Vortherapie ein.</p> <p>Hier zeigte sich eine Ansprechrate von etwa 37% und eine mediane Überlebenszeit von knapp 2 Jahren. Im Kontext der anderen Therapieoptionen sind folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Selektion der Patient*innen</u></p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt, es dominieren Patient*innen aus dem asiatischen Raum. In CHRYSALIS zeigte sich kein Unterschied in der Ansprechrate bei asiatischen und nicht-asiatischen Patient*innen [8].</p> <p>Allerdings entspricht die Vortherapie in CHRYSALIS nicht mehr dem aktuellen Standard. Nur etwa 40% der Patient*innen waren mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt worden. Das entspricht auch nicht der Situation in Deutschland.</p> <p>Ein weiterer Punkt ist die Vortherapie von Patient*innen mit einer Insertionsmutation <i>EGFR-A763_Y764insFQEA</i>. Hier empfehlen wir keine platinbasierte Erstlinientherapie, sondern einen EGFR TKI der zweiten oder dritten Generation.</p> <p><u>Vergleich mit anderen, nicht gezielten Therapieoptionen</u></p> <p>Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen wurde in der Zulassungsstudie nicht vorgenommen. Im Dossier wird ein nicht-randomisierter Vergleich mit Daten aus dem deutschen</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>NSCLC-Register CRISP und aus dem NGN-Register vorgenommen. Danach berechnet sich eine Reduktion der Mortalität um etwa 60% und beim progressionsfreien Überleben eine Verbesserung um etwa 50%.</p> <p><u>Nebenwirkungen - Arzneimittelinteraktionen</u></p> <p>Die Nebenwirkungen sind relevant und potenziell belastend, insbesondere die charakteristischen EGFR-TKI assoziierten Hautreaktionen und die Diarrhoe. In der Publikation wird eine AE-assoziierte Todesfallrate von 7% berichtet. Charakteristische Nebenwirkungen der im Dossier aufgeführten Vergleichstherapien insbesondere Leukozytopenie, febrile Neutropenie, aber auch Alopezie und Neuropathie treten hingegen nicht in Erscheinung.</p> <p>Für Patient*innen mit <i>EGFR-Exon-20</i>-Insertionsmutationen füllt Amivantamab einen bisher ungedeckten, medizinischen Bedarf. Allerdings bleiben Fragen zum Ausmaß der Wirksamkeit nach kombinierter Immunchemotherapie und bei Patient*innen mit Nachweis der Insertionsmutation Mutation EGFR-A763_Y764insFQEA nach Vortherapie mit Osimertinib offen. Hier ist die Erhebung zusätzlicher Registerdateien aus der Versorgung zu diskutieren.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2018. <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, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007OL.html>
3. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer NSCLC: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 Suppl3:iii27-39, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu199](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu199)
4. Non-small lung cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2022. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
5. Russo A, Franchina T, Ricciardi G et al.: Heterogeneous responses to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with uncommon EGFR mutations: new insights and future perspectives in this complex clinical scenario. Int J Mol Sci 220:pii:E1431, 2019. DOI: [10.3390/ijms20061431](https://doi.org/10.3390/ijms20061431)
6. Yang YC, Sequist LV, Geater SL et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol 16:830-838, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00026-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00026-1)
7. Cho JH, Lim SH, An HJ et al.: Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). J Clin Oncol 38:488-495, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.00931](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00931)
8. Park K, Haura EB, Leighl NB et al.: Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. J Clin Oncol 39:3391-2402, 2021. DOI: [10.1200/JCO.21.00662](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00662)
9. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
10. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249>

5.8 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	10. Mai 2022
Stellungnahme zu	Amivantamab (Rybrevant)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 19. April 2022 eine Nutzenbewertung für Amivantamab (Rybrevant) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Amivantamab ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich zwei Patientengruppen. Für a) Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, legt der G-BA Docetaxel oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed fest. Für b) Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, legt der G-BA Best-Supportive-Care fest. Das IQWiG sieht für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt. Der Hersteller beansprucht insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Dossier.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Fehlende Akzeptanz versorgungsnaher Daten</p> <p>Der Hersteller hat patientenindividuelle Daten aus dem CRISP- und NGM-Register zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Aus verschiedenen Gründen erachtet das IQWiG die vorgelegten Daten als ungeeignet für die Nutzenbewertung. Exemplarisch sei hier die Kritik an fehlenden Angaben zur Dosierung der</p>	<p><i>Aus der Gesamtbewertung</i></p> <p>Aus den vorgelegten indirekten Vergleichen ergeben sich lediglich Ergebnisse zum Gesamtüberleben, jedoch nicht zu anderen patientenrelevanten Endpunkten. Darüber hinaus sind die Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht groß genug, als dass sie in der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zum Einsatz gekommenen zweckmäßigen Vergleichstherapien im Register genannt. Das IQWiG hinterfragt, „inwieweit diese Wirkstoffe entsprechend der Fachinformationen [4-6] und Leitlinie [7] verabreicht wurden und dies einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht“ (Dossierbewertung A22-05, S. 18). Der Hersteller verweist im Dossier darauf, dass die Therapien im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes, unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus, verordnet wurden. Es ist daher davon auszugehen, dass dies im Einklang mit der Fachinformation und den Leitlinien geschah. Das Beispiel zeigt, dass ein pragmatischer Umgang mit versorgungsnahen Daten wünschenswert ist, sodass diese Evidenz in Zukunft auch angemessen berücksichtigt werden kann.</p>	<p>vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden können.</p> <p>Aufgrund von relevanten Unsicherheiten, die sich aus der Identifizierung und Vollständigkeit der Confounder, fehlenden Daten zu Patientencharakteristika und deren Auswirkung auf die Bildung der ausgewerteten Patientenpopulationen und auf die Adjustierung der Confounder ergeben, ist der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab nicht geeignet.</p> <p>Insgesamt sind die verbleibenden Unsicherheiten derart gravierend, dass die vorgelegten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Davon unbenommen sind Ergebnisse zu nur einem patientenrelevanten Endpunkt nicht ausreichend.</p> <p>Zusammen genommen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet und lassen keinen adäquaten Vergleich von Amivantamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.</p> <p>Der G-BA gelangt zu dem Ergebnis, dass für Amivantamab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie die für eine weitere Chemotherapie infrage kommen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Amivantamab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

5.9 Stellungnahme: Geschäftsstelle nNGM /Uniklinik Köln

Datum	<< 10. Mai.2022 >>
Stellungnahme zu	<< Amivantamab/Rybrevant >>
Stellungnahme von	<< <i>Geschäftsstelle nNGM /Uniklinik Köln</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Erstellung der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Amivantamab wurden insbesondere die strukturierten Versorgungsdaten (Real-World Data, RWD) des Netzwerkes Genomische Medizin (NGM) Lungenkrebs herangezogen, um die geforderte Vergleichskohorte zu bilden. Das NGM ist ein intersektorales und interdisziplinäres Netzwerk zur Implementierung personalisierter Lungenkrebstherapie. Es ist in Köln seit 2010 aktiv, seit 2018 als nationales Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) auch bundesweit, mit Unterstützung durch die Deutsche Krebshilfe und die Krankenkassen. Im Netzwerk besteht eine Arbeitsteilung zwischen spezialisierten Zentren (nNGM-Zentren), in denen u. a. die molekulare NGS-basierte Diagnostik, die klinische Information zu den Befunden und die zentrale Evaluation durchgeführt werden, und regionalen Versorgern (Krankenhäuser, Praxen), in denen ein großer Teil der Patienten dann wohnortnah behandelt wird.</p> <p>Alle Versorgungsdaten werden über den gesamten Behandlungsverlauf der Patienten erhoben und in der zentralen NGM-Datenbank an der Uniklinik Köln komplettiert, kuratiert und gespeichert. Hierbei werden Daten sowohl direkt in die Zentrale nach Köln übermittelt als auch im Verlauf der Erkrankung nachgefordert, z. T. in Form von Arztbriefen. Diese werden dann von einem zentralen Datenmanagement-Team der NGM-Geschäftsstelle an der Uniklinik Köln, bestehend aus erfahrenen Dokumentaren und Ärzten, qualitätsgesichert, bewertet (Plausibilitäts- und Validitätsprüfung) und strukturiert nacherfasst. Bei Bedarf kann ein Monitoring der Quelldokumente erfolgen. Auch wurden die NGM-Datensätze im Laufe der Jahre entsprechend dem wissenschaftlichen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fortschritt adaptiert. So wird z. B. der ECOG-Status ab 2015/2016 abgefragt. Bei den Anfragen der RWD-Berichte über längere Zeiträume werden die Unterschiede in den jeweils abgefragten Parametern berücksichtigt.</p> <p>Hinsichtlich Ihrer Anmerkungen und Rückfragen im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Amivantamab ist festzuhalten, dass alle Arztbriefe von einem studien erfahrenen Facharzt für Onkologie gesichtet wurden. Die Beurteilung der möglichen Einschlusskriterien für die Erfassung bei nicht vorliegender Laborwertdokumentation vor Therapiebeginn erfolgte unter den folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Gab es in einem Laborstatus nach Beginn der Indextherapie keine Hinweise auf eine chronische Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz (normale Werte für Kreatinin, GFR, Bilirubin, AST/ALT), wurde gefolgert, dass damit auch zu Beginn der Therapie keine chronische Insuffizienz vorlag. Dass sich eine chronische Insuffizienz durch mindestens zwei Linien Chemotherapie bessert, ist nicht plausibel.- Zusätzlich wurden die Arztbriefe auf die Nennung von Begleiterkrankungen untersucht. Bei nach Einschätzung des erfahrenen Dokumentars qualitativ hochwertigen Arztbriefen verließen wir uns auf die Nicht-Nennung potentieller Ausschlusskriterien.- Weiterhin überprüften wir die dokumentierte Medikation auf Plausibilität, nicht nur bezüglich der Einschlusskriterien, sondern	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auch bezüglich der Wertigkeit der Begleitdiagnosen (z. B.: arterielle Hypertonie genannt als Nebenerkrankung, wenn der Patient Antihypertensiva einnimmt? Bei Antikoagulation: Hinweis auf thromboembolisches Ereignis?).</p> <ul style="list-style-type: none">- Falls vorhanden, entnehmen wir der körperlichen Untersuchung den Hinweis des Allgemeinzustandes und komplettierten dementsprechend.- Bei Patienten mit 100% der Solldosis der Indextherapie interpretierten wir, dass kein bekanntes Kriterium für eine Dosismodifikation vorlag. Für Docetaxel akzeptierten wir dies auch für die in der Praxis gängigen Dosierungen von 75 mg/m² alle drei Wochen bzw. 35mg/m² bei wöchentlicher Gabe. <p>Zusammenfassend möchten wir feststellen, dass die RWD Daten des NGM die Versorgungsrealität mit einem hohen Anspruch auf Vollständigkeit und Qualität abbilden. Eine wiederholte Überprüfung und Qualitätssicherung, basierend auf Ihren Rückfragen zur Nutzenbewertung, ergaben keinerlei Abweichungen in dem übermittelten Datensatz. Die vorgelegten statistischen Modellierungen ergaben zudem unter Nutzung verschiedener Berechnungsmethoden vor dem Hintergrund der publizierten Literatur plausible Daten zum Outcome der Kontrollkohorte. Aus unserer Sicht stellen die RWD des NGM daher eine valide Grundlage für die Modellierung von relevanten Vergleichskohorten zur Nutzenbewertungen von Medikamenten, deren Erprobung nicht im Rahmen einer Phase III klinischen Studie möglich ist. Auch die Zulassungsbehörden fordern zunehmend die Hinzunahme von RWD bei Bewertungen neuer Medikamente (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02474355).</p>	<p>Aus „<i>Selektion der Patientenpopulationen und Umgang mit fehlenden Daten</i>“</p> <p>In den Registern fehlen Daten zur Ausprägung von Patientencharakteristika, die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Selektion der Patientenpopulation in den Registerstudien verwendet und teilweise auch als relevante Confounder identifiziert wurden. Sofern Angaben zu diesen Kriterien in den Registern fehlen, nimmt der pharmazeutische Unternehmer Werte im Normbereich an und schließt diese Patientinnen und Patienten in seine Auswertungen ein. Eine Selektion der Patientenpopulationen auf Basis einer Annahme von Normwerten ist nicht adäquat, da weitgehend unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten in den Registerstudien die angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien rein auf Basis der Annahme von Normwerten erfüllen und daher in die vorgelegten Analysen eingeschlossen wurden. Zudem kann aufgrund fehlender Angaben nicht</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Kritik des IQWiG halten wir daher für sachlich nicht gerechtfertigt und wenig konstruktiv. Sie ist insbesondere nur schwer nachvollziehbar vor dem Hintergrund, dass die Qualität der RWD-Analysen des NGM kontinuierlich durch Publikationen zur Charakterisierung des klinischen Outcomes in molekular definierten Subgruppen in internationalen Fachjournals mit Peer-review durch internationale Gutachter und hohem Impact Faktor publiziert werden.^{1,2,3,4,5,6,7} Jüngste Beispiele sind eine neue therapierelevante Klassifikation für atypische <i>EGFR</i>-Mutationen und die Bewertung von Immuntherapien bei <i>HER2</i>-Mutationen, basierend auf einer Auswertung der nNGM-Datenbank.^{8,9}</p> <p>Wir würden uns hier für unsere Patienten, die oft verzweifelt auf einen schnelleren Zugang zu überlebenswichtigen Medikamenten hoffen, in einer Situation, in der Phase III Studien aus logistischen und ethischen Gründen oft nicht mehr durchführbar sind, eine konstruktivere und den aktuellen internationalen Entwicklungen in der personalisierten Krebstherapie gegenüber offenere Haltung des IQWiG wünschen.</p>	<p>beurteilt werden, inwieweit die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe entsprechend der Fachinformation und Leitlinien verabreicht wurden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Kron A, Scheffler M et al. Genetic Heterogeneity of MET-Aberrant NSCLC and Its Impact on the Outcome of Immunotherapy. *J Thorac Oncol.* 2021 Apr;16(4):572-582. doi: 10.1016/j.jtho.2020.11.017. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33309988.
2. Kron A, Alidousty C, Scheffler M et al. Impact of TP53 mutation status on systemic treatment outcome in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(10):2068-2075. doi: 10.1093/annonc/mdy333. PMID: 30165392; PMCID: PMC6225899.
3. Scheffler M et al. K-ras Mutation Subtypes in NSCLC and Associated Co-occurring Mutations in Other Oncogenic Pathways. *J Thorac Oncol.* 2019 Apr;14(4):606-616. doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.013. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30605727.
4. Scheffler M, Holzem A, Kron A et al. Co-occurrence of targetable mutations in Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring MAP2K1 mutations. *Lung Cancer.* 2020 Jun;144:40-48. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.04.020. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32361034.
5. Michels S et al. Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients. *J Thorac Oncol.* 2016 Jan;11(1):122-7. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.016. PMID: 26762747.
6. Scheffler M et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. *Oncotarget.* 2015 Apr 30;6(12):10577-85. doi: 10.18632/oncotarget.3387. PMID: 25868855; PMCID: PMC4496376.
7. Scheffler M et al. PIK3CA mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): genetic heterogeneity, prognostic impact and incidence of prior malignancies. *Oncotarget.* 2015 Jan 20;6(2):1315-26. doi: 10.18632/oncotarget.2834. PMID: 25473901; PMCID: PMC4359235.
8. Janning M et al.; National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM). Treatment outcome of atypical EGFR mutations in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM). *Ann Oncol.* 2022 Mar 6:S0923-7534(22)00361-1. doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.225. Epub ahead of print. PMID: 35263633.
9. Saalfeld FC et al.; National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM). Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Chemotherapy in NSCLC Harboring ERBB2 Mutations. *J Thorac Oncol.* 2021 Nov;16(11):1952-1958. doi: 10.1016/j.jtho.2021.06.025. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34245914.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Amivantamab

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 23. Mai 2022

von 11.59 Uhr bis 12.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Sindern
Frau Dr. Nematian-Semani
Frau Mielke
Frau Erdmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. v. (NOGGO):**

Herr Dr. Eberhardt

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Griesinger
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Frau Dr. Gütz

Angemeldete Teilnehmende für die **Geschäftsstelle nNGM Uniklinik Köln:**

Herr Prof. Dr. Wolf
Herr Dr. Scheffler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH:**

Herr Dr. Granold
Herr Dr. Petschulies

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

Frau Dr. Schüler
Herr Dr. Saure

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Potzner
Herr Bartsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Matheiwetz
Herr Prager

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

Frau Dr. Janke
Frau Dr. Kellersohn

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, Anhörungstag. Wir fahren fort mit der Anhörung zu Amivantamab, eine Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Janssen-Cilag und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. April dieses Jahres. Wir haben dazu eine Stellungnahme vom Hersteller bekommen, eine gemeinsame Stellungnahme von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, eine Stellungnahme des nationalen Netzwerkes Genomische Medizin Lungenkrebs vom Universitätsklinikum Köln und eine vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich Amgen, Boehringer, MSD, Roche und Takeda.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, auch wenn das lästig ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind zugeschaltet Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Nematian-Samani, Frau Mielke und Frau Erdmann, von den Klinikern Herr Dr. Eberhardt, Herr Professor Dr. Huber, Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Frau Dr. Gütz, vom nNGM Herr Professor Dr. Wolf und Herr Dr. Scheffler, von Takeda Herr Dr. Granold und Herr Dr. Petschulies, von Boehringer Frau Dr. Schüler und Herr Dr. Saure, von Amgen Frau Dr. Potzner und Herr Bartsch, von MSD Frau Dr. Matheiwetz und Herr Prager, von Roche Frau Dr. Janke und Frau Dr. Kellersohn sowie vom vfa Herr Bussilliat.

Dann gebe ich Ihnen, Herrn Dr. Sindern – ich vermute, Sie machen das –, das Wort zur Einführung. Bitte schön, Herr Dr. Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor ich zu den aus unserer Sicht wichtigsten Punkten komme, stelle ich uns kurz vor. Aus der Abteilung Marktzugang und zuständig für das Dossier sind Frau Nicole Erdmann und Frau Janka Mielke. Verantwortlich für die medizinischen Fragen ist Frau Dr. Mehregan Nematian-Samani. Mein Name ist Jörn Sindern; ich bin in der Abteilung Marktzugang verantwortlich für den Bereich der Nutzenbewertung.

Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC haben insgesamt keine gute Prognose. Dies gilt ganz besonders im Indikationsgebiet der Exon-20-Insertionsmutation nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Hier beträgt die Lebenserwartung in der zweiten Linie nur etwa ein Jahr. Gut wirksame Therapieoptionen stehen für die Patienten im Indikationsgebiet nicht zur Verfügung. Innerhalb des NSCLC handelt es sich dabei um weniger als 1 Prozent der Fälle. Die Insertionsmutation in der Exon-20-Region der Krebszellen dieser Patienten verhindert, dass die Patienten im gleichen Maß von dem therapeutischen Fortschritt profitieren, den die TKIs gebracht haben. Daher kann man von einer besonderen Therapiesituation sprechen.

Amivantamab kann trotz dieser Insertionsmutation an den EGFR-Rezeptor binden und somit zielgerichtet wirken. Die EMA begründet die Zulassung nach platinbasierter Therapie insbesondere mit der höheren Ansprechrate im Vergleich zu Chemo- oder Immuntherapien und der Dauer des Ansprechens. Während die verfügbaren Therapien zu Ansprechraten von 10 bis 20 Prozent führen, erzielt Amivantamab mindestens 35 Prozent. Amivantamab ist für diese Patienten mit Exon-20-Insertionsmutation die einzige zielgerichtete Therapie.

Wir haben im Dossier für die Nutzenbewertung vergleichende Analysen mit versorgungsnahen Daten vorgenommen, die aus unserer Sicht geeignet sind, um die Bilanz aus patientenrelevantem Nutzen und Sicherheit in der Nutzenbewertung beurteilen zu

können. Der Zusatznutzen beruht aus unserer Sicht auf einem Überlebensvorteil durch eine Behandlung mit Amivantamab im Vergleich zur zVT. In der Studie CHRYSALIS beträgt die mediane Überlebenszeit etwa 23 Monate und damit fast zwei Jahre. Bereits im naiven Vergleich zwischen der Studie CHRYSALIS und den versorgungsnahen Daten aus den Registern NGM und CRISP ergibt sich ein statistisch signifikantes Hazard Ratio im Gesamtüberleben von 0,36.

Die zentrale Frage aus unserer Sicht in der Anhörung heute ist, ob dem Unterschied ein Behandlungseffekt mit Amivantamab zugrunde liegt oder ob der Unterschied allein durch systematische Verzerrung erklärt werden kann. Für die Beantwortung dieser Frage ist entscheidend, ob die Confounder-Adjustierung, die wir erstellt und angewendet haben, eine hinreichende Kontrolle für Störgrößen erlaubt und damit zu einer relevanten Minimierung von Unsicherheit führt. Wir haben im Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt, warum aus unserer Sicht die von uns vorgelegte Confounder-Adjustierung für den Endpunkt Gesamtüberleben als robust und aussagekräftig eingeschätzt werden kann. Wir sind methodisch sehr sorgfältig vorgegangen. Die Datenqualität der Register NGM und CRISP ist insgesamt als sehr hoch einzustufen.

Zu unserem Vorgehen ist zu sagen, dass die Schritte zur Identifikation von potenziellen Störgrößen und der zwischen ihnen bestehenden Kausalzusammenhänge geeignet sind, um Confounder vollständig zu erfassen und die Kausalzusammenhänge zu validieren. So wurden insgesamt 17 relevante Confounder für den Endpunkt Gesamtüberleben mit den zwischen ihnen bestehenden Wechselwirkungen ermittelt. Innerhalb dieser 17 wurde das minimal ausreichende Adjustierungsset berechnet, das aus acht Variablen besteht. Diese Variablen gehen tatsächlich in das statistische Modell ein. Die Kontrolle dieser Variablen stellt auch die Kontrolle der 17 relevanten Confounder sicher.

Wir sind in der schriftlichen Stellungnahme auf viele Anmerkungen des IQWiG eingegangen, um insbesondere die Validität der von uns durchgeführten Confounder-Adjustierung zu begründen bzw. durch Sensitivitätsanalysen zu ergänzen. Dabei sind wir insbesondere auf die Kritik zu fehlenden Werten zu Confoundern eingegangen und hier speziell zu fehlenden Werten für Variablen, die im minimalen Adjustierungsset enthalten sind. In der Sensitivitätsanalyse im Vergleich zwischen Patienten mit fehlenden Werten und ohne fehlende Werte hat sich gezeigt, dass die Gruppe mit fehlenden Werten keine schlechtere Prognose hatte als die Patienten ohne fehlende Werte. Dieses Ergebnis hat sich ausnahmslos in allen Variablen gezeigt. Daher kann man sagen, dass der Einbezug der Patienten mit fehlenden Werten nur zu einer Verzerrung zuungunsten von Amivantamab führen kann, weshalb der Einbezug dieser Patienten für den Effektschätzer des Gesamtüberlebens als konservativ und sachgerecht zu erachten ist.

Aus unserer Sicht ist die Confounder-Adjustierung robust. Wir haben diese Punkte noch einmal so ausführlich dargestellt, um deutlich zu machen, dass wir methodisch sehr sorgfältig und transparent vorgegangen sind. Der Vorwurf, der uns in der Nutzenbewertung gemacht wurde, dass wir bewusst identifizierte Confounder ignoriert hätten, ist nicht zutreffend. Die von uns vorgenommene Confounder-Adjustierung führt daher zu einer relevanten Minimierung der Unsicherheit. Die versorgungsnahen Daten aus NGM und CRISP lieferten umfangreiche, detaillierte Informationen, die es dann erlaubt haben, die adjustierten Analysen zum Gesamtüberleben durchzuführen. Der Effekt im Gesamtüberleben ist deutlich. In den adjustierten Analysen liegt das Hazard Ratio in einem Bereich von 0,39 bis 0,43, berechnet mit Propensity Score Matching bzw. multivariabler Regression.

In der Stellungnahme haben wir unterstützend Auswertungen europäischer versorgungsnaher Daten eingereicht. Über alle Analysen zu verschiedenen Methoden, fehlenden Werten und Analysepopulationen hinweg wird konsistent der starke Vorteil im Gesamtüberleben unter Amivantamab bestätigt. Daher kann man davon ausgehen, dass der

Effekt im Gesamtüberleben durch Amivantamab und nicht durch systematische Verzerrung allein verursacht wird. Aus unserer Sicht kann damit in der Nutzenbewertung ein Zusatznutzen aufgrund eines Vorteils in der Mortalität abgeleitet werden.

Wie wir im Dossier und der schriftlichen Stellungnahme dargestellt haben, sind wir der Ansicht, dass auch der von uns zur Verträglichkeit durchgeführte Vergleich geeignet ist, um die Frage zu beantworten, ob insgesamt ein größerer Schaden durch Amivantamab im Vergleich zur zVT zu erwarten ist. Es ist nicht zu erkennen, dass mit Amivantamab ein nachteiliges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil im Vergleich zur zVT verbunden ist, wodurch der Zusatznutzen im Gesamtüberleben infrage gestellt werden müsste. In der schriftlichen Stellungnahme haben wir zudem einen quantitativen Vergleich zu unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, zwischen der Studie CHRYSALIS und den Patienten aus CRISP und NGM eingereicht, welcher keinen signifikanten Unterschied zwischen Amivantamab und der zVT zeigt.

In der Gesamtschau auf Zusatznutzen und potenziellen Schaden sehen wir einen Zusatznutzen durch ein längeres Gesamtüberleben, wobei ein Nachteil nicht zu erwarten ist. Die Confounder-Adjustierung erlaubt, zu sagen, dass der Effekt im Gesamtüberleben ein Therapieeffekt ist, der nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden kann. Daher lässt sich aus unserer Sicht ein Zusatznutzen in dieser Nutzenbewertung ableiten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sondern, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Laut dem zugelassenen Anwendungsgebiet ist Amivantamab „nach Versagen einer platinbasierten Therapie“ einzusetzen. Sie merken in Ihrer schriftlichen Stellungnahme an, dass die Zulassung nicht mehr vollständig dem aktuellen Versorgungsstandard der initialen Immunchemotherapie entspricht. Das hat auch Herr Sondern eben adressiert. Daraus leite ich zwei Fragen ab. Erstens. Welche Therapieoptionen werden standardmäßig für die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen in Abhängigkeit der Therapielinien eingesetzt? Was ist da der Versorgungsstand? Zweitens. Welchen Stellenwert hat die von der Zulassung umfasste Zielpopulation – „nach Versagen einer platinbasierten Therapie“ – in der klinischen Praxis heute? – Wer könnte uns dazu etwas sagen? – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wenn man die Onkopedia-Empfehlungen wörtlich nimmt, ist es so, dass es für die Exon-20-Insertion bisher keine zielgerichtete Therapie in der Erstlinie gibt. Insofern würde man diese Patienten formell behandeln wie wildtypische Patienten. Dadurch, dass eine Monotherapie, die prinzipiell bei einer PD-L1-Expression von über 50 Prozent möglich wäre, nach unser aller Meinung hier nicht ausreichend ist, würde der Standard eine Chemotherapie plus/minus eine Immuntherapie sein, weil der Stellenwert der Immuntherapie in der Erstlinientherapie für treibermutierte Patienten nicht ganz klar ist. Insofern würde ich aus meiner Sicht sagen: Kombination aus platinhaltiger Chemotherapie plus/minus Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie ist der Standard in der Erstlinientherapie der Exon-20-Insertionsmutation in der metastasierten Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Griesinger. – Weitere Anmerkungen dazu? – Herr Professor Wolf, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wolf (nNGM): Ich wollte auf den zweiten Teil Ihrer Frage antworten: Welche Rolle spielen die Exon-20-insertionsmutierten Patienten nach Versagen der Chemoimmuntherapie im klinischen Alltag? Das ist im Moment eines der unbefriedigsten Gebiete in der systemischen Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms: Patienten ohne klassische Treibermutationen im Versagen nach Chemoimmuntherapie. Denn die Therapieoptionen sind mehr als unbefriedigend. Docetaxel, das in den meisten Therapiestudien, den Phase-III-Zulassungsstudien, als Standard genommen wird, kann man kaum als wirksames Medikament bezeichnen. Das mediane Überleben ist deutlich unter

einem Jahr, die Ansprechraten sind um die 10 Prozent. Es sind weit über 10.000 Patienten, für die wir Phase-III-Studien vorliegen haben. Somit ist hier – auf Neudeutsch – ein Major Medical Need vorhanden. Vor allen Dingen die Patienten und auch wir greifen nach jedem Strohhalm, um eine bessere Option zu bekommen.

Herr Sindern hat das mit der Confounder-adjustierten Analyse mathematisch-technisch ganz toll erklärt. Für den Kliniker, der in der Statistik nicht immer so tief drin ist, muss ich sagen: Wir haben in den Registerdaten, zum Beispiel im nNGM, ein medianes Überleben von 23 Monaten und eine 38-prozentige Ansprechrate. Wir haben für die Docetaxel-Vergleichsgruppe Daten, die fast identisch sind mit dem Riesendatenpool von weit über 10.000 Patienten in Phase-III- und Phase-II-Studien mit Docetaxel. Ich möchte Herrn Sindern unterstützen, dass das sehr valide und sorgfältig erhobene Daten sind. Wahrscheinlich werden Sie nachher noch Fragen dazu haben. Das ist eine sehr große Effektstärke. Angesichts des Hazard Ratio von 0,4 beim medianen Überleben, was in der Onkologie in Therapiestudien immer noch nicht üblich ist, würde man sich schwer tun, einen Mehrwert abzustreiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wolf. – Frau Nematian-Samani von Janssen, bitte

Frau Dr. Nematian-Samani (Janssen): Vielen Dank. – Ich würde mich gerne zu den Vortherapien in der CHRYSALIS-Studie äußern. Die Mindestanforderung für den Einschluss in die CHRYSALIS-, aber auch für den Einschluss in die CRISP- und in die NGM-Kohorte war in der vorliegenden Nutzenbewertung der Erhalt der platinhaltigen Therapie in einer vorausgegangenen Linie. In allen drei Datenquellen sehen wir, dass platinhaltige Therapie in Kombination mit Immuntherapie angewendet worden ist. In der CHRYSALIS-Studie selbst ist in 44 Prozent der Fälle eine Immuntherapie angewendet worden, entweder in Kombination mit der Chemo oder als Monotherapie. Daher sehen wir hier die Reflexion der Versorgungsrealität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nematian-Samani. – Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich möchte auf das eingehen, was Herr Sindern am Anfang zu der Confounder-Analyse, zur Propensity-Score-Analyse eingeführt hat, die der Hersteller durchgeführt hat. Sie haben mit der Stellungnahme umfangreiche Daten nachgereicht. Wir haben das angeschaut und haben festgestellt, dass die unsere Probleme, die wir in der Dossierbewertung hatten, eigentlich nicht lösen, sondern teilweise eher bestätigen, was wir schon befürchtet hatten. Ich möchte auf drei Punkte eingehen.

Der erste ist die Vollständigkeit des Studienpools. Wir hatten bemängelt, dass der Studienpool potenziell unvollständig ist, einerseits, weil die Suchstrategie so angelegt war, dass verschiedene Studien gar nicht gefunden werden konnten, andererseits auch, dass nicht klar war, ob es nicht noch weitere Register in dem Anwendungsgebiet gibt. Das Problem, das wir haben, ist, dass wir jeweils vorhandene Datenkörper miteinander vergleichen. Da ist sehr wichtig, dass man auf Vollständigkeit Wert legt. Wir haben keine prospektive Datenerhebung. Deswegen besteht in diesen Fällen die Möglichkeit, dass das ergebnisgesteuert geschieht. Es ist ein ungelöstes Problem in der ganzen Situation.

Wichtig, um das Problem zu minimieren, ist, dass man ein Protokoll präspezifiziert und danach auswertet. Es gibt zwar ein Protokoll, auch einen Analyseplan, die, so muss man sagen, relativ knapp gehalten sind – jeweils acht Seiten –, die leider nicht datiert sind. Somit kann man nicht sagen, ob sie präspezifiziert sind oder nicht.

Sie haben im Dossier Analysen im Vergleich zum CRISP-Register und zum NGM-Register vorgelegt. Jetzt legen Sie in Ihrer Stellungnahme Auswertungen zu vier oder fünf weiteren Registern vor, die Sie in Ihrem Dossier nicht mit einem Wort erwähnt haben. Zum Beispiel findet der Vergleich zum Flatiron-Register – das hatten wir gesehen, es ist im EPAR schon

erwähnt worden – im Dossier keine Erwähnung. Das hat uns dazu verleitet, tatsächlich zu sagen, es ist potenziell unvollständig. Das ist eigentlich eine Bestätigung dessen.

Der zweite Punkt betrifft die Vollständigkeit der Daten. Wenn man solche Analysen machen und für Confounder adjustieren möchte, ist sehr wichtig, dass die Daten zu den Confoundern vollständig sind, und zwar möglichst für alle Patientinnen und Patienten. Das ist hier einfach nicht der Fall. Ein Beispiel – das ist ein Faktor, der bei Ihnen in jeglichem minimalen Analyseset enthalten ist – ist die Anämie. Da fehlen von 70 Prozent der Patientinnen und Patienten die Daten zur Anämie zur Baseline. Sie nehmen an, es wird schon passen, das wird schon der Referenzbereich sein; so geht das in die Analyse ein. Das ist sicherlich nicht sachgerecht. Das ist eine zu starke Annahme, als dass man eine solche Analyse valide durchführen könnte. Sie haben verschiedene Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die jeweils univariat sind. Das heißt, Sie greifen sich einen Confounder heraus und schauen, wenn man den für diesen Confounder vollständigen Datensatz nimmt, wie die Ergebnisse sind. Was man eigentlich bräuchte, wäre eine Analyse, in die die Patientinnen und Patienten eingehen, die für alle Confounder die Daten haben. Aber die gibt es gar nicht, weil so viele Daten zu einzelnen Confoundern fehlen, dass es einen solchen vollständigen Datensatz gar nicht gibt. Bei einzelnen Confoundern ist es teilweise so, dass nur sechs Patienten eingehen, wo man die Qualitätskriterien, Überlappungen, Balanciertheit gar nicht mehr richtig prüfen kann. Deswegen sind die Sensitivitätsanalysen nicht wirklich hilfreich.

Sie haben im Dossier gesagt, Sie wollen sich an 19-43 orientieren. Dann muss man als dritten Punkt anbringen: Wenn man das wirklich durchzieht und ernst nimmt, ist der Effekt einfach nicht groß genug. In 19-43 ist es so beschrieben, dass selbst bei sorgfältigster Analyse eine verschobene Hypothese von zwei vorliegen muss, und zwar bezogen auf das Konfidenzintervall des Effekts. Das trifft für keine von Ihren Analysen zu. Nicht eine einzige Analyse unterschreitet das KI von 0,5.

Man kann sich sicherlich fragen, ob es in einer solchen Situation, in der Sie sagen, der Effekt ist so groß, auch erwartbar so groß, nicht sinnvoller ist, eine kleine RCT durchzuführen, als zu versuchen, eine solche Analyse auf die Beine zu stellen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Vervölgyi. Das waren eine ganze Reihe von Punkten. – Dazu gibt es zwei Meldungen von klinischen Experten. Herr Griesinger, Sie haben sich zuerst gemeldet, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich wollte aus CRISP-Sicht einen Punkt klären, zur Sachaufklärung beitragen. CRISP ist ein prospektives Register. Es ist kein retrospektives Register. Wir haben einen SAP vorliegen. Die Anämie-Daten sind auch in CRISP; zumindest für die Erstlinie konnten sie nacherhoben werden. Sie sind in die Stellungnahme eingeflossen. – Dies nur zur Sachaufklärung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Professor Wolf.

Herr Prof. Dr. Wolf (nNGM): Zum ersten Argument von Herrn Vervölgyi, Vollständigkeit des Studienpools. Das bezieht sich offensichtlich auf die Kontrollen. Ich habe es schon erwähnt, deshalb nur ganz kurz: Ich glaube, dass die modellierte Kontrollkohorte zum Beispiel aus dem nNGM praktisch identische Daten liefert, mit einem Riesendatenpool für die Docetaxel-Monotherapie aus international publizierten Phase-III-Studien. Das spricht schon für sich und beantwortet diese Frage.

Zum Zweiten, Datenvollständigkeit. Das ist in jedem Real-World-Datenregister so und spiegelt nun einmal die klinische Realität. In der klinischen Realität außerhalb von Studien werden nicht exakt die gleichen Daten erhoben wie in klinischen Studien. Die Datenvollständigkeit und Plausibilität – das kann ich zumindest für das nNGM-Register sagen – wurden in jedem Einzelfall von einem Facharzt für Onkologie gecheckt, auf Plausibilität überprüft und gegebenenfalls noch einmal verifiziert, indem Kontakt mit dem

behandelnden Arzt aufgenommen wurde. Deswegen kann man diese zwei Argumente relativ leicht widerlegen.

Der dritte Punkt: mit der Phase III. Das ist das Dilemma. Hier würde ich Herrn Vervölgyi recht geben. Es wäre uns allen lieber, und es würde diese Diskussion entbehrlich machen. Natürlich ist es immer schöner; das ist der Goldstandard, in den wir Onkologen über Jahrzehnte hineinsozialisiert wurden. Aber es ist an der Zeit, zu sehen, dass das in Zeiten der personalisierten Therapie nicht mehr möglich ist. Ich würde keinen Patienten mehr finden, der in eine solche Studie geht. Wir haben gerade zwei große randomisierte Studien, die scheitern – bei einer bin ich selber LKP –, einfach weil es keine Patienten mehr gibt. Man muss ein bisschen fokussiert sagen: In solche Studien bekommt man nur noch sehr unwissende Patienten oder Patienten in Schwellenländern, die nicht die Möglichkeit haben, State of the Art behandelt zu werden. Ich würde dieses Argument als theoretisches Argument gelten lassen. Aber das ist einfach nicht mehr der Zeit angemessen. Es ist der Lernprozess, in dem wir uns zusammen, das IQWiG, der G-BA, die Onkologen und die Pharmaindustrie, befinden. Andere sind uns ein Stück voraus, bei der EMA oder in den USA. Wir sagen: Es ist zutiefst unethisch, Patienten wegen der reinen Lehre in solche Studien zu zwingen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wolf. – Frau Mielke vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Frau Mielke (Janssen): Ich würde gerne auf die ersten Punkte von Herrn Vervölgyi eingehen und würde, wenn das in Ordnung wäre, an meinen Kollegen Herrn Sindern übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Frau Mielke (Janssen): Ich fange an mit der Unvollständigkeit des Studienpools. Wir haben in der Stellungnahme beschrieben, dass wir mit anderen Filtern, wie das IQWiG angemerkt hat, keine weitere Evidenz identifizieren konnten. Es ist wichtig, zu sagen, dass es in dieser Indikation, die sehr selten ist, nicht viel Evidenz gibt. Es lag keine Evidenz vor, die wir in diesem Sinne hätten identifizieren können. Vielmehr gibt es Register, auf die wir zugegangen sind, um die Evidenz in Form von Registerstudien überhaupt erst generieren zu können. Das haben wir mit CRISP und NGM gemacht und, wie Sie wissen, im Dossier eingereicht. Es gab ein Protokoll in Form einer Synopse. Das wurde jeweils mit Vertragsabschluss der Kooperation mit CRISP und NGM gemacht. Das war also prospektiv.

Dann gehe ich gerne auf den nächsten Punkt ein. Es waren die weiteren Datenquellen, die wir mit der Stellungnahme nachgereicht haben. Die lagen uns zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor. Vor allem konnten wir dort nicht alle Ein- und Ausschlusskriterien so anwenden wie bei CRISP und NGM, weshalb wir sie als unterstützende Evidenz berichten. Man kann aber sagen: Die Effekte sind konsistent mit dem, was wir bei NGM und CRISP sehen.

Zum Punkt der Vollständigkeit der Daten zu Confoundern. Ja, wir haben fehlende Werte, aber deshalb haben wir dazu viele Analysen gemacht, wie Herr Vervölgyi schon gesagt hat, univariat, Variable für Variable. Wir haben gesehen, dass es konservativ ist, diese Patienten einzuschließen. Die Patienten mit unbekanntem Werten sind von der Prognose nicht schlechter als Patienten, von denen wir die Werte kennen. Eine Analyse, wo wir das für alle Werte gleichzeitig überprüft haben, war nicht möglich, weil, wie Professor Wolf schon gesagt hat, bei NGM, was über 80 Prozent unserer Patientenlinien sind, diese Plausibilitätsprüfung durchgeführt wurde. Zum Beispiel wurde auch die Komedikation betrachtet, um auszuschließen, ob etwa klinisch relevante Nebenerkrankungen wie eine Niereninsuffizienz oder eine Leberinsuffizienz vorlag. Deshalb gehen wir davon aus, dass man diese Daten heranziehen kann und die Confounder-Adjustierung sachgerecht durchgeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Mielke. – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Zu zwei Punkten würde ich gerne etwas sagen, zunächst zu der Frage RCT. Wir sind in der sehr frühen klinischen Entwicklungsphase. Es ist die erste Phase-I-Studie. Wenn man in dieser besonderen Therapiesituation ist und feststellt, dass die frühe Evidenz zu einem Vorteil führt, muss man sich die Frage stellen, ob die vorhandene Evidenz in der Bilanz ausreicht, sowohl auf der Zulassungsseite – das hatte ich gesagt – als auch in der Nutzenbewertung. Wir haben das für die Nutzenbewertung mit dem Vergleich zum Gesamtüberleben ausgearbeitet. Die frühen nicht vergleichenden Studien haben den Zweck, die Information zu liefern, die ich für die vergleichenden Studien brauche. Es ist nicht erwartbar oder auch nicht möglich, in dieser ganz frühen Phase eine vergleichende Studie zu haben. Deshalb haben wir jetzt die Situation: Wenn wir die Evidenz haben, dass indirekte Evidenz vorliegt, müssen wir uns fragen: Reicht es in der Bilanz aus? Dafür haben wir die Confounder-Adjustierung gemacht. Zu der Frage, ob der Effekt, den wir in den adjustierten Vergleichen sehen, ein hinreichender Beleg ist, um zu sagen: „Der Effekt kann nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden“, ist zu sagen, in allen Analysen über alle Vergleiche, die wir gemacht haben, auch mit den zusätzlich ausgewerteten europäischen Registern, insbesondere aber die Hauptanalysen, alle Sensitivitätsanalysen führen immer zu einem Wert im Hazard Ratio unter 0,5. Wenn man die Sensitivitätsanalysen dazunimmt, hat man immer ein Hazard Ratio im Gesamtüberleben von 0,32 bis 0,43.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sindern. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Herr Vervölgyi hat schon auf den Wert von RCTs hingewiesen. Herr Sindern hat auf die frühe Evidenz aus dieser Studie verwiesen. Es läuft eine RCT mit diesem Wirkstoff bei dieser Mutation. Da ist die Frage an Herrn Sindern, wann hier verwertbare Daten aus der RCT vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Ich glaube, meine Kollegin kann Ihnen da genauer antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nematian-Samani.

Frau Dr. Nematian-Samani (Janssen): Vielen Dank. – Sie sprechen auf die PAPILLON-Studie an, die Patienten in der Erstlinie mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen im fortgeschrittenen NSCLC untersucht. Diese Studie rekrutiert aktuell noch. Wir werden wahrscheinlich erst im Laufe des nächsten Jahres die ersten Zwischenergebnisse haben und rechnen frühestens Ende des kommenden Jahres mit der Zulassung. Das heißt, an dieser Stelle können wir noch nicht auf erste Daten aus der PAPILLON-Studie referieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet? – Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Die Tatsache, dass gerade eine RCT durchgeführt wird, zeigt, dass das Argument, das sei nicht möglich, widerlegt ist.

Ich wollte auf ein paar Punkte des pU in Bezug auf die anderen Register eingehen. Dass alle erst nach Dossiereinreichung vorgelegen haben, kann nicht stimmen, wenn schon im EPAR das Flatiron-Register genannt ist. Ganz stimmig ist Ihre Argumentation nicht.

Vielleicht kurz zu Herrn Wolf. Sie haben gesagt, es sei klinische Realität, dass Register andere Daten erheben als klinische Studien. Das ist genau richtig. Das ist auch ein weiteres Problem. Man vergleicht unterschiedliche Datenquellen miteinander. Wir haben auf der einen Seite eine kontrollierte Erhebung und Betreuung der Patientinnen und Patienten mit klar definierten Visiten etc. und auf der anderen Seite ein Register, das den Versorgungsalltag abbildet. Allein da muss man sich fragen, wie vergleichbar das ist. Wenn Daten fehlen, sind sie einfach nicht da. Man muss sehr starke Annahmen hineinstecken, um die irgendwie berücksichtigen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich bitte um Entschuldigung. Herr Eberhardt, ich habe Ihre Wortmeldung übersehen. Herr Eberhardt, bitte.

Herr Dr. Eberhardt (NOGGO): Ich möchte das, was Jürgen Wolf gesagt hat, von der klinischen Seite her maximal unterstützen, auch das, was Frank Griesinger gesagt hat. Ich bin Kliniker und kein Statistiker. Jürgen Wolf hat es klargemacht: Wir gehen von einer Second-Line-Situation aus, Docetaxel als Standardvergleich. Da sind wir Kliniker unglaublich frustriert. Das muss man einfach sagen. Bis zu der Entwicklung der Immuntherapie, die bei vielen Patienten schon in der First Line gegeben wurde, und der personalisierten Medizin ist für uns die Second-Line-Therapie im Grunde eine ganz schwierige klinische Situation gewesen. Was ich als Kliniker ein bisschen schade finde – das haben wir in unserer Stellungnahme mit Herrn Wörmann so ausgedrückt –, ist: Das ist ein Signal, das extrem deutlich ist. Ich will Herrn Vervölgyi gar nicht kritisieren, dass er bekrittelt, das sei statistisch grenzwertig. Dass diese Signale zufällig entstanden sind, glauben wir Kliniker nicht. Darauf haben Jürgen Wolf und Frank Griesinger hingewiesen. Das glaube ich auch nicht. Natürlich ist glauben nicht wissen. Aber wenn man so starke Signale für Patienten hat, die mit dem Rücken zur Wand stehen, ist das ein Argument, das in der Zweitlinie einzusetzen. Es wäre etwas anderes, wenn das in der Erstlinie wäre. Aber in der Zweitlinie sollte man solche starken Signale berücksichtigen. Ich glaube, wir haben das zusammen mit Herrn Wörmann in der Stellungnahme der DGHO ganz vernünftig gemacht, dass wir nur drei ESMO-Punkte von den möglichen gegeben haben, eine mittlere Situation. Das Signal ist meiner Ansicht nach doch sehr deutlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Eberhardt. – Herr Professor Wolf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wolf (nNGM): Herr Vervölgyi, nur eine Sache. Das RCT-Argument ist mit der PAPILLON-Studie nicht vom Tisch. Das ist eine Erstlinienstudie. In der Erstlinie hat schon die Standardtherapie eine ganz andere Wirksamkeit. Das lässt sich definitiv nicht auf die Zweitliniensituation mit der extrem unbefriedigenden Standardtherapiesituation übertragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Mein Argument geht in dieselbe Richtung. Es ist ganz explizit so: Wir haben in der Zweitliniensituation einen High Unmet Medical Need mit einer sehr kurzen Überlebenszeit. Was Herr Wolf eben unterstrichen hat, war: PAPILLON ist Erstlinientherapie. Das ist eine komplett andere Situation. Da gibt es durchaus eine Erstlinientherapie. Insofern kann man nur unterstützen, was vorhin schon gesagt wurde: Wir können uns keine randomisierte Studie mehr vorstellen, die durchführbar wäre. Ganz wichtig für uns – deswegen hat es übergeordnete Bedeutung; deshalb sind wir hier vielleicht auch mit einer Zahl von Experten, die die Zahl der Patienten kurzfristig zu übersteigen scheint –: Wir haben zum allerersten Mal die Situation, dass wir zwei unabhängig erhobene deutsche Registerdaten haben. Wir diskutieren seit über fünf Jahren, wie wir Register einbeziehen. Ja, das ist keine randomisierte Studie, aber es sind unabhängige und akademisch geführte Register, die hier durchgeführt worden sind. Ich kann nicht dafür argumentieren, dass sie ihren Standard in irgendeiner Weise ändern müssen, aber ich finde es außerordentlich schwierig, bei einem Hazard Ratio von 0,4 die Argumente zu verwerfen. Dann bleibt uns nichts mehr übrig, was wir an Registern in solchen Situationen vorweisen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Erdmann.

Frau Erdmann (Janssen): Vielen Dank. – Ich wollte kurz auf die Anmerkung von Herrn Vervölgyi eingehen, warum wir die Flatiron-Daten nicht berichtet haben. Meine Kollegin Frau Mielke hat schon darauf verwiesen, dass die deutschen Register eine wesentlich breitere

Detailtiefe an Informationen geliefert haben. Darüber hinaus ist im deutschen Versorgungskontext sichergestellt, dass die Anwendung der zVT entsprechend abgebildet ist.

Des Weiteren möchte ich darauf eingehen, dass die Vergleiche gegenüber Caterpillar und den europäischen Daten, die wir im Rahmen der Stellungnahme nachgeliefert haben, zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Somit konnten wir zu diesem Zeitpunkt die Daten schlichtweg nicht einreichen. Das haben wir mit der Stellungnahme nachgeliefert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Erdmann. – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Mein Thema hat sich erledigt. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Nematian-Samani.

Frau Dr. Nematian-Samani (Janssen): Mein Beitrag hat sich ebenfalls durch meine Vorredner erübrigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Rückfrage zu dem Studienprogramm des Wirkstoffes. Es laufen noch weitere Phase-III-Studien, MARIPOSA 1, MARIPOSA 2, heißt das, glaube ich. Das heißt, der Wirkstoff wirkt nicht spezifisch nur bei Patienten mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutation, sondern faktisch bei allen EGFR-Mutationen. Verstehe ich das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe, dass sich Herr Griesinger bewegt. Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Das ist eigentlich eine Frage an den pU. Aber ich kann sie gerne beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie können das zunächst machen. Dann kann Ihnen Herr Sindern beipflichten.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Im Gegensatz zu den oralen Medikamenten, die an die Tyrosinkinase-Bindungsstelle binden, ist es ein bispezifischer Antikörper, der sowohl EGF-Rezeptor bindet als auch MET. Insofern hat er nicht nur bei Exon-20 eine Wirksamkeit. Da war der höchste Unmet Medical Need. Somit ist hier das Studienprogramm zunächst losgegangen. Er hat aber auch eine Wirkungsweise bei EGF-Rezeptor-mutierten Patienten mit den Common mutations. Es gibt ein Studienprogramm, das genau diese Patientenpopulation targetet. Der Vorteil der bispezifischen Antikörper ist, dass eine häufige Resistenzentwicklung auch eine MET-Alteration betrifft. Die wird durch die Bispezifität des Antikörpers adressiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Huber, wollten Sie das unterstützen?

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Ich wollte genau das Gleiche sagen wie Herr Griesinger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bispezifische Antikörper sind, ist das, was in den nächsten Jahren auf Sie zukommen wird. Wir sind didaktisch so vorgegangen, dass wir mit einer kleinen Entität anfangen, damit Sie auf diese Entität langsam vorbereitet werden. Es wird in nächster Zeit eine Fülle von über 20 Indikationen geben, weil es die Chance gibt, dass mehr als ein Effekt auf die Tumorzelle ausgeübt wird. Insofern ist das eine der kommenden großen Medikamentenklassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nematian-Samani, bitte.

Frau Dr. Nematian-Samani (Janssen): Vielen Dank. – Herr Professor Griesinger hat es genau dargestellt. Ergänzend zu der Frage von Herrn Jantschak möchte ich die MARIPOSA 1 und 2 kurz erläutern. MARIPOSA 1 bildet Patienten mit Common EGFR Mutation, also L858-

Mutationen sowie der Exon-19-Deletion, in der First Line ab. MARIPOSA 2 bildet die Patienten nach frustraner Osimertinib-Therapie in der Second Line ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Hat noch jemand Fragen? – Herr Dr. Köhler.

Herr Dr. Köhler: Wenn wir bei einer neuen Substanzklasse von Chancen sprechen, wie sieht es bei ZNS-Metastasen aus? Kann man dazu schon etwas sagen? Hier haben wir einen großen Bedarf an neuen Chancen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Köhler. – Frau Nematian-Samani, bitte.

Frau Dr. Nematian-Samani (Janssen): Vielen Dank. – Herr Köhler, Sie stellen eine sehr relevante Frage. Bei Amivantamab ist aufgrund der molekularen Größe von 148 kDa von einer ZNS-Penetration nicht auszugehen. Nichtsdestotrotz ist es Gegenstand aktueller Forschung. Zur diesjährigen European Lung Cancer Conference ist ein spannendes Poster vorgestellt worden, bei dem Patienten, die im Rahmen des Progresses intrazerebrale Metastasen entwickelt haben, auch simultan mit stereotaktischer Hirnbestrahlung behandelt worden sind und hierunter die Simultantherapie mit Amivantamab gut vertragen haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Köhler, ist das okay?

(Herr Dr. Köhler: Ja, es gibt vielleicht Hoffnung, danke!)

Von dem Poster habe ich noch nichts gehört. Sie sagen, das ist aktuell präsentiert worden?

Frau Dr. Nematian-Samani (Janssen): Ja, von Trigo et al. auf der diesjährigen ELCC.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Herr Eberhardt, Sie haben etwas in den Chat geschrieben. Vielleicht verbalisieren Sie es für das Protokoll.

Herr Dr. Eberhardt (NOGGO): Ich habe nur darauf hingewiesen, was zu Wirksamkeit und MET und EGFR und bispezifischen Antikörpern gesagt worden ist, was Herr Wörmann auch gesagt hat: Es ist der Versuch einer frühen prophylaktischen Verhinderung einer Resistenzentwicklung. Das ist die Mechanistik, die dahintersteckt, die interessant ist und für uns extrem wichtig wird. Denn wir sehen Resistenzen. Eine solche frühzeitige Kombination ist wie eine Kombinationschemotherapie. Das ist der Gedanke dahinter. Ob sich das in der Praxis bei den unterschiedlichen Targets bewahrheitet, muss man sehen. Aber ich denke, wir haben da Hinweise.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Bitte schön, Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Vielen Dank. – Ich wollte ein generelles Statement zu den Registern machen. Es ist schon ausgeführt worden, dass wir in kleinen Entitäten immer mehr Schwierigkeiten haben, prospektiv randomisierte Studien durchzuführen. Insofern werden die Register eine immer größere Wichtigkeit haben, letztendlich gegebenenfalls synthetische Kohorten zu bilden. Das CRISP ist vom IQWiG interviewt worden. Hier konnten relativ hohe Qualitätsstandards nachgewiesen werden. Wir haben nur sieben Patienten eingebracht; von daher habe ich mich zurückgehalten. Aber generell gilt schon, dass die Qualität auch der prospektiven Datenerhebung für solche Vergleiche ganz essenziell ist. Wir hoffen, dass das insgesamt von allen Beteiligten und Stakeholdern dann auch für die Zukunft in dieser Situation gesehen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Griesinger. – Weitere Anmerkungen, Fragen? – Keine. Dann würde ich Herrn Dr. Sindern das Wort erteilen. Herr Sindern, bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Vielen Dank. – Ich glaube, in der Anhörung ist deutlich geworden, was hier mit besonderer Therapiesituation gemeint ist. Der hohe medizinische

Bedarf ist ersichtlich geworden, aber auch die Limitation der therapeutischen Optionen, die bestehen. Wir haben einen Nicht-RCT-Vergleich vorgelegt. Auf der einen Seite – ich glaube, auch das ist anschaulich geworden – haben wir qualitativ sehr gute Registerdaten, unabhängige deutsche Versorgungsdaten, auf der anderen Seite die ganz frühe Studie aus dem Entwicklungsprogramm von Amivantamab.

Die vorgenommene Confounder-Adjustierung spielt eine große Rolle. Ich denke, wir können sagen, dass Unsicherheit relevant minimiert wird, um dann zu sagen: Der Effekt, den wir im adjustierten Hazard Ratio sehen, ist so groß, dass man sagen kann: Es ist ein Therapieeffekt, der nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden kann. Über alle Analysen, die wir gemacht haben, sieht man konsistent, dass dieser Wert unter 0,5 liegt. Daran sehen wir die Absicherung dafür. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Sindern! Ganz herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt oder Fragen beantwortet haben! An die Adresse der Kliniker – Herr Wörmann hat es so schön formuliert –: Die Anzahl der anwesenden Kliniker übersteigt die Zahl der im Augenblick behandelten Patienten. Die entscheidende Frage ist: Wie gehen wir am Ende des Tages mit diesen beiden klinischen deutschen Registern, die einen relativ hohen Standard haben, um? Daraus abgeleitet ergibt sich alles Weitere. Diese spannende Frage werden wir zu diskutieren haben. Wir werden das, was hier gesagt worden ist, selbstverständlich diskutieren, in unsere Entscheidung einbeziehen.

Ich beende damit diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 12:50 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2020-B-316 Amivantamab

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

Amivantamab

[zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach einer platinbasierten 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“

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

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

- Brigatinib (ALK-positives NSCLC): Beschluss vom 15.10.2020
- Lorlatinib (ALK-positives NSCLC, nach Vorbehandlung): Beschluss vom 22.11.2019
- Brigatinib (ALK-positives NSCLC, nach Crizotinib): Beschluss vom 04.07.2019
- Durvalumab (lokal fortgeschritten, nach Radiochemotherapie): Beschluss vom 04.04.2019
- Atezolizumab (NSCLC): Beschluss vom 16.03.2018
- Alectinib (ALK-positives NSCLC, nach Crizotinib): Beschluss vom 19.10.2017
- Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19.10.2017
- Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19.10.2017
- Ceritinib (ALK-positives NSCLC, nach Crizotinib): Beschluss vom 16.03.2017
- Crizotinib (ROS1-positives NSCLC): Beschluss vom 16.03.2017
- Pembrolizumab (NSCLC, nach Chemotherapie): Beschluss vom 02.02.2017
- Crizotinib (ALK-positives NSCLC): Beschluss vom 15.12.2016
- Afatinib (NSCLC, plattenepitheliale Histologie): Beschluss vom 20.10.2016
- Nivolumab (NSCLC, nicht-plattenepitheliale Histologie): Beschluss vom 20.10.2016
- Osimertinib (NSCLC mit EGFR-Mutation): Beschlüsse vom 15.09.2016, 19.10.2017
- Ramucirumab (NSCLC): Beschluss vom 01.09.2016

	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab (NSCLC): Beschluss vom 04.02.2016 • Afatinib (NSCLC mit EGFR-Mutation): Beschluss vom 05.11.2015 • Nintedanib (NSCLC): Beschluss vom 18.06.2015 <p>Richtlinien: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Amivantamab N.N. N.N.	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> Amivantamab als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie.
Chemotherapien:	
Carboplatin L01XA02 generisch	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
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	Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01 Riboposid®	Kombinationstherapie folgender Malignome: <ul style="list-style-type: none"> • Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %), [...]
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Paclitaxel L01CD01 generisch	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.
Pemetrexed L01BA04 generisch	[...] 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. Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin L01CA03 Eldesine®	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Proteinkinase-Inhibitoren:	
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; • erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (siehe Abschnitt 5.1).
Alectinib L01XE36 Alecensa®	Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Brigatinib L01XE43 Alunbrig®	Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.
Ceritinib L01XE28 Zykadia®	Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.
Crizotinib L01XE16 Xalkori®	XALKORI als Monotherapie wird angewendet bei: <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC) • Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®	Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Entrectinib L01XE56 Rozlytrek®	Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet, <ul style="list-style-type: none"> – bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und – die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben – für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.
Erlotinib L01XE03 Tarceva®	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)</u> 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

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
	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.
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).
Lorlatinib L01XE44 Lorviqua®	Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach: <ul style="list-style-type: none"> • Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder • Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.
Nintedanib L01XE31 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 L01XE35 Tagrisso®	TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.
Trametinib L01XE25 Mekinist®	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Antikörper:	
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq®	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</u> Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.
Durvalumab L01XC28 Imfinzi®	IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 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.
Ramucirumab L01XC21 Cyramza®	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</u> 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: 2020-B-316 (Amivantamab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. Oktober 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	7
3.2 Cochrane Reviews	22
3.3 Systematische Reviews.....	28
3.4 Leitlinien.....	122
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	152
Referenzen	154
Anhang	162

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
CTX	Cytotoxic Chemotherapy
DAHTA	DAHTA Datenbank
DCR	Disease Control Rate
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
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma oncogene Mutation
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
NSQ	Non-Squamous
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall Survival
PAX	Paclitaxel
PC	paclitaxel and carboplatin
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
VTE	Venous Thromboembolism
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference.
WT	Wild Type

1 Indikation

Indikation für die Synopse: Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *NSCLC* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.07.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1977 Quellen. 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 Quellen 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. Basierend darauf, wurden insgesamt 96 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2020 [19].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brigatinib (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naive Patienten) vom 15. Oktober 2020.

Anwendungsgebiet

Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom mit Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

- Crizotinib oder
- Alectinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Crizotinib: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ohne Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

- Crizotinib oder
- Alectinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Crizotinib: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2020 [17].

Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin) vom 02. April 2020.

Anwendungsgebiet

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit

EGFR Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nichtplatteneithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALKpositiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
Oder
 - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
Oder
 - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

- b) Erwachsene mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit nichtplatteneithelialer Histologie; und einem Tumor Proportion Score [TPS] von < 50 % (PD-L1-Expression); Erstlinientherapie; oder einem EGFR-mutierten oder ALKpositiven NSCLC unabhängig vom Tumor Proportion Score [TPS] nach Vorbehandlung mit einer entsprechenden zielgerichteten Therapie
- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [26].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 – Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, T790M-EGFR-Mutation)

Anwendungsgebiet

TAGRISO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

1) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:

- eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie)

oder gegebenenfalls

- Best-Supportive-Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.

b) für Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt:

- Best-Supportive-Care

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

- Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
oder
- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)
- Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist: Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

1) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2020 [16].

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 26. Juni 2020.

III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß § 30 Abs. 1 a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) -Kombinationstherapie

b) Behandlungsziel: palliativ

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

- Cisplatin
- Docetaxel
- Etoposid
- Gemcitabin
- Ifosfamid
- Mitomycin
- Paclitaxel
- Pemetrexed
- Vindesin
- Vinorelbin
- Afatinib
- Alectinib -
- Erlotinib -
- Gefitinib -
- Osimertinib -
- Ceritinib -
- Crizotinib -
- Nintedanib -
- Atezolizumab -
- Bevacizumab -
- Necitumumab -
- Nivolumab -
- Ramucirumab -
- Pembrolizumab

d) Spezielle Patientengruppe: Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin in Frage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

- Monotherapie

G-BA, 2015 [24].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. November 2015 – Afatinib

Anwendungsgebiet

GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Docetaxel oder Pemetrexed

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [22].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. April 2019 – Durvalumab.

Anwendungsgebiet

IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1 % der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [20].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 – Ramucirumab.

Anwendungsgebiet

„Ramucirumab (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.“

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Docetaxel oder Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

oder

- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [29].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 – Atezolizumab.

Anwendungsgebiet

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist:

- Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab oder Pembrolizumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie, Pembrolizumab: nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %))

Atezolizumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

(...) für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab oder Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

(...) für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab und Pembrolizumab nach vorheriger Chemotherapie nicht angezeigt ist:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [33].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 – Trametinib.

Anwendungsgebiet

Trametinib (Mekinist®) in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.

2) Patienten mit Vorbehandlung:

a) Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:

– Docetaxel oder Pemetrexed

b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:

– Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best Supportive Care: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [32].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Dabrafenib (BRAF-V600 Mutation).

Anwendungsgebiet

„Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.“

2) Patienten mit Vorbehandlung:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist:

– Docetaxel oder Pemetrexed

b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist:

– Best-Supportive-Care

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best Supportive Care: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [21].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Februar 2017 - Pembrolizumab

Anwendungsgebiet

„KEYTRUDA ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALKpositiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

- Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-SupportiveCare: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [35].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 – Nivolumab.

Anwendungsgebiet

„OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.“

[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Behandlung von Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Über den Zusatznutzen von Nivolumab bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie informiert der Beschluss zu Nivolumab vom 4. Februar 2016.]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Docetaxel oder Pemetrexed

oder

- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

oder

- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden)

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib angezeigt ist:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-SupportiveCare: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [23].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Februar 2016 – Nivolumab.

Anwendungsgebiet

OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist: Docetaxel
- 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist: Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

- 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-SupportiveCare: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [34].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Afatinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithel-histologie).

Anwendungsgebiet

Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit PlattenepithelHistologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist: Docetaxel
- b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit PlattenepithelHistologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist: Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit PlattenepithelHistologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist:
 - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit PlattenepithelHistologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [30].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Juni 2015 – Nintedanib.

Anwendungsgebiet

Nintedanib (Vargatef®) wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed
oder
- Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)
oder
- Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2017 [27].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv).

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25.08.2016):

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)

2) vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Vergleichstherapie:

- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:
Docetaxel oder Pemetrexed
- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:
Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive- Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [36].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. November 2019 - Lorlatinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, vorbehandelte Patienten)

Anwendungsgebiet

Lorviqua als Monotherapie, wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach: Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien

b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:

- Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste ALK-TKI-Therapie oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [31].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 – Alectinib.

Anwendungsgebiet

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [28].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 / 19. Oktober 2017 – Ceritinib

Anwendungsgebiet

Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a.) Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt.

- Docetaxel oder Pemetrexed

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

b.) Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [25].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 – Crizotinib.

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.10.2012):

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Docetaxel oder Pemetrexed zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [18].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brigatinib vom 4. Juli 2019.

Anwendungsgebiet

Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ceritinib oder Alectinib

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Vasconcellos VF et al., 2020 [77].

Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of carboplatin-based chemotherapy compared with cisplatin-based chemotherapy, both in combination with a third-generation drug, in people with advanced NSCLC.

To compare the QoL of people with advanced NSCLC receiving chemotherapy with cisplatin and carboplatin combined with a third-generation drug.

Methodik

Population:

- People with pathologically confirmed NSCLC, with metastatic disease, or pleural or pericardial effusion (stage IIIB or IV)

Intervention/Komparator:

- Cisplatin plus gemcitabine versus carboplatin plus gemcitabine
- Cisplatin plus docetaxel versus carboplatin plus docetaxel
- Cisplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus paclitaxel
- Cisplatin plus vinorelbine versus carboplatin plus vinorelbine
- Cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus irinotecan

Endpunkte:

- Overall survival, Health-related quality of life (HRQoL), One-year survival rate, Objective response rate, Drug toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Januar 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

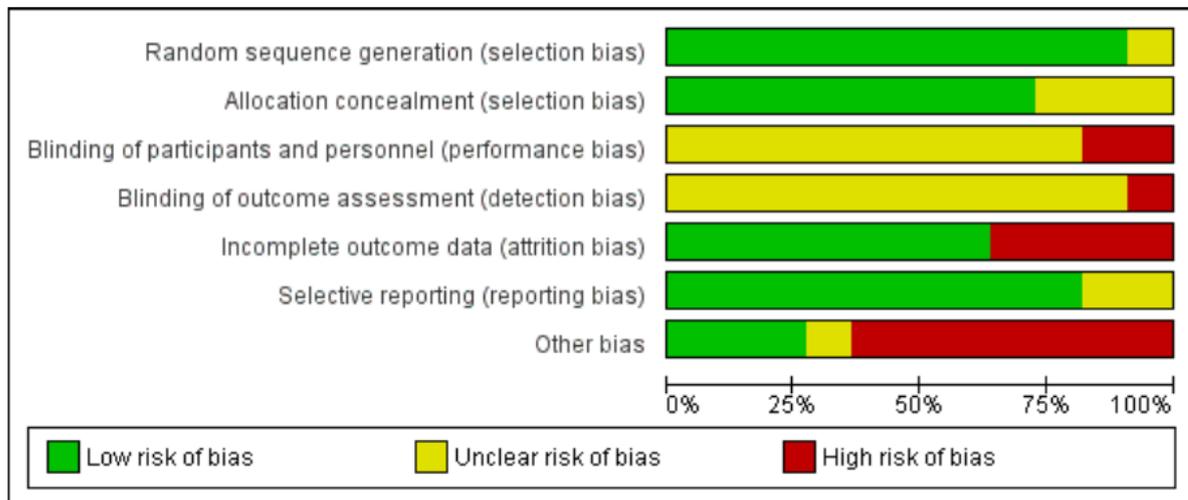
- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- one additional RCT, for a total of 11 included RCTs (5088 participants, 4046 for metaanalysis)

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- No difference in overall survival (hazard ratio (HR) 0.99, 95% confidence interval (CI) 0.82 to 1.20; 10 RCTs; 2515 participants; high-quality evidence); one-year survival rate (risk ratio (RR) 0.98, 95% CI 0.89 to 1.08; I² = 17%; 4004 participants; all 11 RCTs; high-quality evidence); or response rate (RR 0.89, 95% CI 0.79 to 1.00; I² = 12%; all 11 RCTs; 4020 participants; high-quality evidence).
- A subgroup analysis comparing carboplatin with different doses of cisplatin found an overall survival benefit in favour of carboplatin-based regimens when compared to cisplatin at lower doses (40 to 80 mg/m²) (HR 1.15, 95% CI 1.03 to 1.28; 6 RCTs; 2508 participants), although there was no overall survival benefit when carboplatin-based chemotherapy was compared to cisplatin at higher doses (80 to 100 mg/ m²) (HR 0.93, 95% CI 0.83 to 1.04; I² = 0%; 4 RCTs; 1823 participants).
- Carboplatin caused more thrombocytopenia (RR 2.46, 95% CI 1.49 to 4.04; I² = 68%; 10 RCTs; 3670 participants) and was associated with more neurotoxicity (RR 1.42, 95% CI 0.91 to 2.23; I² = 0%, 5 RCTs; 1489 participants), although we believe this last finding is probably related to a confounding factor (higher dose of paclitaxel in the carboplatin-containing treatment arm of a large study included in the analysis).
- There was no statistically significant difference in renal toxicity (RR 0.52, 95% CI 0.19 to 1.45; I² = 3%; 3 RCTs; 1272 participants); alopecia (RR 1.11, 95% CI 0.73 to 1.68; I² = 0%; 2 RCTs; 300 participants); anaemia (RR 1.37, 95% CI 0.79 to 2.38; I² = 77%; 10 RCTs; 3857 participants); and neutropenia (RR 1.18, 95% CI 0.85 to 1.63; I² = 94%; 10 RCTs; 3857 participants) between cisplatin-based chemotherapy and carboplatin-based chemotherapy regimens.
- Two RCTs performed a health-related quality of life analysis; however, as they used different methods of measurement we were unable to perform a meta-analysis. One RCT reported comparative health-related quality of life data between cisplatin and carboplatin-containing arms but found no significant differences in global indices of quality of life, including global health status or functional scales.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Advanced NSCL patients treated with carboplatin or cisplatin doublet with third-generation chemotherapy drugs showed equivalent overall survival, one-year survival, and response rate. Regarding adverse events, carboplatin caused more thrombocytopenia, and cisplatin caused more nausea/vomiting. Therefore, in this palliative therapeutic intent, the choice of the platin compound should take into account the expected toxicity profile, patient's comorbidities and preferences.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population; keine Subgruppenanalysen zu Therapielinie oder Stadium

Sim, EHA et al., 2018 [73].

Gefitinib for advanced non-small cell lung cancer.

Fragestellung

To determine the effectiveness and safety of gefitinib as first-line, second-line or maintenance treatment for advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- Eligible trials included adult participants aged 18 years or older of either sex with histologically or cytologically confirmed NSCLC (stage IIIB/IV) not curable with surgery

Intervention:

- Any dosage of gefitinib as first or second-line therapy or maintenance therapy

Komparator:

- placebo or best supportive care, chemotherapeutic agents, gefitinib combined with a chemotherapy regimen, Gefitinib at any dose in combination with chemotherapeutic agents versus the same chemotherapy agents alone, Gefitinib at any dose in combination with chemotherapeutic agents versus a different combination of chemotherapeutic agents

Endpunkte:

- OS, PFS, Toxicity, Ansprechen, QoL

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE and Embase from inception to 17 February 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

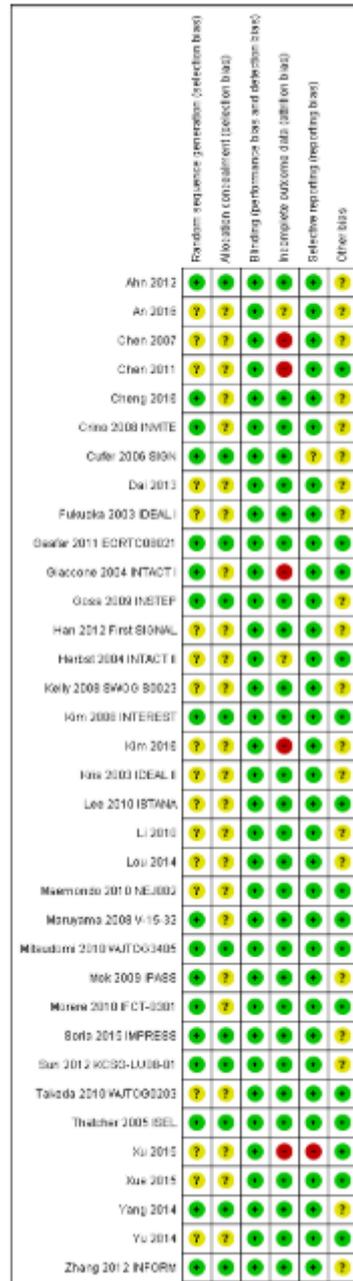
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 35 eligible randomised controlled trials (RCTs), which examined 12,089 patients

Qualität der Studien:

Figure 2. 'Risk of bias' summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.



Studienergebnisse:

- Gefitinib did not statistically improve overall survival when compared with placebo or chemotherapy in either first- or second-line settings.
 - Second-line gefitinib prolonged time to treatment failure (TTF) (hazard ratio (HR) 0.82, 95% confidence interval (CI) 0.75 to 0.90, P < 0.0001) when compared with placebo.
 - Maintenance gefitinib improved progression-free survival (HR 0.70, 95% CI 0.53 to 0.91, P = 0.007) after first-line therapy.

- Studies in patients of Asian ethnicity or that conducted subgroup analyses:
 - Second-line gefitinib prolonged overall survival over placebo (HR 0.66, 95% CI 0.48 to 0.91, P = 0.01). In the first-line setting, progression-free survival was improved with gefitinib over chemotherapy alone (HR 0.65, 95% CI 0.43 to 0.98, P = 0.04, moderate quality of evidence). Gefitinib given in combination with a chemotherapy regimen improved progression-free survival versus either gefitinib alone or chemotherapy alone (HR 0.69, 95% CI 0.49 to 0.96, P = 0.03; HR 0.69, 95% CI 0.62 to 0.77, P < 0.00001, respectively). In the second-line setting, progression-free survival was superior in patients given gefitinib over placebo or chemotherapy (HR 0.69, 95% CI 0.52 to 0.91, P = 0.009; HR 0.71, 95% CI 0.57 to 0.88, P = 0.002; moderate quality of evidence, respectively). Combining gefitinib with chemotherapy in the second-line setting was superior to gefitinib alone (HR 0.65, 95% CI 0.43 to 0.97, P = 0.04). As maintenance therapy, gefitinib improved progression-free survival when compared with placebo (HR 0.42, 95% CI 0.33 to 0.54, P < 0.00001).
- Patients with EGFR mutation-positive tumours:
 - Studies in patients with EGFR mutation-positive tumours showed an improvement in progression-free survival in favour of gefitinib over first-line and second-line chemotherapy (HR 0.47, 95% CI 0.36 to 0.61, P < 0.00001; HR 0.24, 95% CI 0.12 to 0.47, P < 0.0001, respectively). Gefitinib as maintenance therapy following chemotherapy improved overall and progression-free survival (HR 0.39, 95% CI 0.15 to 0.98, P = 0.05; HR 0.17, 95% CI 0.07 to 0.41, P < 0.0001, respectively) in one phase III study when compared to placebo. Toxicities from gefitinib included skin rash, diarrhoea and liver transaminase derangements. Toxicities from chemotherapy included anaemia, neutropenia and neurotoxicity. In terms of quality of life, gefitinib improved Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) (standardised mean difference (SMD) 10.50, 95% CI 9.55 to 11.45, P < 0.000001), lung cancer subscale (SMD 3.63, 95% CI 3.08 to 4.19, P < 0.00001) and Trial Outcome Index (SMD 9.87, 95% CI 1.26 to 18.48, P < 0.00001) scores when compared with chemotherapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review shows that gefitinib, when compared with standard first- or second-line chemotherapy or maintenance therapy, probably has a beneficial effect on progression-free survival and quality of life in selected patient populations, particularly those with tumours bearing sensitising EGFR mutations.

Patients with EGFR mutations lived longer when given maintenance gefitinib than those given placebo.

One study conducted subgroup analysis and showed that gefitinib improved overall survival over placebo in the second-line setting in patients of Asian ethnicity. All other studies did not detect any benefit on overall survival. The data analysed in this review were very heterogenous. We were limited in the amount of data that could be pooled, largely due to variations in study design. The risk of bias in most studies was moderate, with some studies not adequately addressing potential selection, attrition and reporting bias. This heterogeneity may have an impact on the applicability of the results.

Combining gefitinib with chemotherapy appears to be superior in improving progression-free survival to either gefitinib or chemotherapy alone, however further data and phase III studies in these settings are required.

Gefitinib has a favourable toxicity profile when compared with current chemotherapy regimens. Although there is no improvement in overall survival, gefitinib compares favourably with cytotoxic chemotherapy in patients with EGFR mutations with a prolongation of progression-free survival and a lesser side effect profile.

3.3 Systematische Reviews

Zhou K et al., 2020 [94].

Efficacy and safety of erlotinib combined with bevacizumab in the treatment of non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To determine the efficacy and safety of erlotinib and bevacizumab for NSCLC, we conducted a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials.

Methodik

Population:

- patients aged 18 years or older; histologically or cytologically confirmed NSCLC

Intervention/Komparator:

- Erlotinib vs erlotinib combined with bevacizumab, or bevacizumab vs erlotinib combined with bevacizumab

Endpunkte:

- OS, PFS, or ORR, and incidence of adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane databases On June 2, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 included studies involved 1960 participants

Charakteristika der Population:

Table 1

Summary of studies included in the final meta-analysis.

Author	Year	Group	Number	Male/ Female	Race (White/ Asian or Pacific Island/Other)	Smoking history (Never/previous/ current)	ECOGPS (0/1/2)	Histology (large- cell carcinoma/ squamous/other)	Clinical stage (IIIB/IV/Other)	Region	Line of treatment
Herbst et al ^[26]	2007	B+E	39	17/22	29/3/7	NR	19/20/0	0/32/0/7	NR	USA	Second
		B+chemo	40	23/17	34/2/4	NR	19/21/0	9/30/0/1	NR		
Herbst et al ^[21]	2011	B+E	319	171/148	264/23/32	34/237/48	129/166/23	23/242/11/43/38	NR	USA	Second
		E+placebo	317	170/147	257/18/42	33/212/72	121/176/20	25/235/14/40	NR		
Ciuleanu et al ^[25]	2013	B+E	63	37/26	NR	21/20/11	28/35/0	NR	NR	Romania	First
		B+gem	61	36/25	NR	23/14/24	20/41/0	NR	NR		
Johnson et al ^[22]	2013	B+E	370	193/177	293/43/34	61/180/129	180/190/0	30/301/11/28	32/317/21	USA	Second
		B+placebo	373	196/177	290/45/38	66/178/129	173/198/1	26/309/6/32	37/310/25		
Seto et al ^[23]	2014	B+E	75	30/45	NR	42/9/24	43/32/0	0/74/1/0	1/60/14	Japan	First
		E	77	26/51	NR	45/6/26	41/36/0	1/76/0/0	0/62/15		
Saito et al ^[24]	2019	B+E	112	41/71	NR	65/6/41	64/48/0	1/110/0/1	8/82/22	Japan	First
		E	112	39/73	NR	64/7/41	68/42/2	0/112/0/0	8/84/20		

B = bevacizumab; chemo = chemotherapy; E = erlotinib; gem = gemcitabine; NR = not reported.

Table 2

Number of patients with different epidermal growth factor receptor mutation status.

Study	Year	Grouping	EGFR mutation status				EGFR FISH status		EGFR IHC status	
			Mutant	Wild type	Exon 19 deletion	Exon21 Leu858Arg mutation	Positive	Negative	Positive	Negative
Herbst et al	2007	B+E	1	8						
		B or E	0	13						
Herbst et al	2011	B+E	12	173			33	69	135	49
		B or E	18	152			43	59	119	42
Ciuleanu et al	2013	B+E	2	19			12	7	15	4
		B or E	0	11			6	5	5	5
Seto et al	2014	B+E			40	35				
		B or E			40	37				
Saito et al	2019	B+E			28	24				
		B or E			32	33				

B=bevacizumab; E=erlotinib; EGFR=epidermal growth factor receptor; FISH=fluorescent in situ hybridization; IHC=immunohistochemistry.

Qualität der Studien:

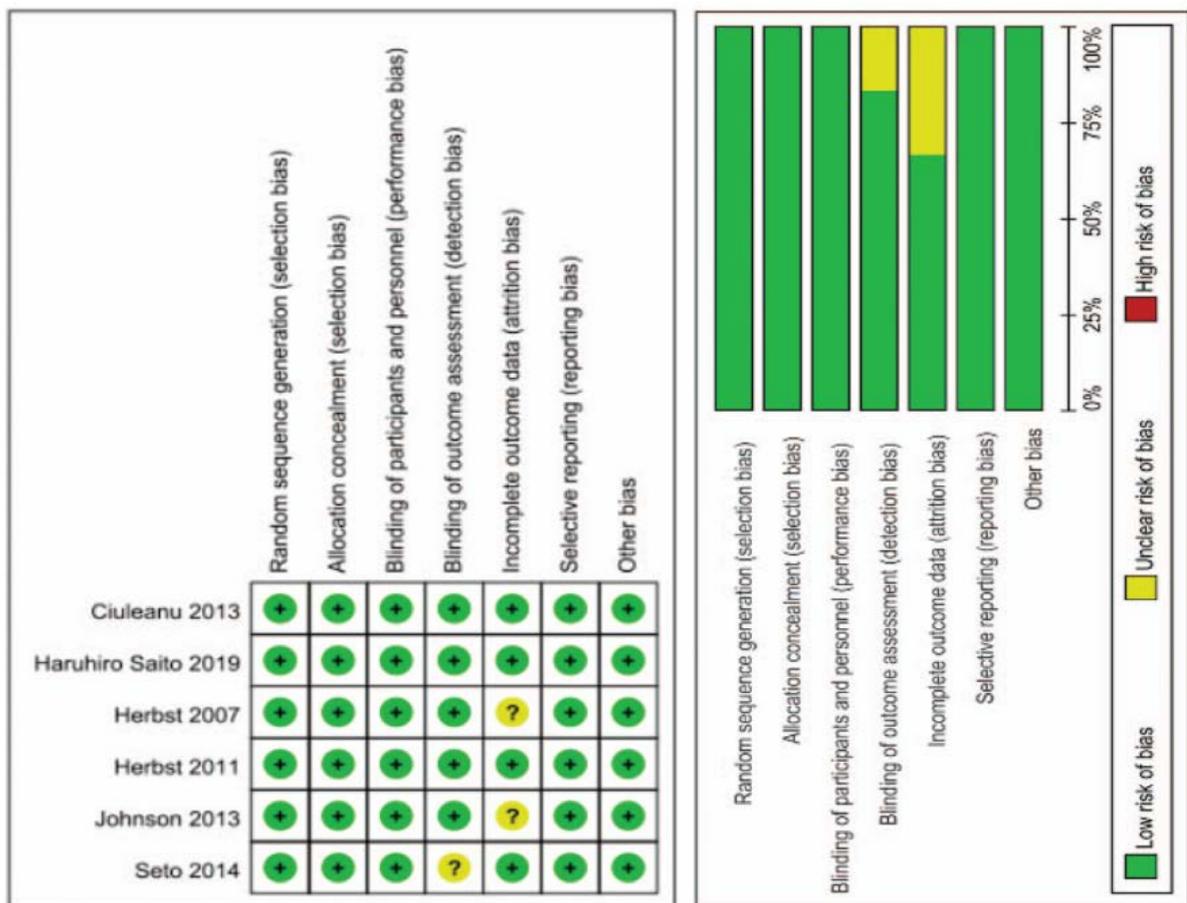


Figure 2. Methodological quality of studies included in meta-analysis.

Studienergebnisse:

- Compared with erlotinib or bevacizumab alone, the combined treatment did not significantly prolong OS (95% confidence interval [CI]=0.84–1.11; P=.62) or increase the ORR (95% CI=0.91–1.20; P=.52), but significantly improved PFS (95% CI=0.58– 0.73; P<.001).
- This improvement was especially notable in patients with the following characteristics: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status score of 0 or 1, female, no

smoking history, adenocarcinoma, and EGFR Exon19 deletion or Exon21 Leu858Arg mutation.

- Combination therapy significantly increased incidence of grade 1–2 hypertension (20.3% vs 6.3%, 95% CI 1.73–5.88; $P < .01$) and severe diarrhea (10% vs 3.2%, 95% CI 1.36–6.60; $P = .01$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Combining erlotinib and bevacizumab did not improve OS and ORR of patients with NSCLC but did prolong PFS. Subgroup analysis confirmed that combination therapy prolonged PFS without causing severe incurable complications in female patients, as well as those with ECOG-PS0 or ECOG-PS1, no smoking history, adenocarcinoma, and an EGFR Exon19 deletion or Exon21 Leu858Arg mutation. Therefore, we particularly recommend combination therapy for these patients. Our findings can help resolve existing controversies surrounding the benefits of erlotinib+bevacizumab therapy, thus further improving and personalizing patient selection for this treatment.

Elliott J et al., 2020 [10].

ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to assess the relative effects of individual anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- Treatment-naïve or experienced participants with phase III or IV ALK-positive and/or ROS1-positive NSCLC

Intervention:

- ALK inhibitors (e.g, crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib, ensartinib, and entrectinib)

Komparator:

- Placebo, chemotherapy, radiotherapy, another ALK inhibitor, or the same ALK inhibitor at a different dose

Endpunkte:

- treatment-related death, overall survival, progression-free survival, and SAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL, and grey literature (July 23, 2019)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's ROB tool



Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs

Charakteristika der Population:

Table 1. Study characteristics of included randomized controlled trials.

Author, yr, page (study name; NCT no.) (companion publications)	Population	Groups (no. randomized)	Duration of treatment, median (IQR), months	Cross-over between treatment groups allowed?	Reported outcomes of interest to this review	Funding source
Chemotherapy-controlled						
Wu 2018, p. 1549 (PROFILE 1029; NCT01639001)[28, 30]	18–70 years, ALK-positive NSCLC, with ECOG score of 0–2, with no prior systemic treatment	Crizotinib 250 mg BID (104) Chemotherapy (103)	NR	Not reported	TR death; OS; PFS (independent review)*;	Pharma
Shaw 2013, p. 2385 (PROFILE 1007; NCT00932893)[16, 31] (Blackhall 2014)[32]	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, with ECOG score of 0–2, with progressive disease after one prior platinum-based chemotherapy regimen	Crizotinib, 250 mg BID (173) Chemotherapy (174)	NR	Not during study period; participants from the chemotherapy arm could enroll in NCT00932451	TR death; OS; PFS (independent radiologic review)*	Pharma
Solomon 2014, p. 2167[25] (PROFILE 1014; NCT01154140) (Thorne-Nuzzo 2017,[33] Solomon 2016[34], Solomon 2018 [35])	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, with ECOG score of 0–2, with no prior systemic treatment	Crizotinib 250 mg BID (172) Chemotherapy (171)	10.9 (range 0.4 to 34.3) 4.1 (range 0.7 to 6.2)	Yes; participants in the chemotherapy arm with disease progression could cross to the crizotinib arm provided safety criteria were met	TR death; OS; PFS (independent review)*	Pharma
Zhao 2015, p. 616[18]	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, Karnofsky performance status (KPS) score ≥ 70, following first- or second-line chemotherapy	Crizotinib, 250 mg BID (14) Chemotherapy (14)	NR	Not reported	TR death; SAEs	Non-pharma
Novello 2018, p. 1409 (ALUR; NCT02604342) [26]	ALK-positive NSCLC, with ECOG score of 0–2; two prior lines of systemic therapy including one line of chemotherapy and one of crizotinib	Alectinib 600 mg BID (72) Chemotherapy (35)	20.1 wk (range 0.4–62.1) 6.0 wk (range 1.9–47.1)	Yes; cross-over from chemotherapy to alectinib was permitted following progression	OS; PFS (investigator-assessed)*	Pharma
Soria 2017, p. 917[24, 36] (ASCEND-4; NCT01828099)	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, ECOG score of 0–2, previously untreated	Ceritinib 750 mg QD (189) Chemotherapy (187)	66.4 (30.8 to 83.7) 29.9 (13.0 to 62.3)	Yes, participants in the chemotherapy arm could crossover to ceritinib after disease progression	TR death; OS; PFS (independent review)*; SAEs	Pharma
Shaw 2017, p. 874 (ASCEND-5; NCT01828112)[23, 37] (Kiura 2018[38])	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, with WHO performance status of 0–2, one or two previous chemotherapy regimens and previous crizotinib for at least 21 d	Ceritinib 750 mg QD (115) Chemotherapy (116)	30.3 (13.3 to 54.1) 6.3 (6.0 to 15.1)	Yes, participants in the chemotherapy arm could cross over to the ceritinib group after disease progression	TR death; OS; PFS (independent review)*	Pharma
Head-to-head comparisons of ALK inhibitors						
Zhou 2019, p. 437 (ALEZIA; NCT02838420)[29]	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, ECOG score of 0–2, life expectancy of >12wk, no prior systemic therapy	Crizotinib 250 mg BID (62) Alectinib 600 mg BID (125)	12.6 14.7	No	TR death; OS; PFS (investigator assessed)*; SAEs	Pharma
Camidge 2018, p. 1 (ALTA-1L; NCT02737501)[25]	≥ 18 yr, ALK-positive locally advanced or metastatic NSCLC, with at least one measurable lesion, and no prior ALK-targeted therapy	Crizotinib 250 mg BID (138) Brigatinib 180 mg QD (137)	7.4 (range 0.1 to 19.2) 9.2 (range 0.1 to 18.4)	Yes; patients in the crizotinib group could cross over to brigatinib after disease progression	TR death; OS; PFS (independent review)*	Pharma
Peters 2017, p. 829 (ALEX; NCT02075840)[5, 39] (Camidge 2019[40]; Gadgeel 2018[41])	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, with ECOG score of 0–2, with no prior systemic treatment	Crizotinib 250 mg BID (151) Alectinib 600 mg BID (152)	17.6 (0.3 to 27.0) 18.6 (0.5 to 29.0)	No	TR death; OS; PFS (investigator assessed)*	Pharma

Hida 2017, p. 29[21] (J-ALEX; JAPICcti-132316)	≥ 20 yr, ALK-positive NSCLC, with ECOG score of 0–2, ALK-inhibitor naïve, chemotherapy-naïve or had received 1 regimen of chemotherapy	Crizotinib 250 mg BID (104) Alectinib 300 mg BID (103)	NR	Not during study period; Treatment crossover after study withdrawal was allowed in both groups	TR death; PFS (independent review)*	Pharma
Hida 2016, p. 1642 (JP28927; JapicCTI-132186)[19] (Nishio 2018[42])	≥ 20 yr, ALK-positive NSCLC, with ECOG score of 0–1; prior treatment, including other ALK inhibitors, was allowed	Cross-over (300 mg BID total for all groups; 35 participants): Alectinib 20/40 mg capsules Alectinib 150 mg capsules Extension: Alectinib 300 mg BID (150 mg capsules)	13.1 (range 11.1 to 15.0)	Yes by design during cross-over phase	TR death	Pharma
Kim 2017 (ALTA, NCT02094573)[22, 43] (Kawata 2019[44])	≥ 18 yr, ALK-positive NSCLC, with ECOG performance status of 0–2, disease progression while receiving crizotinib	Brigatinib 90 mg QD (109) Brigatinib 180 mg QD (110)	NR	Yes, participants in the 90 mg/d group could cross to the 180 mg/d group after disease progression	PFS (independent review), SAEs	Pharma

BID = twice daily, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, NSCLC = non-small cell lung cancer, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, QD = once daily, RCT = randomized controlled trial, SAE = serious adverse event, TR = treatment-related, WHO = World Health Organization.

*Primary outcome.

Table 2. Participants characteristics of included randomized controlled trials.

Author, yr, page (study name; NCT no.)	Group	Age, yr, median (range) [†]	Male, %	Current smoking, %	Never smoked, %	Brain or CNS metastases, %	ECOG0, %	ECOG 1, %	ECOG2, %	Adenocarcinoma, %
Treatment naïve										
Zhou 2019[29] (ALESIA; NCT02838420)	Crizotinib	49 (IQR 41–59)	55	5	73	37	98**		2	97
	Alectinib	51 (IQR 43–59)	51	3	67	35	97**		3	94
Wu 2018[28] (PROFILE 1029; NCT01639001)	Chemotherapy	50 (23–69)	42	9	70	31	96**		4	98
	Crizotinib	48 (24–67)	48	7	75	20	96**		4	96
Camidge 2018[25] (ALTA-1L; NCT02737501)	Crizotinib	60 (29–89)	41	5	54	30	96**		4	99
	Brigatinib	58 (27–86)	50	3	61	29	96**		4	92
Soria 2017, p. 917 (ASCEND-4; NCT01828099)	Chemotherapy	54.0 (22–80)	39	8	65	33	37 [‡]	56 [‡]	6 [‡]	98
	Ceritinib	55.0 (22–81)	46	8	57	31	37	57	7	95
Peters 2017[5] (ALEX; NCT02075840)	Crizotinib	54.0 (18–91)	42	3	65	38	93**		7	94
	Alectinib	58.0 (25–88)	45	8	61	42	93**		7	90
Solomon 2014[17] (PROFILE 1014; NCT01154140)	Chemotherapy	54 (19–78)	37	3	65	27	95**		5	94
	Crizotinib	52 (22–76)	40	6	62	26	94**		6	94
Treatment experienced										
Novello 2018[26] (ALUR; NCT02604342)	Chemotherapy	59 (37–80)	49	6	46	74	31	54	14	100
	Alectinib	55.5 (21, 82)	57	3	49	65	40	51	8	100
Hida 2017[21] (J-ALEX; JAPICcti-132316)	Crizotinib	59.5 (25–84)	39	3	59	28	46	52	2	99
	Alectinib	61.0 (27–85)	40	2	54	14	52	46	2	97
Kim 2017[22] (ALTA; NCT02094573)	BRI 90 QD	50.5 (18–82)	45	NR	63	71	30	63	6	96
	BRI 180 QD	56.5 (20–81)	42	NR	57	67	41	51	8	98
Shaw 2017[23] (ASCEND-5; NCT01828112)	Chemotherapy	54.0 (47.0–64.0) [‡]	47	1	53	59	44 [‡]	52 [‡]	4 [‡]	97
	Ceritinib	54.0 (44.0–63.0) [‡]	41	3	62	57	49	43	8	97
Hida 2016[19] (JP28927; JapicCTI-132186)	Alectinib (cross-over)	45.0 (21–78)	46	3	60	NR	43	57	NR	100
Zhao 2015[18]	Chemotherapy	58.1 (13.2) [‡]	64	NR	NR	NR	NR	NR	NR	29
	Crizotinib	55.3 (12.7) [‡]	57	NR	NR	NR	NR	NR	NR	43
Shaw 2013[16] (PROFILE 1007; NCT00932893)	Chemotherapy	49 (24–85)	45	5	64	34	37	55	8	94
	Crizotinib	51 (22–81)	43	3	62	35	42	49	9	95

BRI = brigatinib, CNS = central nervous system, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, IQR = interquartile range, NR = not reported, QD = once daily, SD = standard deviation.

[†]Unless otherwise stated.

[‡]WHO performance score.

[‡]Mean (SD).

[‡]Median (IQR).

**ECOG0 or ECOG1.

Qualität der Studien:

- Most RCTs were at low ROB for randomization (62%) and allocation concealment (54%), although 38% and 46% of studies did not report details of randomization and allocation concealment, respectively. Performance and detection bias were of concern for all RCTs because of the open-label design. All RCTs that reported progression-free survival employed an independent review committee to ascertain disease progression; however, the primary outcome in three RCTs was based on unblinded assessment of progression-free survival by trial investigators. The ROB owing to selective reporting was unclear for 23% of RCTs, primarily owing to a lack of available protocol or registration record; two RCTs (15%) were at high ROB owing to differences between the protocol and published manuscript. Other concerns included the potential for participant cross-over between study groups with unclear reporting of outcome data by group allocation.

Studienergebnisse:

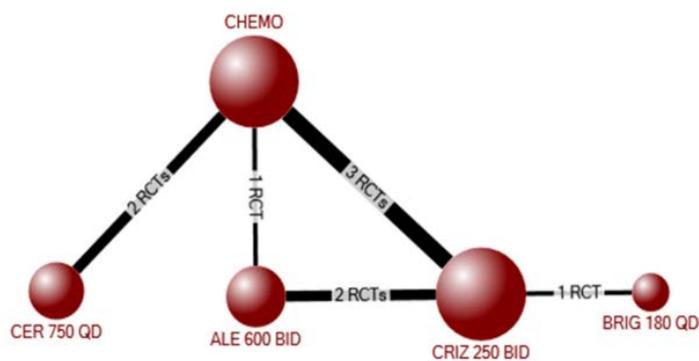


Fig 2. Evidence network for the network meta-analysis of overall survival among all participants (treatment experienced and naïve).

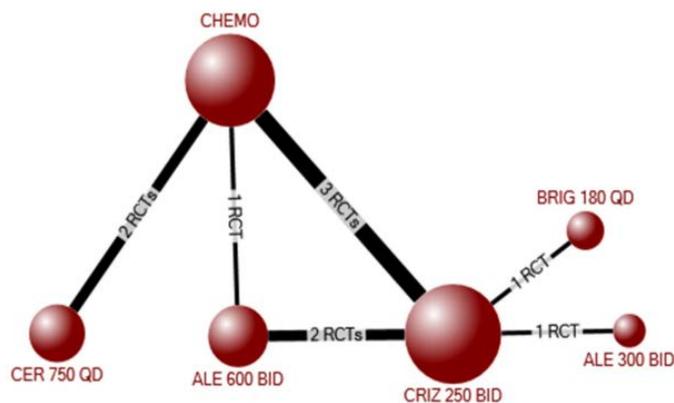


Fig 3. Evidence network for the network meta-analysis of progression-free survival among all participants (treatment experienced and naïve).

- Treatment-related deaths were rare, with 10 deaths attributed to crizotinib (risk difference v. chemotherapy: 0.49, 95% credible interval [CrI] -0.16 to 1.46; odds ratio 2.58 (0.76–11.37)).
- All ALK inhibitors improved PSF relative to chemotherapy (hazard ratio [95% CrI]: crizotinib 0.46 [0.39–0.54]; ceritinib 0.52 [0.42–0.64]; alectinib 300 BID 0.16 [0.08–0.33]; alectinib 600 BID 0.23 [0.17–0.30]; brigatinib 0.23 [0.15–0.35]), while alectinib and brigatinib improved PFS over crizotinib and ceritinib (alectinib v. crizotinib 0.34 [0.17–0.70]; alectinib v. ceritinib 0.30 [0.14–0.64]; brigatinib v. crizotinib 0.49 [0.33–0.73]; brigatinib v. ceritinib 0.43 [0.27–0.70]).
- OS was improved with alectinib compared with chemotherapy (HR 0.57 [95% CrI 0.39–0.83]) and crizotinib (0.68 [0.48–0.96]).

- Use of crizotinib (odds ratio 2.08 [95% CrI 1.56–2.79]) and alectinib (1.60 [1.00–2.58]) but not ceritinib (1.25 [0.90– 1.74]), increased the risk of serious adverse events compared with chemotherapy.
- Results were generally consistent among treatment-experienced or naïve participants.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Treatment-related deaths were infrequent among ALK-positive NSCLC. Among patients with ALK-positive NSCLC, progression-free survival was improved by crizotinib, ceritinib, alectinib, and brigatinib compared with chemotherapy, while alectinib and brigatinib were significantly better than crizotinib and ceritinib. Overall survival was improved only by alectinib; however, the findings are likely confounded by crossover between treatment groups and should be interpreted with caution. Few studies have enrolled participants with ROS1 mutations, and additional research is need in this area.

Xu Z et al., 2019 [82].

Nivolumab provides improved effectiveness and safety compared with docetaxel as a second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

goal of identifying a better second-line therapeutic regimen for patients with advanced NSCLC, we conducted a meta-analysis to compare the anti-tumor efficacy and adverse effects (AEs) between nivolumab and docetaxel.

Methodik

Population:

- patients with stage III/IV NSCLC

Intervention:

- nivolumab

Komparator:

- docetaxel

Endpunkte:

- OS, PFS, objective response rate (ORR), complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), progressive disease (PD), disease control rate (DCR), and AEs.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Ovid MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, ScienceDirect, Ovid MEDLINE, and Google Scholar from their inception to 5 June 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- six studies (949 patients)
- our were RCTs (studies 11 and 12 were the two-year and three-year outcomes of studies 9 and 10), and two were retrospective studies.

Charakteristika der Population:

-

Qualität der Studien:

- According to the Cochrane Risk of Bias Tool, all the included studies were of high quality

Studienergebnisse:

- Nivolumab showed better efficacy in terms of the PFS (hazard ratios [HR]: 0.70, P = 0.03), OS (HR: 0.70, P < 0.00001), objective response rate (ORR) (risk ratios [RR]: 1.73, P = 0.0008), total AEs (RR: 0.77, P = 0.006), and grade 3-5 AEs (RR: 0.18, P < 0.00001) than docetaxel.
- The subgroup analysis suggested that the anti-tumor efficacy of nivolumab was superior for squamous NSCLC than for nonsquamous NSCLC in terms of both PFS and OS, and no changes in these endpoints were found among the groups with different ECOG statuses, histological features, and study designs. The anti-tumor efficacy of nivolumab for NSCLC in terms of both PFS and OS was positively correlated with the level of PD-L1 expression.
- In the nivolumab treatment arm, the 10 most-reported AEs were fatigue (15.7%), nausea (10.8%), decreased appetite (10.3%), asthenia (9.8%), diarrhea (7.5%), rash (7.5%), arthralgia (5.4%), vomiting (4.4%), constipation (3.5%), and pyrexia (3.3%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results suggested that nivolumab is a better choice than docetaxel-based chemotherapy for advanced NSCLC due to its improved anti-tumor efficacy (PFS, OS, and ORR) and decreased toxicity. The anti-tumor efficacy of nivolumab for NSCLC in terms of both PFS and OS showed a positive correlation with the level of PD-L1 expression. However, due to the inherent limitations of the study, more largescale and high-quality RCTs are needed to support this conclusion. Moreover, the use of a drug combination for lung cancer is also a promising research direction and deserves attention.

Li YX et al., 2019 [53].

A meta-analysis of the comparing of the first-generation and next-generation TKIs in the treatment of NSCLC.

Fragestellung

to address this question, and identify the most efficacious drug, by assessing the efficacy and safety of first generation EGFR TKIs and next generation EGFR-TKIs in patients with EGFR-mutant NSCLC.

Methodik

Population:

- NSCLC patients harboring activating mutations in EGFR

Intervention/Komparator:

- Comparing second/third -generation EGFR-TKIs and first -generation EGFR-TKIs

Endpunkte:

- survival, tumor response, toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Embase databases were searched to identify studies. Two investigators independently performed the literature search up to September 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs including 3 clinical trials

Charakteristika der Population:

Study	Year	Clinical Trials	Treatment regimen		Patients number		Age(years)	
			Study arm	Comparative arm	Study arm	Comparative arm	Study arm	Comparative arm
J.-C. Soria	2017	FLAURA	osimertinib	gefitinib/erlotinib	279	277	64	64
Keunchil Park	2016	LUX-Lung 7	afatinib	gefitinib	160	159	63	63
L. Paz-Ares	2017	LUX-Lung 7	afatinib	gefitinib	146	151	/	/
Yi-Long Wu	2017	ARCHER 1050	dacomitinib	gefitinib	227	225	62	61
Tony S. Mok	2018	ARCHER 1050	dacomitinib	gefitinib	227	225	62	61

Qualität der Studien:

- All included studies in this study were based on moderate to high quality evidence.

Studienergebnisse:

- Pooling the PFS data from three trials showed that next-generation EGFR-TKIs did prolong the PFS compared with the first-generation EGFR-TKIs
- While, subgroup analyses with EGFR mutations, there are also significant differences with exon 19 deletion (OR = 0.56, 95%CI = 0.41–0.77, P = 0.0003) and exon 21 (L858R) mutation (OR = 0.60, 95%CI = 0.49–0.75, P < 0.00001)
- Pooled data showed that the next-generation EGFR-TKIs had significantly better OS rate than first-generation group, with the pooled OR being 0.76 (95 % CI 0.65–0.90, P = 0.001)
- The pooling ORR data achieved advantage in the next-generation EGFR-TKIs agents (OR = 1.27, 95%CI = 1.01–1.61, P = 0.04)
- Pooling the SAE data show that there is no statistical difference between the two groups

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, our meta-analysis indicates that next-generation EGFR-TKIs are superior to the first-generation EGFR-TKIs with respect to survival and objective response in the treatment of NSCLC patients with EGFR activating mutations and the efficacy benefits are found both in exon 19 deletion and exon 21 (L858R) mutation when comparing the next-generation EGFR-TKIs over first-generation EGFR-TKIs. We believe that these results provide additional evidence to help to inform decision-making when choosing the standard treatment option for patients with EGFR mutation-positive NSCLC.

Kommentare zum Review

- Linie unklar

Lv WW et al., 2019 [59].

Safety of combining vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis.

Fragestellung

to definite the incidence and the risk of grade ≥ 3 adverse events (AEs), serious and fatal AEs (SAEs and FAEs), with VEGFR-TKIs in advanced/metastatic NSCLC patients was performed.

Methodik

Population:

- advanced/metastatic NSCLC

Intervention/Komparator:

- either chemotherapy alone or in combination with VEGFR-TKIs

Endpunkte:

- incidence and relative risk of FAEs, included grade ≥ 3 AEs and SAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- published up to December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 RCTs of VEGFR-TKIs plus chemotherapy, involving 8461 advanced NSCLC patients

Charakteristika der Population:

Characteristics of included randomized controlled trials.

First author, year (ref)	Study design	Treatment line	Treatment arms	Number for analysis	Median age, y	Median PFS, mo	Median OS, mo
Heymach et al, 2007 ^[18]	Phase II	Second line	Vandetanib 100 mg+ docetaxel	42	61 (30–76)	4.7	13.1
			Vandetanib 300 mg+ docetaxel	44	60 (29–82)	4.2	7.9
Heymach et al, 2008 ^[19]	Phase II	First line	Placebo + docetaxel	41	58 (41–78)	4.0	13.4
			Vandetanib 300 mg+ carboplatin/ paclitaxel	56	60 (36–79)	6.0	10.2
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	52	59 (42–83)	5.8	12.6
Goss et al, 2010 ^[20]	Phase II	First line	Cediranib 30 mg/day + paclitaxel/carboplatin	126	60 (36–77)	5.6	NM
Herbst et al, 2010 ^[21]	Phase II	Second line	Placebo + paclitaxel/carboplatin	123	58 (39–81)	5.0	
			Vandetanib 100 mg/day + docetaxel	689	59 (28–82)	4.0	10.6
Scagliotti et al, 2010 ^[22]	Phase III	First line	Placebo + docetaxel	690	59 (20–82)	3.2	10.0
			Sorafenib 400 mg twice a day + carboplatin/paclitaxel	463	62 (34–86)	4.6	10.7
de Boer et al, 2011 ^[23]	Phase III	Second line	Placebo + carboplatin/paclitaxel	459	63 (34–82)	5.4	10.6
			Vandetanib 100 mg/day + pemetrexed	260	60 (28–82)	4.4	10.5
Paz-Ares et al, 2012 ^[24]	Phase III	First line	Placebo + pemetrexed	273	60 (35–83)	3.0	9.2
			Sorafenib 400 mg twice a day + gemcitabine/cisplatin	385	59 (28–81)	6.0	12.4
Scagliotti et al, 2012 ^[25]	Phase III	First line	Placebo + gemcitabine/cisplatin	384	58 (22–77)	5.5	12.5
			Motesanib 125 mg/day + paclitaxel/carboplatin	533	60 (23–87)	5.6	13.0
Dy et al, 2013 ^[26]	Phase II	First line	Placebo + paclitaxel/carboplatin	539	60 (21–84)	5.4	11.0
			Cediranib 30 mg/day + gemcitabine/carboplatin	58	65 (46–81)	6.3	12
Scagliotti et al, 2013 ^[27]	Phase II	First line	Gemcitabine/carboplatin	29	64 (45–82)	4.5	9.9
			Pazopanib 800 mg/day + pemetrexed	61	62 (40–75)	6.2	NM
Belani et al, 2014 ^[28]	Phase II	First line	Cisplatin + pemetrexed	34	64 (36–74)	5.7	
			Axitinib 5 mg bid + pemetrexed/cisplatin	55	62 (30–77)	8.0	17.0
Gridelli et al, 2014 ^[29]	Phase II	First line	Pemetrexed/cisplatin	55	59 (42–76)	7.1	15.9
			Vandetanib 100 mg/day + gemcitabine	61	75 (70–82)	6.1	8.7
Laurie et al, 2014 ^[30]	Phase III	First line	Placebo + gemcitabine	63	75 (70–84)	5.6	10.2
			Cediranib 20 mg/day + paclitaxel/carboplatin	151	63 (23–85)	5.5	12.2
Novello et al, 2014 ^[31]	Phase III	First line	Placebo + carboplatin/paclitaxel	153	62 (36–77)	5.5	12.1
			Motesanib 125 mg/day + carboplatin/paclitaxel	181	62 (31–79)	4.9	11.1
Heist et al, 2014 ^[32]	Phase II	Second line	Placebo + carboplatin/paclitaxel	173	59.5 (32–81)	5.1	10.7
			Pemetrexed + sunitinib 37.5 mg daily	39	63 (38–84)	3.7	6.7
Reck et al, 2014 ^[33]	Phase III	Second line	Pemetrexed	42		4.9	10.5
			Nintedanib 200 mg twice daily + docetaxel	652	60 (53–67)	3.4 2.7	10.9
Ramalingam et al, 2015 ^[34]	Phase II	First line	Placebo + docetaxel	655	60 (54–66)		7.9
			Linifanib 7.5 mg + carboplatin/paclitaxel	42	61.5 (35–79)	8.3	11.4
Hanna et al, 2016 ^[35]	Phase III	Second-line	Linifanib 12.5 mg carboplatin/paclitaxel	47	60 (43–79)	7.3	13.0
			Placebo + carboplatin/paclitaxel	47	61 (44–79)	5.4	11.3
			Nintedanib 200 mg twice daily + pemetrexed	347	60 (21–84)	4.4	12.0
			Placebo + pemetrexed	357	59 (26–86)	3.6	12.7

NM=not mentioned, OS=overall survival, PFS=progression-free survival.

Qualität der Studien:

- The quality of the trial was generally good and the risk of bias was low. Of the studies enrolled, 7 trials were considered to be with an excellent quality without bias. The most common problem is that there is no expression of randomization process and allocation concealment (selection bias), and the lack of blinding in the studies by Bellani et al, Dy et al, Heist et al, and Scagliotti et al (performance bias and detection bias).

Studienergebnisse:

- The proportion of patients with grade ≥ 3 AEs was increased with the addition of VEGFR-TKIs (relative risk, 1.35; 95% confidence interval [CI] 1.19–1.52; incidence, 68.1% vs 50.1%; $P < .001$).
- The most common grade ≥ 3 AEs was neutropenia (24.9% vs 15.4%, $P < .001$). Addition of VEGFR-TKIs was also related to the increased risk of SAEs (relative risk, 1.34; 95% CI 1.14–1.56; incidence, 37.8% vs 27.9%; $P < .001$) and FAEs (relative risk, 2.16, 95% CI 1.47–3.19; incidence, 3.4% vs 1.8%).
- Subgroup analysis suggested there was no difference in the rates of SAEs and FAEs in the second-line settings.

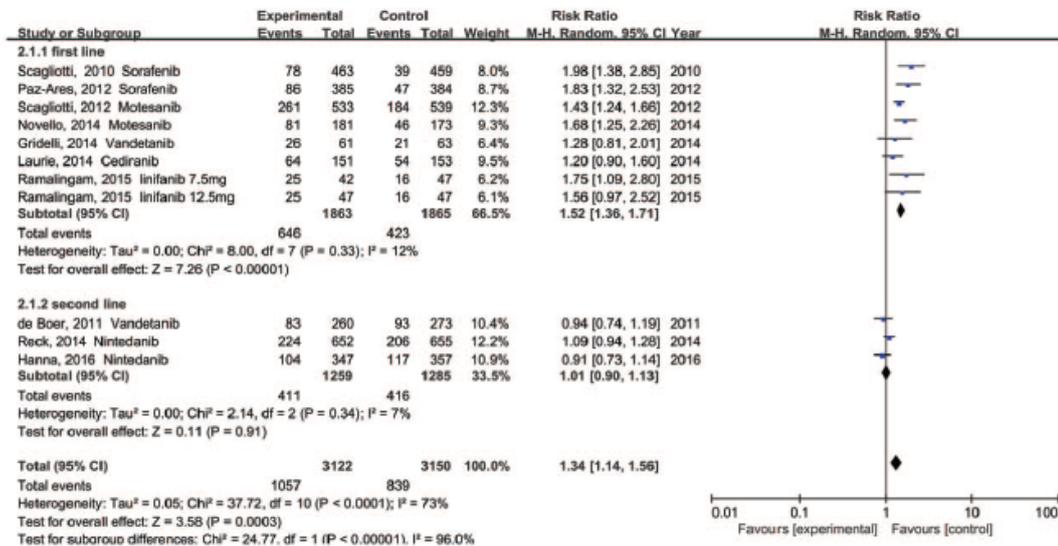


Figure 4. Forest plot and pooled risk ratio for serious adverse events.

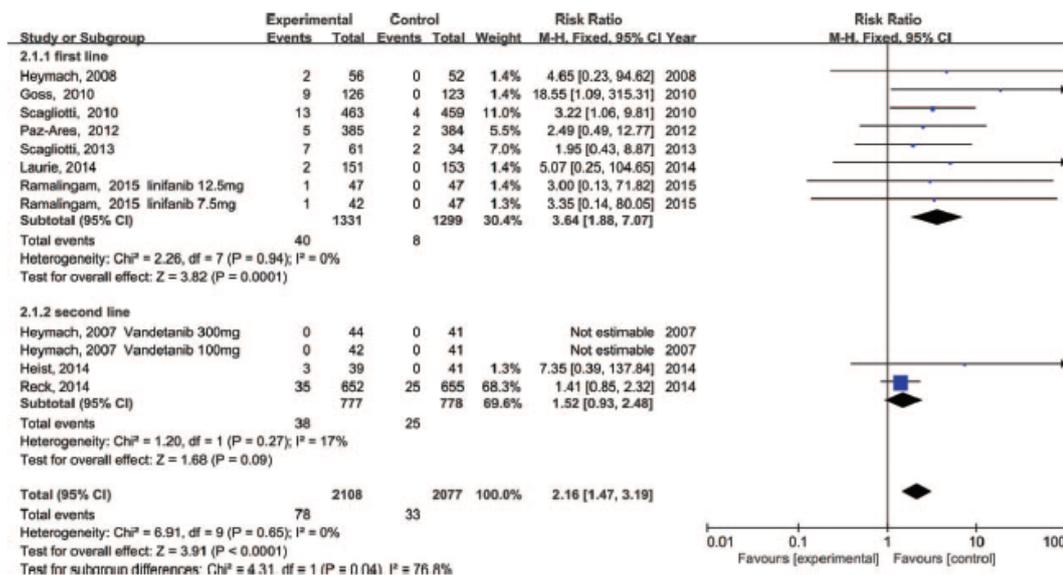


Figure 5. Forest plot and pooled risk ratio for fatal adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This is a comprehensive meta-analysis that specifically evaluated the grade ≥ 3 , serious and fatal toxicities of adding VEGFR-TKIs to chemotherapies in advanced NSCLC patients, and also the most reported specific grade ≥ 3 AEs. Our results show that the addition of VEGFR-TKIs to chemotherapies in NSCLC significantly increases grade ≥ 3 toxicity, SAEs, and FAEs compared with traditional chemotherapy alone, especially in the first treatment line. Monitoring AEs, especially haematologic AEs during VEGFR-TKIs therapy, is recommended.

Liu GF et al., 2019 [56].

Efficacy and adverse events of five targeted agents in the treatment of advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis of nine eligible randomized controlled trials involving 5,059 patients.

Fragestellung

to conduct a comprehensive review for assessing the efficacy and adverse events of erlotinib, gefitinib, vandetanib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of NSCLC patients with network meta-analysis.

Methodik

Population:

- patients with advanced or metastatic NSCLC aged between 20 and 95 years

Intervention/Komparator:

- NMA: placebo, erlotinib, gefitinib, vandetanib, dacomitinib, and icotinib

Endpunkte:

- PFS, overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), diarrhea, fatigue, rash, and cough

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Cochrane Library from inception to May 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk assessment tool bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs that satisfy the inclusion criteria were involved in this meta-analysis.
- A total of 5,059 patients with advanced or metastatic NSCLC were involved, in which the number of patients who received erlotinib was relatively larger.

Charakteristika der Population:

- The subjects in five studies included in this network meta-analysis were from the Asians and that in other four enrolled studies were from the Caucasians. In addition, nine included studies were all two-arm trials.

TABLE A1 Baseline characteristics of included studies

First author	Year	Country	Follow-up (year)	Interventions		Sample size			Gender (Male/Female)		Age (years)	
				T1	T2	Total	T1	T2	T1	T2	T1	T2
S. S. Ramalingam	2016	Australia	5.5	B	E	121	55	66	28/27	33/33	62 (34–79)	61 (32–84)
K. Kelly	2015	America	2	A	B	973	350	623	209/141	366/257	61.8 ± 9.34	62.0 ± 9.28
Y. Shi	2013	China	1	C	F	395	196	199	111/85	117/82	57 (50–64)	57 (50–62)
L. Zhang	2012	China	1	A	C	296	148	148	92/56	83/65	55 (20–75)	55 (31–79)
Y. L. Wu	2012	China	3	A	B	125	65	60	42/23	40/20	54 (30–77)	55 (33–73)
J. S. Lee	2012	Korea	2	A	D	924	307	617	147/160	288/329	60 (21–84)	60 (20–85)
S. T. Kim	2012	Korea	2	B	C	96	48	48	7/41	7/41	56 (32–81)	60 (37–83)
R. B. Natale	2011	America	2	B	D	1,240	617	623	393/224	381/242	61 (26–85)	61 (26–92)
F. Cappuzzo	2010	Italy	3	A	B	889	451	438	338/113	321/117	60 (30–81)	60 (33–83)

Note. A, placebo; B, erlotinib; C, gefitinib; D, vandetanib; E, dacomitinib; F, icotinib; NR, not reported; T, treatment.

Qualität der Studien:

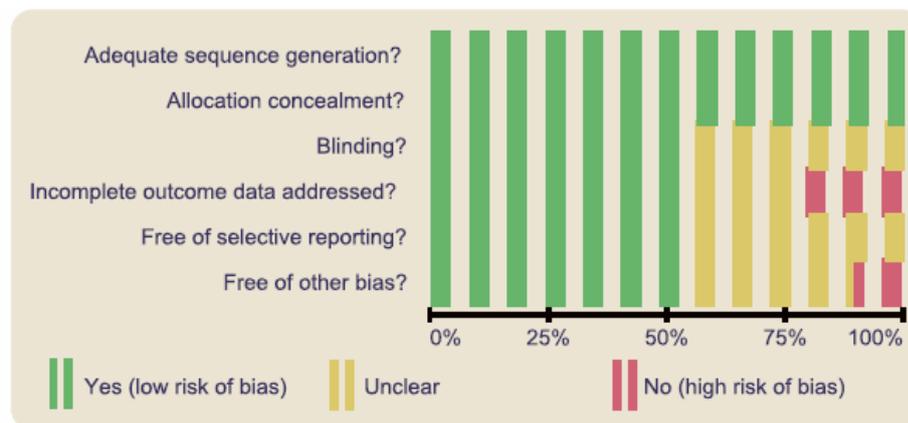


FIGURE A2 Cochrane systematic bias evaluation chart of nine included studies [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Studienergebnisse:

- Pairwise meta-analysis of efficacy and adverse events of five targeted drugs
 - In terms of efficacy, the PFS (months) of NSCLC patients treated with gefitinib was relatively shorter when compared with patients treated with icotinib (WMD = -2.50; 95% CI = -3.17 to -1.83); compared with NSCLC patients treated with gefitinib,
 - the PFS of patients treated with placebo and erlotinib was shorter (placebo vs. gefitinib: WMD= -2.20; 95% CI = -2.65 to - 1.75; erlotinib vs. gefitinib: WMD= -1.80; 95% CI = -2.64 to - 0.96);
 - the placebo-related ORR was comparatively lower when compared with gefitinib and erlotinib (gefitinib vs. placebo: OR = 0.02; 95% CI = 0.00–0.16; erlotinib vs. placebo: OR = 0.37; 95% CI = 0.23–0.59);
 - the placebo-related DCR was comparatively low when compared with gefitinib and erlotinib (gefitinib vs. placebo: OR = 0.41; 95% CI = 0.25–0.66; erlotinib vs. placebo: OR = 0.55; 95% CI = 0.42–0.71).
 - In terms of adverse events, compared with erlotinib (OR = 0.16; 95% CI = 0.12–0.21), gefitinib (OR = 0.29; 95% CI = 0.15–0.57), and vandetanib (OR = 0.15; 95% CI = 0.10–0.22),

- the placebo-related incidence of diarrhea was comparatively lower; compared with NSCLC patients treated with vandetanib, patients treated with erlotinib had relatively lower incidence of diarrhea (OR = 0.61; 95% CI = 0.49–0.77);
- placebo-related incidence of fatigue was relatively lower than erlotinib (OR = 0.69; 95% CI = 0.48–0.99);
- compared with NSCLC patients treated with gefitinib, patients treated with erlotinib had relatively higher incidence of fatigue (OR = 10.36; 95% CI = 1.14–363.58);
- compared with erlotinib (OR = 0.06; 95% CI = 0.05–0.08), gefitinib (OR = 0.11; 95% CI = 0.06–0.20) and vandetanib (OR = 0.17; 95% CI = 0.11–0.25), patients treated with placebo had comparatively lower incidence of rash;
- compared with vandetanib, the incidence of rash in patients treated with erlotinib was relatively higher (OR = 1.58; 95% CI = 1.24–2.01);
- compared with gefitinib, placebo was related to comparatively higher incidence of cough (OR = 2.40; 95% CI = 1.05–5.45).
- Network evidence of the population that received five targeted drugs
 - This study included five targeted agents: erlotinib, gefitinib, vandetanib, dacomitinib, and icotinib. Conclusions can be drawn that the number of patients treated with erlotinib, vandetanib, and gefitinib in the treatment of advanced or metastatic NSCLC was relatively larger, and the number of patients treated with dacomitinib and icotinib in the treatment of advanced or metastatic NSCLC was relatively smaller.
 - When compared with placebo, the ORR of patients with advanced or metastatic NSCLC who were treated with gefitinib was comparatively higher (OR = 14.92; 95% CI = 1.62–285.70);
 - the DCR of patients treated with erlotinib and gefitinib was relatively higher than those treated with placebo (erlotinib vs. placebo: OR = 1.82; 95% CI = 1.01–3.21; gefitinib vs. placebo: OR = 2.44; 95% CI = 1.16– 5.16);
 - four targeted drugs (placebo, erlotinib, gefitinib, and icotinib) indicated no significant difference in terms of PFS
 - Compared with placebo, patients with advanced or metastatic NSCLC who were treated with erlotinib, gefitinib, and vandetanib were associated with relatively higher incidences of diarrhea (erlotinib vs. placebo: OR = 5.76, 95% CI = 3.81-10.09; gefitinib vs. placebo: OR = 4.02; 95% CI = 2.00-8.94; vandetanib vs. placebo: OR = 8.45; 95% CI = 4.40-15.48);
 - patients treated with erlotinib suggested relatively higher incidence of fatigue when compared with gefitinib (OR = 14.11; 95% CI= 1.10–442.90);
 - compared with placebo, patients treated with erlotinib, gefitinib, vandetanib, and icotinib indicated relatively higher incidence of rash (erlotinib vs. placebo: OR = 14.79; 95% CI = 9.48–25.70; gefitinib vs. placebo: OR = 9.64; 95% CI = 4.14–22.45; vandetanib vs. placebo: OR = 7.92; 95% CI = 3.89–16.24; icotinib vs. placebo: OR = 6.79; 95% CI = 1.89–23.54);
 - in terms of cough, no significant difference was detected in the incidence of cough among the three targeted agents (placebo, gefitinib, and erlotinib)
- SUCRA value of efficacy and adverse events of five targeted drugs
 - the SUCRA value of five targeted agents for the treatment of advanced or metastatic NSCLC indicated that with regard to efficacy, icotinib has the highest SUCRA value for

PFS (months) and DCR (PFS: 83%; DCR: 77.8%), and the SUCRA value of gefitinib ranked highest with regard to ORR (83.4%) among the five targeted agents. Among the five targeted agents, erlotinib had the lowest SUCRA value in the aspect of adverse events, such as rash, cough, and fatigue (fatigue: 44.5%; rash: 24.2%; cough: 43.5%), and vandetanib had the lowest SUCRA value in terms of diarrhea (28.8%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

To briefly conclude, this network meta-analysis revealed that the efficacies of gefitinib and icotinib for advanced or metastatic NSCLC were comparatively better; in terms of adverse events, the toxicities of erlotinib and vandetanib were relatively greater. However, these conclusions need further validation by more fully designed sample parameters and a more comprehensive analysis of multiple factors. In addition, the subjects of enrolled studies regarding the history of any inflammatory disease such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) confine the efficacy to a certain extent. It is also noteworthy that differences between the sample sizes of interventions may lead to the restriction of universal conclusion. Nevertheless, this network metaanalysis could have certain guiding implications for the clinical application and treatment of advanced or metastatic NSCLC. A further study could be designed with larger sample parameters and more involved factors, thereby offering more choice for clinical treatment.

Chen JH et al., 2018 [5].

Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non–small-cell lung cancer

Fragestellung

(...) indirect comparison to compare the safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors, antiangiogenic therapy, and conventional chemotherapy.

Methodik

Population:

- patients with unresectable locally advanced or metastatic NSCLC either treatment-naive or first-line chemotherapy failure

Intervention/Komparator:

- anti-angiogenesis inhibitors, immunotherapy or chemotherapy as first-line therapy or subsequent therapy

Endpunkte:

- overall survival, progression free survival and all grade 3 to 5 adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- up to July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 RCTs involving 16810 patients were included to conduct meta-analysis and indirect comparisons
- Eighteen trials were conducted as first line setting and nineteen trials were designed as subsequent therapy. Among the trials of first line setting, eighteen trials compared anti-angiogenic agents or immune checkpoint inhibitors with doublet platinum-based treatment. In terms of the trials of subsequent therapy, seventeen trials compared anti-angiogenic agents or immune checkpoint inhibitors with docetaxel and two trials compared these newer treatments with pemetrexed.
- Nineteen anticancer agents were analyzed, including anti-angiogenic agents (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, nintedanib, axitinib, sorafenib, vandetanib, and sunitinib), immune checkpoint inhibitors (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab and atezolizumab) and traditional chemotherapy (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and pemetrexed)

Qualität der Studien:

- The quality of the included RCTs were generally good with low risk of bias. The most common bias was the lack of blinding in about 38% of included trials with open-label designed. In the domain of other risk of bias, one trial by Wang Y. et al. was at high risk of bias due to single center design.

Studienergebnisse:

- Overall survival (OS):
 - The results of pairwise meta-analysis of direct comparisons of OS: In the first line setting, use of pembrolizumab significantly prolonged OS (HR: 0.60; 95%CI: 0.41–0.88; $p = 0.010$; heterogeneity: single trial). In the subsequent setting, the use of nivolumab (HR: 0.67; 95%CI: 0.55–0.82; $p = 0.0001$; heterogeneity: $p = 0.24$; $I_2 = 27\%$), pembrolizumab (HR: 0.71; 95%CI: 0.58–0.87; $p = 0.001$; heterogeneity: single trial), atezolizumab (HR: 0.73; 95%CI: 0.63–0.84; $p < 0.0001$; heterogeneity: $p = 1.00$; $I_2 = 0\%$) and ramucirumab plus docetaxel (HR: 0.86; 95%CI: 0.75–0.98; $p = 0.02$; heterogeneity: $p = 1.00$; $I_2 = 0\%$) showed significant OS benefit versus standard chemotherapy.
 - Indirect comparison of OS: For the first line setting, both use of pembrolizumab alone (HR: 0.6; 95%CI: 0.4–0.91) and the combination of bevacizumab and doublet platinum-base therapy (HR: 0.86; 95%CI: 0.75–0.99) showed significant survival benefit as compared to doublet platinum therapy. Overall, anti-PD1 monoclonal antibodies appears superior to anti-angiogenic therapies in terms of OS. The use of pembrolizumab alone was associated with statistically significant survival benefit as compared to the combination of axitinib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.41; 95%CI: 0.22–0.78), the combination of sorafenib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.57; 95%CI: 0.36–0.89), and the combination of vandetanib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.52; 95%CI: 0.28–0.96); it was also superior to the combination of ramucirumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.58; 95%CI: 0.32–1.05) and the combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy, although these difference did not reach statistical significance. In addition, the use of pembrolizumab alone resulted in significant survival advantage when compared to nivolumab alone, regardless of PD-

1/PD-L1 expression level (HR: 0.59; 95%CI: 0.36–0.97). In the subsequent setting, the single use of anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies (atezolizumab alone, pembrolizumab alone and nivolumab alone) showed significant survival benefit as compared to docetaxel or pemetrexed. The combination of ramucirumab and docetaxel also resulted in survival advantage when compared to docetaxel (HR: 0.79; 95% CI: 0.64–0.98).

→ Overall, in the subsequent setting, the single use of anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies appears superior to anti-angiogenic therapies in terms of OS. The use of nivolumab alone was associated with statistically significant survival benefit as compared to the combination of ramucirumab and docetaxel (HR: 0.79; 95%CI: 0.64–0.98), the combination of sunitinib and pemetrexed (HR: 0.49; 95%CI: 0.31–0.78), and the combination of vandetanib and docetaxel (HR: 0.72; 95%CI: 0.58–0.88); the use of pembrolizumab alone (HR: 0.83; 95%CI: 0.65–1.05) and atezolizumab alone (HR: 0.85; 95%CI: 0.7–1.03) were both superior the combination of ramucirumab and docetaxel, although the difference were not statistically significant.

- PFS:

- In the first line setting, statistically significant improvement of PFS were shown in the combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.62; 95%CI: 0.47–0.82; $p = 0.0009$; heterogeneity: $p = 0.0002$; $I^2 = 84\%$), the combination of pembrolizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.53; 95%CI: 0.31–0.91; $p = 0.02$; heterogeneity: single trial), and pembrolizumab alone (HR: 0.50; 95%CI: 0.37–0.68; $p < 0.00001$; heterogeneity: single trial) versus standard doublet platinum-based therapy. In the subsequent setting, statistically significant benefit of PFS were shown in the combination of ramucirumab and docetaxel (HR: 0.75; 95%CI: 0.67–0.84; $p < 0.00001$; heterogeneity: $p = 0.65$; $I^2 = 0\%$), the combination of nintedanib and docetaxel (HR: 0.79; 95%CI: 0.68–0.92; $p = 0.002$; heterogeneity: single trial), the combination of aflibercept and docetaxel (HR: 0.82; 95%CI: 0.72–0.94; $p = 0.004$; heterogeneity: single trial), and the combination of vandetanib and docetaxel (HR: 0.78; 95%CI: 0.70–0.87; $p < 0.00001$; heterogeneity: $p = 0.44$; $I^2 = 0\%$) versus docetaxel.
- Indirect comparison: In the first line setting, pembrolizumab alone (HR: 0.5; 95%CI: 0.32–0.79) and combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy (HR: 0.64; 95%CI: 0.52–0.78) showed significantly increased efficacy compared with doublet platinum-based therapy.

→ Overall, pembrolizumab showed increased efficacy compared with anti-angiogenic therapies, although statistical significance did not reach in some comparisons: pembrolizumab vs combination of bevacizumab and doublet platinum-based therapy, pembrolizumab vs combination of ramucirumab and doublet platinum-based therapy, pembrolizumab vs combination of sorafenib and doublet platinum-based therapy (HR: 0.54; 95%CI: 0.32–0.91), and pembrolizumab vs combination of vandetanib and doublet platinum-based therapy. In the subsequent setting, combination of ramucirumab and docetaxel showed significant increased efficacy compared with docetaxel alone in terms of PFS (HR: 0.74; 95%CI: 0.56–0.98). Although the HR appears to be in favor of pembrolizumab alone and nivolumab alone compared with docetaxel alone, the difference were not statistically significant.

- Toxicity:

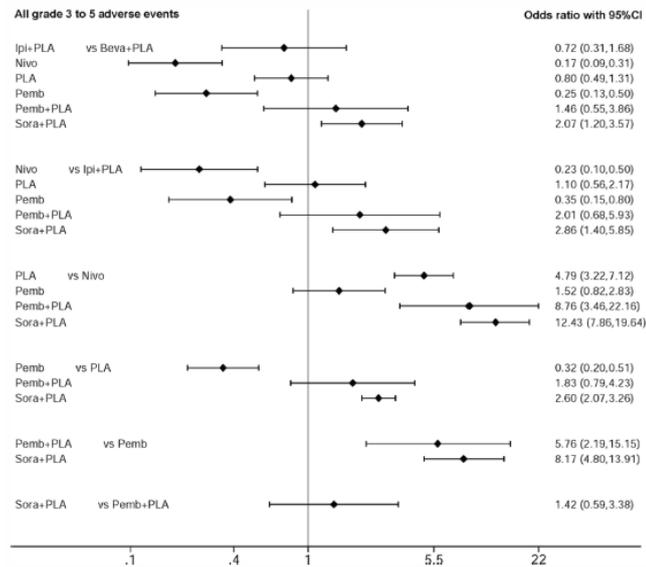


Figure 2. Forest plot of indirect comparison: all grade 3 to 5 adverse events in first line therapy. All individual regimens compared with reference treatment. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals were given. Beva: bevacizumab; Ipi: ipilimumab; Nivo: nivolumab; Pemb: pembrolizumab; Sora: sorafenib; PLA: doublet platinum-based treatment.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, based on current evidence, our results revealed that pembrolizumab and nivolumab may be preferable first-line and subsequent treatment options, respectively, for patients with advanced NSCLC without target gene mutations. These findings enhance our understanding of the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced NSCLC.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten) bzw. EGFR Status.
- Siehe auch: Shao, J. et al., 2020 [71]

In terms of the benefit-risk ratio, Pem–Pt and Taxane–Pt+B are the best and second-best treatment for this population.

Roviello G et al., 2018 [69].

Are EGFR tyrosine kinase inhibitors effective in elderly patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer?

Fragestellung

to perform a systematic review of the available clinical data from randomized trials (RCTs) in order to evaluate the efficacy of anti-EGFR therapies in elderly patients with advanced EGFR-mutated NSCLC.

Methodik

Population:

- Patients ≥ 65 years old (**EGFR-mutated NSCLC**)

Intervention:

- anti-EGFRbased therapy

Komparator:

- chemotherapy, placebo, or other anti-EGFR therapy

Endpunkte:

- PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- bis April 2016 (Systematisch in PubMed, the Cochrane Library, and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad 5-item scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=5 (1368 Patienten, 814 were <65 years of age and 597 cases were ≥65) → 4 Phase III-Studien, 1 Phase IIb-Studie)

Charakteristika der Population:

Study	Phase	Primary endpoint	Number of patients experimental arm	Number of patients control arm	Line	Experimental drug	Control arm	Jaded Score
OPTIMAL 2011	III	PFS	82	72	1st	Erlotinib	Gemcitabine + carboplatin	5
EURTAC 2012	III	PFS	86	87	1st	Erlotinib	Standard chemotherapy	5
Lux-Lung 6 2014	III	PFS	242	122	1st	Afatinib	Gemcitabine + cisplatin	5
Lux-Lung 7 2015	IIb	PFS/TTF/OS	160	159	1st	Afatinib	Gefitinib	4
WJTONG 5108L	III	PFS	185	186	2nd	Erlotinib	Gefitinib	5

- Three studies compared a single EGFR TKI to chemotherapy [7, 9, 12], whilst two studies directly compared two EGFR TKIs, afatinib and gefitinib in a head-to-head fashion [18, 19].

Qualität der Studien:

- The median Jadad score was 5, showing a good quality of the included studies

Studienergebnisse:

- The pooled analysis revealed an overall significant improvement in PFS (HR = 0.44, 95% CI 0.28–0.69; p = 0.0004) with the use of EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLC.
- The subgroup analysis, according to the age status, revealed the major effect of EGFR TKIs on PFS has been detected in elderly patients with HR 0.39 (p = 0.008) compared to young patients HR = 0.48 (p = 0.04).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results suggest that EGFR TKIs had a significant effect in slowing down disease progression in elderly patients with advanced EGFR-mutated NSCLC. Although this family of targeted therapies seems to be more effective in patients in their 70s and older, further analyses of this hypothesis in randomized clinical trials specifically designed to investigate this subset of the population are warranted.

Sheng Z et al., 2017 [72].

The Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non–Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor A Meta-analysis of 25 RCTs.

Fragestellung

To determine the efficacy of first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in advanced non–small cell lung cancer (NSCLC) patients with wild-type (WT) EGFR tumors.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV)

Intervention:

- first-generation EGFR-TKIs (erlotinib or gefitinib).

Komparator:

- standard chemotherapy or placebo

Endpunkt:

- progression-free survival (PFS), and (or) overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, the Cochrane controlled trials register and the Science Citation Index: up to September 2014 and written in English

Qualitätsbewertung der Studien:

- (1) generation of allocation concealment, (2) description of dropouts, (3) masking of randomization, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat analyses.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 RCTs enrolling more than 4467 patients
- 14 trials of EGFR-TKIs versus chemotherapy (5 for first-line treatment, 9 for second/third-line), 6 trials of EGFR-TKIs versus placebo (1 for first-line treatment, 2 for second/thirdline treatment, 3 for maintenance treatment)

Charakteristika der Population:

Study Name (y)	No. Wild EGFR	Therapy Regimen	EGFR Assessment Method
EGFR-TKIs vs. chemotherapy			
First-line therapy			
First-SIGNAL (2012) ¹⁴	54	Gefitinib vs. CisG	Direct sequencing
IPASS (2009) ^{15,16}	176	Gefitinib vs. CP	ARMS
GTOWG† (2010) ¹⁷	75	Erlotinib vs. CV	Direct sequencing
TORCH (2012) ¹⁸	236	Erlotinib vs. CisG	Direct sequencing/Fragment analysis/MS
ML 20322 (2012) ¹⁹	36	Erlotinib vs. vinorelbine	Direct sequencing
Second/third-line therapy			
V-15-32 (2008) ²⁰	26	Gefitinib vs. D	Direct sequencing
INTEREST (2008) ^{21,22}	253	Gefitinib vs. D	Direct sequencing
KCSG-LU08-01 (2012) ²³	38	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing
CTONG-0806 (2013) ²⁴	157	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing
TAILOR (2013) ²⁵	219	Erlotinib vs. D	Direct sequencing + fragment analysis
DELTA (2014) ²⁶	199	Erlotinib vs. D	PCR-based method
TITAN (2012) ²⁷	149	Erlotinib vs. pemetrexed or D	Direct sequencing
NCT01565538 (2014) ²⁸	123	Erlotinib vs. pemetrexed	ARMS
CT/06.05 (2013) ²⁹	112	Erlotinib vs. pemetrexed	Direct sequencing
EGFR-TKIs vs. placebo			
First-line therapy			
TOPICAL (2010) ^{30,31}	362	Erlotinib vs. placebo	SequenomOncoCarta Panel
Second/third			
ISEL (2005) ³²	189	Gefitinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS
BR21 (2005) ^{33,34}	170	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS
Maintenance therapy			
IFCT-GFPC 0502* (2012) ³⁵	106	Erlotinib vs. Placebo	NA
INFORM (2011) ³⁶	49	Gefitinib vs. Placebo	NA
SATURN (2010) ³⁷	388	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing
EGFR-TKIs + chemotherapy vs. chemotherapy alone			
First-line therapy			
INTACT 1 (2004) ^{38,39}	280	Gefitinib + CisG vs. CisG	Direct sequencing
INTACT 2 (2004) ^{40,39}		Gefitinib + CP vs. CP	
TALENT (2007) ^{41,42}	NA	Erlotinib + CisG vs. CisG	NA
TRIBUTE (2005) ⁴³	198	Erlotinib + CP vs. CP	Direct sequencing
Maintenance therapy			
ATLAS (2013) ⁴⁴	295	Erlotinib + B vs. B	NA

*EGFR mutation based on exon 19 and exon 21 only.
†Trials reported in abstract format.
ARMS indicates amplification refractory mutation system; B, bevacizumab; CG, carboplatin-gemcitabine; CisD, cisplatin-docetaxel; CisG, cisplatin-gemcitabine; CisPem, cisplatin-pemetrexed; CP, carboplatin-paclitaxel; CV, carboplatinvinorelbine; D, docetaxel; EGFR+, presence of epidermal growth factor receptor mutation; EGFR-, absence of epidermal growth factor receptor mutation; G, gemcitabine; MS, mass spectrometry; NA, not available; PCR, polymerase chain reaction; PEM, pemetrexed; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Qualität der Studien:

- All included trials were open-labeled. Random sequence generation and allocation concealment were performed adequately in most of the trials. None was blinded. Only 1 trial that was exclusively designed for WT EGFR patients reported intention-to-treat analyses, and description of dropouts.²⁵

Effect of EGFR-TKIs vs Chemotherapy on PFS:

- significantly shorter PFS with EGFR-TKIs than with chemotherapy in the patients with WT (wild type) EGFR (HR, 1.37; 95% confidence interval [CI]: 1.10, 1.72; P = 0.006) → statistically significant heterogeneity was noted in this analysis (I² = 77%, P < 0.001). The funnel plot asymmetry can also be explained by the 3 outlying small trials of <50 patients with WT EGFR (ML 20322, V-15-32, KCSG-LU08-01) that caused heterogeneity, rather than by a publication bias.
- To strengthen the results of the present meta-analysis and decrease the heterogeneity, the inclusion criteria were strictly set in the subgroup analysis. Three small trials including <50 patients with WT EGFR were excluded, so the effect of EGFR-TKIs versus chemotherapy could be clearly evaluated further. Both these trials of first-line treatment (HR, 2.15; 95% CI: 1.68, 2.76; P < 0.001) and those of second-line/third-line treatment (HR, 1.35; 95% CI: 1.13, 1.61) showed significant improvement in PFS with chemotherapy over TKIs, but the subgroup difference reached the level of statistical significance in meta-regression analysis (P = 0.018) → However, the heterogeneity was relative low within each subgroup (I² = 40% or 43%, P = 0.17 or 0.12, respectively).

- In the other 2 predefined subgroup analyses by kinds of TKI agents and EGFR mutation analysis methods, the treatment effects were similar between the subgroups.

Effect of Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy vs Chemotherapy Alone on PFS:

- The pooled results of the 4 trials showed that the patients treated with a combination of EGFR-TKIs and chemotherapy had a more pronounced PFS benefit than those treated with chemotherapy alone (HR, 0.83; 95% CI: 0.71, 0.96; $P = 0.01$). And, this benefit was consistent across those trials (heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $P = 0.72$). Three of the 4 trials were conducted using EGFR-TKIs in combination with standard platinum doublet chemotherapy for previously untreated patients with WT EGFR. When pooling them, the therapeutic advantage for the concurrent addition of EGFR-TKIs to standard first-line platinum doublet chemotherapy was still statistically significant (HR, 0.82; 95% CI: 0.68, 0.98; $P = 0.03$).

Indirection Comparison of EGFR-TKIs Combined With Chemotherapy vs EGFR-TKIs Alone:

- Compared with standard platinum doublet chemotherapy as first-line treatment, EGFR-TKIs alone were inferior in terms of PFS (HR, 2.15; 95% CI: 1.68, 2.76; $P < 0.001$) in WT EGFR patients. For patients with WT EGFR tumors, indirection comparison of EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs alone showed a PFS benefit (HR, 0.38; 95% CI: 0.32, 0.46; $P < 0.001$) when using standard platinum-based doublet chemotherapy as the common comparator in the first-line setting.

Effect of EGFR-TKIs vs Control on OS

- No statistically significant difference was observed in terms of OS (HR, 0.99; 95% CI: 0.91, 1.08; $P = 0.87$). The summary HRs were 1.08 (95% CI: 0.97, 1.21; $P = 0.87$) for EGFR-TKIs versus chemotherapy, 0.93 (95% CI: 0.77, 1.12; $P = 0.45$) for EGFR-TKIs versus placebo, 0.91 (95% CI: 0.77, 1.07; $P = 0.26$) for EGFR-TKIs added to chemotherapy versus chemotherapy alone, respectively.

	No. Trials	No. Patients With Wild EGFR	Progression-free Survival		Heterogeneity Within Subgroups	
			HR (95% CI)	<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)	<i>P</i>
Trials of more than 50 patients with WT EGFR (N=10)						
Line of treatment						
First-line	4	541	2.15 (1.68, 2.76)	<0.001	40	0.17
Second/third-line	6	1100	1.35 (1.13, 1.61)	<0.001	43	0.12
Subgroup heterogeneity ($P=0.018$)						
Kinds of agents						
Erlotinib	6	1001	1.47 (1.17, 1.86)	0.001	65	0.01
Gefitinib	4	640	1.79 (1.19, 2.68)	0.005	80	0.002
Subgroup heterogeneity ($P=0.396$)						
EGFR analysis method						
Direct sequencing only	5	688	1.51 (1.21, 1.89)	<0.001	41	0.15
More sensitive platform	5	953	1.63 (1.17, 2.29)	0.004	83	<0.001
Subgroup heterogeneity ($P=0.772$)						
All included trials (N=13)						
Line of treatment						
First-line	5	577	1.65 (1.06, 2.58)	0.03	82	<0.001
Second/third-line	8	1164	1.25 (1.02, 1.53)	0.03	55	0.03
Subgroup heterogeneity ($P=0.236$)						
Kinds of agents						
Erlotinib	7	1037	1.33 (1.01, 1.76)	0.04	75	<0.001
Gefitinib	6	704	1.40 (0.92, 2.14)	0.12	81	<0.001
Subgroup heterogeneity ($P=0.801$)						
EGFR analysis method						
Direct sequencing only	8	788	1.19 (0.88, 1.62)	0.26	70	0.002
More sensitive platform	5	953	1.63 (1.17, 2.29)	0.004	83	<0.001
Subgroup heterogeneity ($P=0.249$)						

CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor; WT, wild-type.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found that in patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR, EGFR-TKIs were inferior to standard chemotherapy both for first-line treatment and for second-line/third-line treatment.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Zhang Y et al., 2017 [90].

Therapeutic Efficacy Comparison of 5 Major EGFR-TKIs in Advanced EGFR-positive Non-Small-cell Lung Cancer: A Network Meta-analysis Based on Head-to-Head Trials.

Fragestellung

to offer additional data about comparisons between these 5 EGFR-TKIs through integrating and indirect methods of network meta-analysis, with the intent that these results can assist physicians and patients in decisionmaking.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC patients

Intervention/Komparator:

- EGFR-TKI treatment versus another EGFR-TKI → trials could be performed in chemotherapy-naive or previously treated patients or a combination of the 2 types

Endpunkte:

- ORR, DCR, 1y-PFS, 1y-OS, 2-y OS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials of the Cochrane Library up to March 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien & Charakteristika der Population:

- 6 phase III RCTs were finally enrolled, which involved 1055 patients with advanced NSCLC harboring EGFR mutations

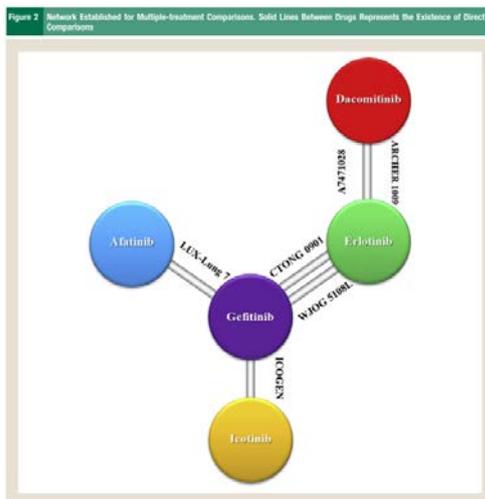
Table 1 Characteristics of Included Studies for Meta-analyses

Trial	Type	Race	Drug	EGFR Mutations
ICOGEN	Previously treated	Asian	Icotinib	29
			Gefitinib	39
WJOG 5108L	Previously treated	Asian	Gefitinib	161
			Erlotinib	150
CTONG 0901	Mixed	Asian	Gefitinib	128
			Erlotinib	128
ARCHER 1009 and A7471028	Previously treated	Mixed	Dacomitinib	53
			Erlotinib	48
LUX-Lung 7	CT naïve	Mixed	Afatinib	160
			Gefitinib	159

Qualität der Studien:

- Studies ranked as low quality level were excluded for the meta-analyses.

Studienergebnisse:



- Multiple treatment comparisons showed that 5 different EGFR-TKIs shared equivalent therapeutic efficacy in terms of all outcome measures.

Table 2 Multiple-treatment Comparisons (MTCs) for Efficacy Based on Network				
ORR				
Afatinib	0.60 (0.12, 3.03)	0.53 (0.16, 1.60)	0.51 (0.20, 1.30)	0.69 (0.15, 3.44)
1.67 (0.33, 8.23)	Dacomitinib	0.86 (0.27, 2.63)	0.85 (0.23, 3.16)	1.14 (0.19, 8.27)
1.90 (0.63, 6.16)	1.16 (0.38, 3.64)	Erlotinib	0.99 (0.51, 1.94)	1.35 (0.33, 5.79)
1.94 (0.77, 5.01)	1.17 (0.32, 4.31)	1.01 (0.51, 1.95)	Gefitinib	1.36 (0.41, 5.05)
1.45 (0.29, 6.70)	0.88 (0.12, 5.19)	0.74 (0.17, 3.01)	0.74 (0.20, 2.45)	Icotinib
DCR				
Afatinib	0.67 (0.14, 3.01)	0.50 (0.13, 1.74)	0.14 (0.01, 1.57)	
1.49 (0.33, 7.29)	Erlotinib	0.74 (0.32, 1.76)	0.22 (0.02, 1.95)	
2.00 (0.58, 7.53)	1.35 (0.57, 3.14)	Gefitinib	0.29 (0.02, 2.24)	
7.10 (0.64, 116.30)	4.64 (0.51, 65.04)	3.49 (0.45, 41.59)	Icotinib	
1y-PFS				
Afatinib	2.48 (0.45, 15.68)	1.07 (0.28, 4.03)	0.76 (0.26, 2.23)	1.16 (0.19, 7.16)
0.40 (0.06, 2.25)	Dacomitinib	0.42 (0.12, 1.45)	0.30 (0.07, 1.21)	0.47 (0.06, 3.59)
0.93 (0.25, 3.57)	2.36 (0.69, 8.47)	Erlotinib	0.71 (0.32, 1.50)	1.07 (0.21, 5.49)
1.32 (0.45, 3.92)	3.30 (0.83, 14.99)	1.42 (0.67, 3.17)	Gefitinib	1.53 (0.35, 6.59)
0.86 (0.14, 5.19)	2.15 (0.28, 17.33)	0.93 (0.18, 4.81)	0.65 (0.15, 2.85)	Icotinib
1y-OS				
Dacomitinib	0.75 (0.23, 2.34)	0.52 (0.13, 1.99)	0.71 (0.12, 4.17)	
1.33 (0.43, 4.28)	Erlotinib	0.69 (0.32, 1.46)	0.96 (0.24, 3.67)	
1.94 (0.50, 7.52)	1.46 (0.69, 3.11)	Gefitinib	1.40 (0.43, 4.20)	
1.41 (0.24, 8.43)	1.04 (0.27, 4.13)	0.72 (0.24, 2.35)	Icotinib	
2y-OS				
Dacomitinib	0.71 (0.30, 1.69)	0.55 (0.19, 1.60)	0.44 (0.10, 2.15)	
1.40 (0.59, 3.35)	Erlotinib	0.77 (0.41, 1.45)	0.63 (0.17, 2.22)	
1.82 (0.63, 5.36)	1.29 (0.69, 2.43)	Gefitinib	0.81 (0.27, 2.49)	
2.28 (0.47, 10.08)	1.59 (0.45, 5.74)	1.23 (0.40, 3.69)	Icotinib	

Abbreviations: DCR = Disease control rate; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

- Rank probabilities indicated that dacomitinib and afatinib had potentially better efficacy compared with erlotinib, gefitinib, and icotinib in the EGFRmutated patients.
- When compared with other agents, potential survival benefits (progression-free and overall survival) were observed in dacomitinib, whereas afatinib showed a better rank probability in overall response rate and disease control rate.

Table 3 Rank Probabilities of Each TKI for Different Outcomes Based on Network					
Drug	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5
ORR					
Afatinib	0.53	0.29	0.10	0.04	0.03
Dacomitinib	0.18	0.23	0.19	0.14	0.27
Erlotinib	0.02	0.11	0.28	0.36	0.24
Gefitinib	0.01	0.1	0.29	0.34	0.26
Icotinib	0.26	0.27	0.14	0.12	0.21
DCR					
Afatinib	0.70	0.19	0.09	0.02	
Erlotinib	0.24	0.53	0.19	0.04	
Gefitinib	0.03	0.23	0.66	0.08	
Icotinib	0.03	0.05	0.06	0.86	
1y-PFS					
Afatinib	0.08	0.22	0.28	0.23	0.20
Dacomitinib	0.71	0.18	0.06	0.03	0.02
Erlotinib	0.02	0.30	0.36	0.23	0.08
Gefitinib	0	0.02	0.13	0.38	0.47
Icotinib	0.18	0.28	0.17	0.14	0.23
1y-OS					
Dacomitinib	0.54	0.22	0.12	0.12	
Erlotinib	0.16	0.46	0.30	0.07	
Gefitinib	0.02	0.09	0.34	0.55	
Icotinib	0.28	0.23	0.24	0.25	
2y-OS					
Dacomitinib	0.71	0.15	0.09	0.06	
Erlotinib	0.13	0.58	0.20	0.08	
Gefitinib	0.05	0.15	0.54	0.26	
Icotinib	0.11	0.12	0.17	0.61	

Abbreviations: DCR = Disease control rate; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our study indicated a preferable therapeutic efficacy in the second-generation TKIs (dacomitinib and afatinib) when compared with the first-generation TKIs (erlotinib, gefitinib, and icotinib).

Kommentar zum Review:

- Siehe auch Zhang Y. et al., 2017 [89]

Li Z et al., 2018 [54].

Chemotherapy with or without pemetrexed as second-line regimens for advanced non-small-cell lung cancer patients who have progressed after first-line EGFR TKIs: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the chemotherapeutic regimens “with-pemetrexed” versus “non-pemetrexed” in advanced NSCLC patients who had progressed after first-line EGFR-TKIs.

Methodik

Population:

- patients were pathologically confirmed of advanced NSCLC/ patients using EGFR-TKIs as first-line therapy and developed acquired resistance or progression of disease

Intervention/Komparator:

- pemetrexed singlet or pemetrexed-based combination chemotherapy with non-pemetrexed chemotherapy as secondline chemotherapy (with-pemetrexed vs non-pemetrexed)

Endpunkte:

- Response rate (RR), disease control rate (DCR), 1-year survival rate (1-year SR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Library, and the Web of science up to March 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score / modified Newcastle-Ottawa scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- One randomized controlled trial (RCT) and three retrospective studies were included in this meta-analysis, covering a total of 354 patients
- 202 in the chemotherapy with-pemetrexed arm and 152 in the chemotherapy non-pemetrexed arm

Charakteristika der Population:

- In these 354 patients, mostly metastatic and stage IV adenocarcinoma, except for 11 patients with stage IIIb in the RCT.
- All of these 354 patients were treated using EGFR-TKIs as first-line therapy, and none of them were treated with any radiation therapy before. After the first-line EGFR-TKIs treatment, the patients presented local progress and distant metastasis, and hence changed to second-line chemotherapy regimens.
- The regimens included in the with-pemetrexed arm are pemetrexed singlet or pemetrexedbased combination chemotherapy. The regimens of the non-pemetrexed arm comprised conventional cytotoxic chemotherapy singlet (eg, docetaxel singlet) or doublet (eg, platinum doublet, navelbine/platinum doublet and platinum+gemcitabine/navelbine/taxotere doublet).

Table 1 Characteristics and data extracted from the studies included in this meta-analysis

Authors/ year	Type	EGFR mutation	Second-line regimens (per arm)	Patients enrolled	RR (%)	DCR (%)	I-year SR (%)	PFS	OS	Jadad/ Ottawa score
Dong et al 2014 ¹⁵	RCT	Yes	Pem, docetaxel	54 55	22.2 25.5	51.9 52.7	25.9 25.5	NA	NA	3
Park et al 2015 ¹⁶	Retrospective	Yes	Pem, platinum doublet	34 26	24 12	91 88	NA	HR: 0.47 95% CI: 0.26–0.84	HR: 0.50 95% CI: 0.22–1.13	6
Tseng et al 2016 ¹⁷	Retrospective	Yes	Pem ± platinum ± beva, NVB/platinum doublet	37 46	32.4 17.4	78.4 50.0	NA	HR: 0.54 95% CI: 0.34–0.86	HR: 0.92 95% CI: 0.50–1.68	6
Yang et al 2016 ¹⁴	Retrospective	Yes	Pem + platinum, platinum + GEM/NVB/TXT	77 25	26 20	54.6 48	60.3 40.9	HR: 0.78 95% CI: 0.51–1.2	HR: 0.47 95% CI: 0.26–0.83	6

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; RR, response rate; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; DCR, disease control rate; I-year SR, I-year survival rate; RCT, randomized controlled trial; HR, hazard ratio; Pem, pemetrexed; Beva, bevacizumab; GEM, gemcitabine; NVB, navelbine; TXT, taxotere; NA, no assessment.

Qualität der Studien:

- Jadad score obtained was 3. Three retrospective studies were used to assess Newcastle-Ottawa scale and the score obtained was 6. All these articles were considered to be of high quality.

Studienergebnisse:

- The results showed that there was no significant difference between with-pemetrexed arm and non-pemetrexed arm in RR, DCR, and 1-year SR.
- But the with-pemetrexed chemotherapeutic regimens significantly improved the PFS (HR 0.61, 95% CI 0.46–0.81, P=0.0005) and OS (HR 0.62, 95% CI 0.42–0.90, P=0.01).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis showed that compared with nonpemetrexed regimens, the second-line with-pemetrexed chemotherapeutic regimens provided significantly longer PFS and OS in the advanced NSCLC patients who had progressed after first-line treatment with EGFR TKIs. This indicates that the with-pemetrexed chemotherapeutic regimen may be an optimal second-line chemotherapeutic regimen for patients with advanced NSCLC after EGFR-TKI failure.

Gao J. W et al., 2017 [15].

Erlotinib-based doublet targeted therapy versus erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis from 24 randomized controlled trials.

Fragestellung

To assess the efficacy profile of erlotinib-based doublet targeted therapy compared with erlotinib monotherapy for previously treated patients with advanced NSCLC, a meta-analysis was performed.

Methodik

Population:

- patients with histologically or cytologically confirmed stage IIIB or stage IV NSCLC and previously treated with at least one chemotherapy

Intervention:

- erlotinib-doublet targeted therapy

Komparator:

- single-agent erlotinib

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, DCR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane) for studies published between inception and February 2, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 articles involving 6,196 patients

Charakteristika der Population:

- Of the 24 randomized trials, the primary end point was PFS in twelve OS in six, ORR in two, ORR plus PFS (coprimary end points) in one, 12-weeks PFS rate in one, 4-month PFS rate in one and DCR
- Six of the included studies were phase III RCTs and the remaining were phase II RCTs. 14 trials employed erlotinib plus placebo as the control arm, while the remaining 10 treated control subjects with single-agent erlotinib. 8 studies tested targeted therapies in molecularly enriched populations in accordance with EGFR status (immunocytochemistry positive; wild-type), KRAS status (wild-type), expression of MET (immunocytochemistry 2+/3+) and histological type (non-adenocarcinoma; nonsquamous cell carcinoma).

Qualität der Studien:

- All the included trials reported “randomization” with 75% and 54% studies providing the conduction details of random sequence generation and allocation concealment, respectively. 10 RCTs were marked with “open-label” and the performance bias was assessed as “high risk”. For other key domains, no high risk of bias was detected.

Studienergebnisse:

- The median OS were 5.7 to 13.3 months in the combination arm versus 4.1 to 14 months in the control arm. Pooled HR for OS estimated from 22 studies was not significant. No significant heterogeneity was detected among the studies included for OS analysis.
- The median PFS of the doublets group and singleagent group were 1.3 to 5.4 months and 1.5 to 3.5 months, respectively. Considering significant heterogeneity among the studies ($I^2 = 58\%$), a random effect model was employed to estimate the pooled HR for PFS. Pooled PFS of patients treated with erlotinib plus the other targeted agent was superior to those treated with erlotinib alone (HR 0.83, 95% CI 0.75-0.91, $p = 0.0002$).
- 1-year SR did not significantly improve with doublets compared with single erlotinib.
- However, ORR and DCR were in favor of the doublet targeted therapy (RR 1.28, 95 % CI 1.08-1.52, $p = 0.004$ and RR 1.21, 95% CI 1.13-1.30, $p < 0.00001$)
- Neither phase II nor phase III trials subset analysis of OS revealed significant differences between the erlotinib-based combinations compared with the single agent, whereas both phase II and phase III trials subgroup analysis showed improvement in PFS with doublets regimen over single erlotinib regimen (HR 0.83, 95 % CI 0.73-0.95, $p = 0.007$; I^2 % CI 0.69-0.96, $p = 0.01$)
- Overall, no significant differences existed in PFS or OS between combining targeted therapy and erlotinib monotherapy, except that patients treated with erlotinib plus antiangiogenesis or anti-MET targeted agents showed improvement in PFS (HR 0.73, 95% CI 0.62-0.86, $p = 0.0002$; I^2 0.03; $I^2 = 49\%$; and HR 0.84, 95% CI: 0.72-0.99, $p = 54\%$, respectively) and the doublets erlotinib plus cabozantinib (anti-angiogenesis plus anti-MET signaling) group revealed significant improvement in both OS and PFS (HR 0.44, 95 % CI 0.29-0.66, $p < 0.0001$; and HR 0.35, 95 % CI 0.24-0.52, $p < 0.00001$)
- 11 studies provided the detailed analysis of OS in EGFR wild-type population. The pooled HR was 0.89 (95% CI 0.75-1.06, $p = 0.2$). Combining PFS of ten trials involving 2205 NSCLC harboring wild-type EGFR produced a significant improvement from the doublet targeted therapy (HR 0.68, 95% CI 0.57-0.83, $p < 0.0001$)
- No significant differences were observed expect for PFS in EGFR wild-type population mentioned above.
- In patients with KRAS mutations, the pooled HR for OS and PFS for combination arm versus erlotinib arm were 0.95 (95% CI 0.76-1.19, $p = 0.64$; $I^2 = 34\%$) and 0.23 (95% CI 0.13-0.41, $p < 0.00001$; $I^2 = 0\%$), respectively. = 0%) and In KRAS wild-type population, the pooled HR for OS and PFS were 0.93 (95% CI 0.82-1.05, $p = 0.23$; I^2 0.79 (95% CI 0.64-0.97, $p = 0.03$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

From this analysis, we conclude that erlotinib combined with additional targeted agent, especially anti-angiogenesis and anti-MET agent, could provide superior clinical benefit to patients with previously treated advanced NSCLC. The efficacy of combination therapy for particular selected populations, such as EGFR wildtype population, need further investigation. The absence of a biomarker to identify sensitive populations is a major hurdle for optimal utilization.

Kommentar zum Review:

- Siehe auch: Yu, S. et al., 2016 [85]

Yi L. et al., 2019 [83].

Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: A meta-analysis.

Fragestellung

synthesized the results of different studies, including the overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), PFS, and AEs, to provide more objective data for the optimal clinical use of osimertinib.

Methodik

Population:

- histologically diagnosed with advanced NSCLC

Intervention:

- osimertinib

Komparator:

- siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

- response rate, PFS, and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, and the Cochrane Library on May 4, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) / Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 11 clinical trials (three RCTs, eight single-arm trials) involving 3,086 patients with advanced NSCLC (632 in the three RCTs, 2,454 in the eight single-arm trials)

Charakteristika der Population & Qualität der Studien:

- The eligible studies were published from 2015 to 2017, and the sample size of each study ranged from 60 to 1,217.
- The proportion of female patients varied from 62 to 69% in each study, apart from three studies for which this information was not available.
- In the two studies involving first-line treatment, patients with EGFR-TKIsensitizing mutations accounted for 98.5% (334/339).
- All patients in eight of the nine studies involving secondline treatment or beyond were EGFR T790M-positive. The 80 mg dose of osimertinib was used in 8 of 11 studies.

Table 1. Characteristics of the 11 trials included in the meta-analysis

Study (year)	Country	Trial design	Sub-category	EGFR mutant (%)	Treatment line	Age (years)	Sample size (female %)	Dosage and length of osimertinib	Quality assessment
Mok <i>et al.</i> (2017)	China, America, United Kingdom, Korea, Italy	RCT Phase III	AURA3	T790M (100%)	Second	20–90	279 (62%)	80 mg qd, to PD	Cochrane ROB tool: low risk
Soria <i>et al.</i> (2018)	America	RCT Phase III	FLAURA	Ex19del/L858R (100%) ¹	First	26–93	279 (64%)	80 mg qd, to PD	Cochrane ROB tool: low risk
Nie <i>et al.</i> (2017)	China	RCT Phase III	NR	T790M (100%)	Third	18–80	74 (NR)	80 mg qd, to PD	Cochrane ROB tool: medium risk
Janne <i>et al.</i> (2015)	America, China	Single-arm Phase I	AURA	T790M (NR)	≥Second	28–88	163 (NR)	20–240 mg qd, to PD	NOS: 7
Goss <i>et al.</i> (2016)	America	Single-arm Phase II	AURA2	T790M (100%)	≥Second	35–88	210 (69%)	80 mg qd, to PD	NOS: 8
Planchard <i>et al.</i> (2016)	France	NR	NR	T790M (100%)	≥Second	28–92	350 (67%)	NR	NOS: 6
Marinisi <i>et al.</i> (2017)	America	Single-arm Phase III b	ASTRIS	T790M (100%)	Second	27–92	1,217 (67%)	80 mg qd, to PD	NOS: 6
Ramalingam <i>et al.</i> (2018)	America	Single-arm Phase I	AURA	Ex19del/L858R (92%) ²	First	38–91	60 (64%)	80 or 160 mg qd, to PD	NOS: 7
Yang <i>et al.</i> (2017)	China	Single-arm Phase II (extension)	AURA	T790M (100%)	≥Second	37–89	201 (61%)	80 mg qd, to PD	NOS: 7
Zhou <i>et al.</i> (2017)	China	Single-arm Phase II	AURA17	T790M (100%)	≥Second	26–82	171 (69%)	80 mg qd, to PD	NOS: 5
Hochmair <i>et al.</i> (2017)	Austria	NR	NR	T790M (100%)	Second	NR	82 (NR)	80 mg qd, to PD	NOS: 4

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; Ex19del, exon 19 deletion; NOS, Newcastle–Ottawa Scale; NR, not reported; PD, progression disease; RCT, randomized controlled trial; ROB, risk of bias.

¹T790M (NR)

²T790M (8%).

Studienergebnisse:

- Tumor response
 - About 9 of the 11 studies provided data on second-line treatment or beyond, and the combined ORR on EGFR T790M-positive NSCLC patients treated with osimertinib was 58% (95% CI 46–71%), with obvious heterogeneity ($I^2 = 98\%$, $p < 0.00001$).
 - Nine studies included usable data on DCR, and the pooled DCR was 84% (95% CI 71–97%). The combined DCR of the first-line treatment group was 97% (95% CI 95–99%), ($I^2 = 0\%$, $p = 0.85$), while the pooled DCR for second-line treatment or beyond was 80% (95% CI 63–98%), ($I^2 = 99\%$, $p < 0.00001$).
 - The data on CR, PR, and SD were given by six studies. The pooled CR was 3% (95% CI 1–4%). Subgroup analysis showed that the pooled CR values of the first-line group and the second-line or beyond group were 3% (95% CI 1–4%) ($I^2 = 0\%$, $P = 0.74$) and 3% (95% CI 1–5%), ($I^2 = 79\%$, $P = 0.003$), respectively.
 - The pooled PR was 62% (95% CI 39–84%). Subgroup analysis showed that the pooled PR of the first-line group was 77% (95% CI 72–81%), ($I^2 = 0\%$, $p = 0.51$), while that of the second-line or beyond group was 55% (95% CI 27–84%), ($I^2 = 99\%$, $p < 0.00001$).
 - The pooled SD was 15% (95% CI 9–21%). Subgroup analysis showed that the pooled SD of the first-line group was 17% (95% CI 13–21%), ($I^2 = 0\%$, $p = 0.58$), while the pooled SD of the second-line or beyond group was 14% (95% CI 5–22%), ($I^2 = 94\%$, $p < 0.00001$).
- Progression-free survival
 - The pooled median PFS was 13.06 months (95% CI 10.19– 15.93 months). Subgroup analysis suggested that the pooled median PFS of patients with EGFR-TKI-sensitizing mutations treated with osimertinib was 19.17 months (95% CI 16.88– 21.45 months), ($I^2 = 0\%$, $p = 0.61$). The pooled median PFS of EGFR T790M-positive patients treated with osimertinib was 10.58 months (95% CI 9.20–11.97 months), ($I^2 = 57\%$, $p = 0.07$). The PFS-

6 and PFS-12 were analyzed separately based on the available data from five studies. The pooled PFS-6 was 71% (95% CI 60–82%).

- Subgroup analysis indicated that the pooled PFS-6 of the first-line group was 83% (95% CI 80–87%), with small heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $p = 0.97$). The combined PFS-6 of the second-line or beyond group was 63% (95% CI 58–69%), with significant heterogeneity ($I^2 = 55\%$, $p = 0.11$).
- The combined PFS-12 was 45% (95% CI 26–64%). The pooled PFS-12 of the second-line or beyond group was 32% (95% CI 17–47%), with significant heterogeneity ($I^2 = 95\%$, $p < 0.00001$).
- Toxicities
 - The highest-incidence AE among AEs of all grades was diarrhea, and the combined rate from a total of six studies (579/1,303) was 44% (95% CI 36–52%). The second was rash, and the pooled rate from a total of six studies (556/1,303) was 42% (95% CI 33–51%). Aggregated analysis based on AEs of grade \geq III indicated that the highest incidence was a prolonged QT interval on ECG, and the combined rate was 2% (95% CI 1–3%), with two studies included in the analysis (10/489). The second was neutropenia, and the combined rate was 2% (95% CI 1–3%), with two studies (9/489) included in the analysis. Furthermore, the pooled rate of diarrhea with grade \geq III was 1% (95% CI 0–1%). Five studies (12/1,132) provided data on rash with grade \geq III, and the pooled rate was 1% (95% CI 0–1%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of our study indicate that most patients with advanced NSCLC harboring T790M mutations after earlier-generation EGFR-TKI therapy would respond to osimertinib treatment or exhibit disease control. Osimertinib has impressive antitumor activity in treatment-naïve advanced NSCLC harboring EGFR-TKI-sensitizing mutations. Additionally, the incidences of AEs such as diarrhea and rash were lower than earlier-generation EGFR-TKIs, and there were no prominent serious AEs. Thus, osimertinib is a drug with favorable efficacy as well as tolerable AEs. Further clinical trials comparing firstline osimertinib treatment with the sequential use of earlier-generation EGFR-TKIs and osimertinib are warranted to update this meta-analysis and provide insight for optimizing the clinical use of osimertinib.

Almutairi AR et al., 2019 [2].

Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting the PD-1/PD-L1 pathway for previously treated advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis.

Fragestellung

A network meta-analysis was conducted to compare efficacy/safety of PD-1/PD-L1 inhibitors.

Methodik

Population:

- Previously treated advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- Netzwerkmetaanalyse: immune checkpoint inhibitors that target PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) and its ligand PD-L1 (atezolizumab) in previously treated advanced NSCLC

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression- free survival (PFS), objective response rate (ORR), adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline/PubMed, Cochrane Library, and Embase from inception through 31 May 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Risk of Bias Assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five trials
- all had docetaxel as the comparator arm and included 3024 patients with advanced NSCLC previously treated with chemotherapy
- The majority of patients had non-squamous NSCLC type, wild type of EGFR, no anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocation, PD-L1 expression measured by tumor proportion score (TPS) less than 50%, ECOG performance status score of 1, and one prior line of systemic treatment. Three additional articles provided 2-year and 3-year updates for two nivolumab trials (Checkmate-017, Checkmate-057) (Horn et al., 2017; Vokes et al., 2018) and a 2-year update for an atezolizumab trial (OAK) (Fehrenbacher et al., 2018).

Qualität der Studien:

- All five trials being open-label, they were all considered at high risk of bias in performance and detection. Two studies were rated at high risk of selection bias because they utilized unmasked allocation methods

Studienergebnisse:

- with docetaxel as common comparator there were no differences in OS and PFS between PD-1/PD-L1 inhibitors.
- Pembrolizumab (odds ratio (OR)=2.22, 95%CrI=1.28–3.70) and nivolumab (OR=1.92, 95%CrI=1.15–3.23) had higher ORRs than atezolizumab and at PD-L1 expression $\geq 50\%$ and $\geq 1\%$.
- Probabilistically, pembrolizumab ranked first in OS and ORR, and in OS sub-analyses for adenocarcinoma, EGFR-mutant, ECOG-score-1, male, and age < 65 years.
- Nivolumab ranked first in PFS, and in OS sub-analyses for squamous-cell disease, EGFR-wild-type, and ECOG-score-0.
- Pembrolizumab and nivolumab ranked the best option for most of adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, pembrolizumab and nivolumab prevailed in overall OS and ORR benefits over atezolizumab in our overall network metaanalysis. However, our analyses also suggest that

clinical (NSCLC type, ECOG status), genomic (EGFR, PD-L1 expression), and demographic (gender, age) patient characteristics, as well as safety and tolerance, should be considered in treatment decision-making about PD-1 and PDL1 checkpoint inhibitors in previously-treated patients with advanced NSCLC. Real-world evidence is necessary to complement trial evidence under conditions of greater heterogeneity in patients and treatment settings.

Connock M et al., 2019 [8].

Comparative survival benefit of currently licensed second or third line treatments for epidermal growth factor receptor (EGFR) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) negative advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and secondary analysis of trials.

Fragestellung

With the aim of gauging patient survival benefit, we conducted a systematic review of randomised controlled trials (RCT) and compared survival outcomes from available licensed treatments for patients with advanced/metastatic NSCLC.

Methodik

Population:

- adult patients with advanced or metastatic (IIIB and/or IV) NSCLC with non-squamous (adenocarcinoma, large cell) or squamous histology who had experienced failure to prior first line chemotherapy (i.e., those receiving second line treatment and beyond); had either predominantly negative or 100% negative expression of anaplastic lymphoma kinase (ALK); had either predominantly negative or 100% negative expression of epidermal growth factor receptor (EGFR).

Intervention/Komparator:

- Docetaxel (DOC), Pemetrexed (PEM), Ramucirumab plus docetaxel (RAM + DOC), Erlotinib (ERL), Nintedanib plus docetaxel (NIN +DOC), Afatinib (AFA), Nivolumab (NIVO), and Pembrolizumab (PEMBRO), Atezolizumab (ATEZO)

Endpunkte:

- overall survival or progression-free survival

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE; EMBASE; Web of Science) from January, 2000 up to July, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 primary RCT studies with 7581 participants
- The 11 RCTs compared nine different drugs with the majority of comparisons were against DOC

Charakteristika der Population:

- Study sample size ranged from 208 to 1314 patients; studies included predominantly people with stage IV NSCLC and performance status 1

Qualität der Studien:

- Nine studies were considered as high-risk of bias due to the lack of blinding of participants and personnel. The five RCTs evaluating checkpoint inhibitors versus DOC were open-label and were considered as high-risk due to performance bias. LUME-LUNG-1 was rated at low risk of bias for all the key domains. Only HORG and TAILOR [18, 22] had public funding, so the remaining studies were rated as high-risk due to “other source bias”.

Studienergebnisse:

- patients regardless of histology groups, targeted drugs (ramucirumab and nintedanib) yielded small overall survival gains of < 2.5 months over docetaxel, erlotinib provided no benefit, while immunotherapies (atezolizumab and pembrolizumab) delivered 5 to 6 months gain.
- Studies with patients stratified by histology confirmed the apparent superiority of immunotherapy (nivolumab and atezolizumab) over targeted treatments (ramucirumab, nintedanib, afatinib) providing between about 4 to 8 months OS gain over docetaxel.
- In network analysis immunotherapies consistently ranked higher than alternatives irrespective of population histology and outcome measure.

Table 2 Mean survival (months) estimates from studies of patients with mixed histologies

TRIAL	Outcome	Intervention (n)	Control (n)	Intervention minus control
REVEL		Ram + Doc (628)	Plac + Doc (625)	
RMS [95% CI]	to 19 mos	11.00 [10.47–11.52]	10.01 [9.48–10.55]	0.99 [0.24–1.73]
Mean total OS	R_{mSext}	15.02	14.31	0.71
Mean total OS	Weibull [95% CI]	14.87 [13.40–16.57]	12.99 [11.71–14.46]	1.88 [–0.22–3.98]
Mean total OS	Weibull formula	14.87	12.98	1.89
LUMELUNG-1		Nin + Doc (655)	Plac + Doc (659)	
RMS [95% CI]	to 19 mos	10.85 [10.35–11.36]	10.38 [9.88–10.87]	0.48 [–0.23–1.18]
Mean total OS	R_{mSext}	14.38	13.57	0.82
Mean total OS	Weibull [95% CI]	14.08 [12.97–15.31]	13.21 [12.17–14.35]	0.87 [–0.73–2.47]
Mean total OS	Weibull formula	14.08	13.20	0.88
POPLAR		Atezolizumab (144)	Docetaxel (143)	
RMS [95% CI]	to 19 mos	11.84 [10.71–12.97]	10.39 [9.33–11.46]	1.45 [–0.11–3.00]
Mean total OS	R_{mSext}	20.76	13.00	7.76
Mean total OS	Weibull [95% CI]	17.89 [13.69–24.31]	12.15 [10.02–15.05]	5.74 [–0.135–11.61]
Mean total OS	Weibull formula	17.93	12.15	5.78
OAK		Atezolizumab (425)	Docetaxel (425)	
RMS [95% CI]	to 19 mos	12.31 [11.65–12.96]	10.68 [10.03–11.33]	1.62 [0.70–2.55]
Mean total OS	R_{mSext}	20.76	12.24	8.52
Mean total OS	Weibull [95% CI]	18.93 [16.54–21.81]	13.59 [12.11–15.32]	5.34 [2.25–8.43]
Mean total OS	Weibull formula	18.98	13.34	5.64
KEYNOTE-010		Pembrolizumab (344)	Docetaxel (343)	
RMS [95% CI]	to 19 mos	11.40 [10.62–12.19]	9.82 [9.05–10.59]	1.58 [0.48–2.68]
Mean total OS	R_{mSext}	20.64	12.74	7.89
Mean total OS	Weibull [95% CI]	16.14 [13.51–19.68]	11.10 [9.68–12.88]	5.04 [1.57–8.52]
Mean total OS	Weibull formula	16.43	10.42	6.01
TAILOR		Erlotinib (109)	Docetaxel (110)	
RMS [95% CI]	to 19 mos	7.66 [6.15–8.81]	9.30 [8.02–10.57]	–1.64 [–3.36–0.08]
Mean total OS	R_{mSext}	8.90	11.16	–2.26
Mean total OS	Weibull [95% CI]	8.67 [6.99–10.86]	11.11 [8.80–14.25]	–2.44 [–5.78–0.90]
Mean total OS	Weibull formula	8.67	11.10	–2.43
HORG		Erlotinib (166)	Pemetrexed (166)	
RMS [95% CI]	to 19 mos	10.18 [9.10–11.26]	9.85 [8.73–10.97]	0.33 [–1.23–1.88]
Mean total OS	R_{mSext}	15.33	14.42	0.91
Mean total OS	Weibull [95% CI]	15.02 [11.94–18.94]	13.86 [11.21–17.35]	1.16 [–3.5–5.82]
Mean total OS	Weibull formula	15.12	13.86	1.25
Hanna		Pemetrexed (283)	Docetaxel (288)	
RMS [95% CI]	to 19 mos	8.80 [8.10–9.50]	8.70 [7.96–9.44]	0.10 [–0.92–1.12]
Mean total OS	R_{mSext}	9.64	8.83	0.81
Mean total OS	Weibull [95% CI]	9.34 [8.30–10.57]	9.35 [8.20–10.74]	–0.01 [–1.71–1.69]
Mean total OS	Weibull formula	9.34	9.34	–0.01

OS overall survival, RMS restricted mean survival; R_{mSext} restricted mean survival exponentially extended from the end of the KM plot, Mean total OS Weibull formula mean OS estimated from Weibull model parameters using the formula published by Davies et al. [13]



Table 3 Estimates of mean survival (months) based on studies of patients with squamous histology

TRIAL	Outcome	Intervention (n)	Control (n)	Intervention minus control
REVEL		Ram + Doc (157)	Plac + Doc (171)	
RMS [95% CI]	to 24 mos	10.89 [19.65–12.13]	9.92 [8.75–11.10]	0.96 [–0.75–2.67]
Mean total OS	R_{mSext}	12.04	11.87	0.17
Mean total OS	Weibull [95% CI]	11.91 [10.01–14.29]	11.08 [9.31–13.29]	0.83 [–2.09–3.75]
Mean total OS	Weibull formula	11.90	11.07	0.83
Lux-lung 8		Afatinib (398)	Erlotinib (397)	
RMS [95% CI]	to 24 mos	10.48 [9.67–11.28]	8.95 [8.23–9.67]	1.52 [0.44–2.61]
Mean total OS	R_{mSext}	10.98	9.87	1.11
Mean total OS	Weibull [95% CI]	11.46 [10.19–12.94]	9.32 [8.39–10.37]	2.14 [0.45–3.83]
Mean total OS	Weibull formula	11.35	9.41	1.94
LUME LUNG-1		Nin + Doc (276)	Docetaxel (279)	
RMS [95% CI]	to 24 mos	10.65 [9.79–11.52]	10.14 [9.26–11.02]	0.51 [–0.72–1.75]
Mean total OS	R_{mSext}	11.76	12.19	–0.43
Mean total OS	Weibull [95% CI]	11.67 [10.42–13.07]	11.73 [10.31–13.38]	–0.06 [–2.09–1.97]
Mean total OS	Weibull formula	11.67	11.72	–0.06
Checkmate_017		Nivolumab (135)	Docetaxel (137)	
RMS [95% CI]	to 24 mos	11.94 [10.48–13.39]	8.33 [7.15–9.52]	3.61 [1.73–5.48]
Mean total OS	R_{mSext}	17.14	9.76	7.37
Mean total OS	Weibull [95% CI]	15.92 [12.79–19.94]	9.41 [7.78–11.41]	6.51 [2.50–10.52]
Mean total OS	Weibull formula	15.95	9.40	6.55
OAK		Atezolizumab (112)	Docetaxel (110)	
RMS [95% CI]	to 24 mos	11.99 [10.37–13.62]	9.73 [8.31–11.14]	2.27 [0.11–4.42]
Mean total OS	R_{mSext}	14.80	10.41	4.40
Mean total OS	Weibull [95% CI]	14.34 [11.31–18.58]	10.26 [8.45–12.52]	4.08 [–0.09–8.25]
Mean total OS	Weibull formula	14.34	10.25	4.09
Hanna		Pemetrexed (78)	Docetaxel (94)	
RMS [95% CI]	to 24 mos	NOT REACHED		
Mean total OS	R_{mSext}	7.40	8.83	–1.43 [–0.75–2.67]
Mean total OS	Weibull [95% CI]	7.22 [5.95–8.75]	8.83 [7.32–10.59]	–1.61 [–5.84–2.62]
Mean total OS	Weibull formula	7.22	8.82	–1.61

OS overall survival, RMS restricted mean survival, R_{mSext} restricted mean survival exponentially extended from the end of the KM plot, Mean total OS Weibull formula mean OS estimated from Weibull model parameters using the formula published by Davies et al. [13]

Table 4 Estimates of mean survival (months) based on studies of patients with non- squamous histology

TRIAL	Outcome	Intervention (n)	Control (n)	Intervention minus control
REVEL		Plac + Doc (465)	Plac + Doc (447)	
RMS [95% CI]	to 27 mos	13.50 [12.60–14.40]	12.10 [11.20–13.00]	1.39 [0.12–2.67]
Mean total OS	R_{mSext}	18.18	14.88	3.31
Mean total OS	Weibull [95% CI]	15.98 [14.16–18.15]	13.56 [12.00–15.41]	2.42 [–0.20–5.04]
Mean total OS	Weibull formula	16.98	13.56	2.43
LUME LUNG-1		Nin+Doc (322)	Plac + Doc (336)	
RMS [95% CI]	to 27 mos	14.18 [13.14–15.21]	12.62 [11.65–13.59]	1.55 [0.14–2.97]
Mean total OS	R_{mSext}	17.84	14.90	2.94
Mean total OS	Weibull [95% CI]	17.29 [15.24–19.68]	14.45 [12.88–16.26]	2.84 [0.05–5.63]
Mean total OS	Weibull formula	17.30	14.45	2.85
Checkmate_057		Nivolumab (292)	Docetaxel (290)	
RMS [95% CI]	to 27 mos	13.93 [12.77–15.09]	11.79 [10.78–12.80]	2.14 [0.61–3.68]
Mean total OS	R_{mSext}	18.29	14.72	3.57
Mean total OS	Weibull [95% CI]	18.04 [15.48–21.07]	13.32 [11.73–15.18]	4.72 [1.44–8.00]
Mean total OS	Weibull formula	18.13	13.31	4.82
OAK		Atezolizumab (313)	Docetaxel (315)	
RMS [95% CI]	to 27 mos	15.62 [14.5–16.72]	13.07 [11.99–14.15]	2.55 [1.00–4.09]
Mean total OS	R_{mSext}	23.76	13.09	10.67
Mean total OS	Weibull [95% CI]	20.70 [17.64–24.51]	15.02 [13.05–17.43]	5.68 [1.61–9.75]
Mean total OS	Weibull formula	20.79	15.01	5.77
Hanna		Pemetrexed (205)	Docetaxel (194)	
RMS [95% CI]	to 27 mos	na	na	na
Mean total OS	R_{mSext}	12.54	10.72	1.82
Mean total OS	Weibull [95% CI]	11.88 [10.27–13.82]	10.53 [9.11–12.20]	1.35 [–1.00–3.70]
Mean total OS	Weibull formula	11.87	10.52	1.35

OS overall survival, RMS restricted mean survival, R_{mSext} restricted mean survival exponentially extended from the end of the KM plot, Mean total OS Weibull formula mean OS estimated from Weibull model parameters using the formula published by Davies et al. [13]

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on our review, NIVO, PEMBRO and ATEZO exhibit superior benefit compared to other licensed drugs indicated for people with non-specific late stage NSCLC. The patient survival gains over chemotherapy from these drugs appear to be fairly substantial in the context of an expected average survival with DOC of less than 1 year for people with squamous histology and a little over a year for those with non-squamous histology.

Tartarone A et al., 2019 [76].

Anti-PD-1 versus anti-PD-L1 therapy in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis.

Fragestellung

The aim of this meta-analysis is an indirect comparison between anti-PD-1 and anti-PD-L1 inhibitors in terms of efficacy and tolerability in pretreated patients with advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- patients with NSCLC who progress after a first-line therapy

Intervention:

- immune checkpoint agent (anti-PD-1 or anti-PD-L1)

Komparator:

- docetaxel

Endpunkte:

- OS, PFS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Web of Sciences up to 30 September 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven studies were included in the analysis
- A total of 4664 patients were analyzed, among these 2735 cases in the experimental group and 1929 cases in the control group.
- All the studies were Phase III (6/7) or Phase II RCTs (1/7).

Charakteristika der Population:

Clinical trials	Experimental arm	Control arm	Primary end points	Number of patients (experimental/docetaxel)	Patient selection based on PD-L1 status	Ref.
Javelin	Avelumab	Docetaxel	OS	396/396	No	[12]
OAK	Atezolizumab	Docetaxel	OS	425/425	No	[7]
POPLAR	Atezolizumab	Docetaxel	OS	144/143	No	[11]
CheckMate 017	Nivolumab	Docetaxel	OS	135/137	No	[4]
CheckMate 057	Nivolumab	Docetaxel	OS	292/290	No	[5]
KEYNOTE 010	Pembrolizumab	Docetaxel	OS, PFS	345; 346/343	TPS \geq 1%	[6]
CheckMate 078	Nivolumab	Docetaxel	OS	338/166	No	[25]

OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; TPS: Tumor proportion score.

Qualität der Studien:

- The median Jadad score was five, confirming a high level of quality.

Studienergebnisse:

- Considering the overall survival ICIs showed very robust efficacy over docetaxel, while in terms of progression-free survival the therapy with ICIs is slightly favored.
- Anti-PD-1 gives a more significant benefit than anti-PD-L1; however, excluding the KEYNOTE 010 trial that enrolled only PD-L1-positive patients, the subgroup difference remains only in terms of progression-free survival.

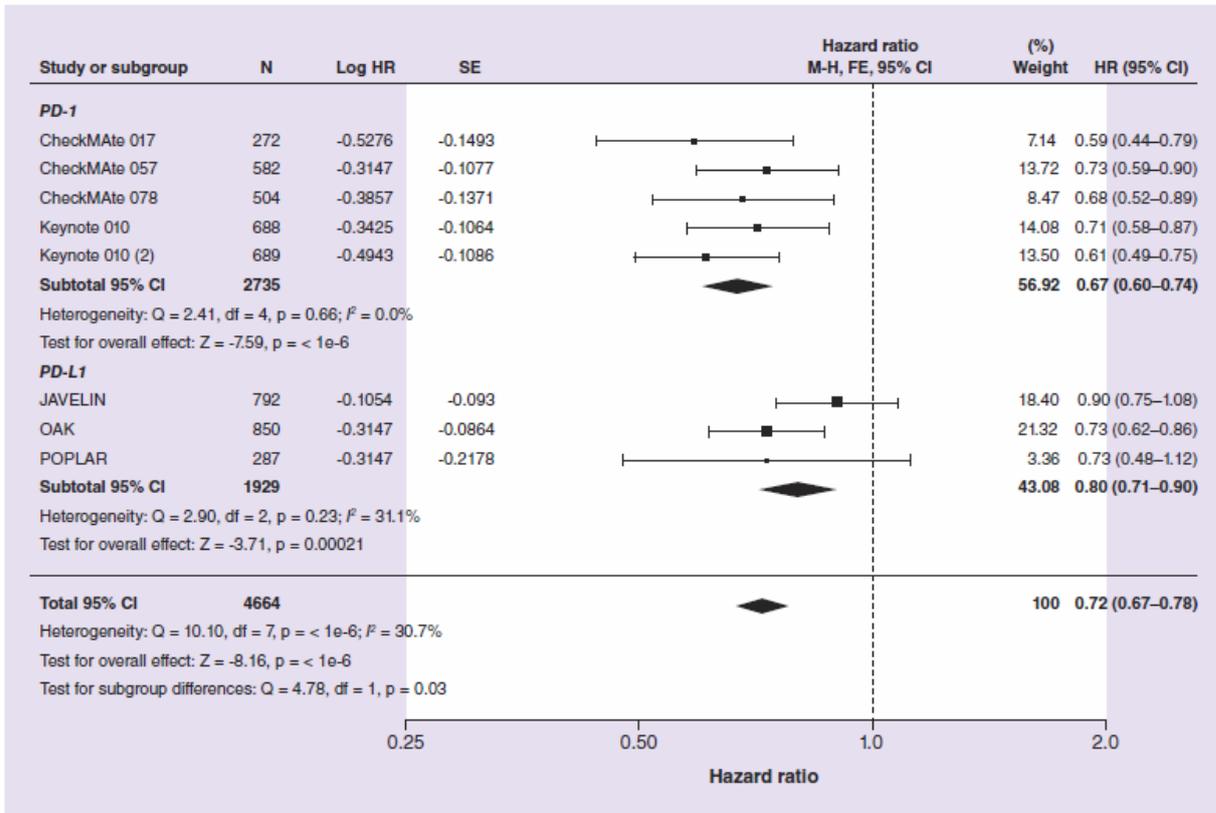


Figure 2. Forest plots of hazard ratios for overall survival comparing anti PD-1 and anti PD-L1 to docetaxel in all the collected non-small-cell lung cancer trials.
HR: Hazard ratio; SE: Standard error.

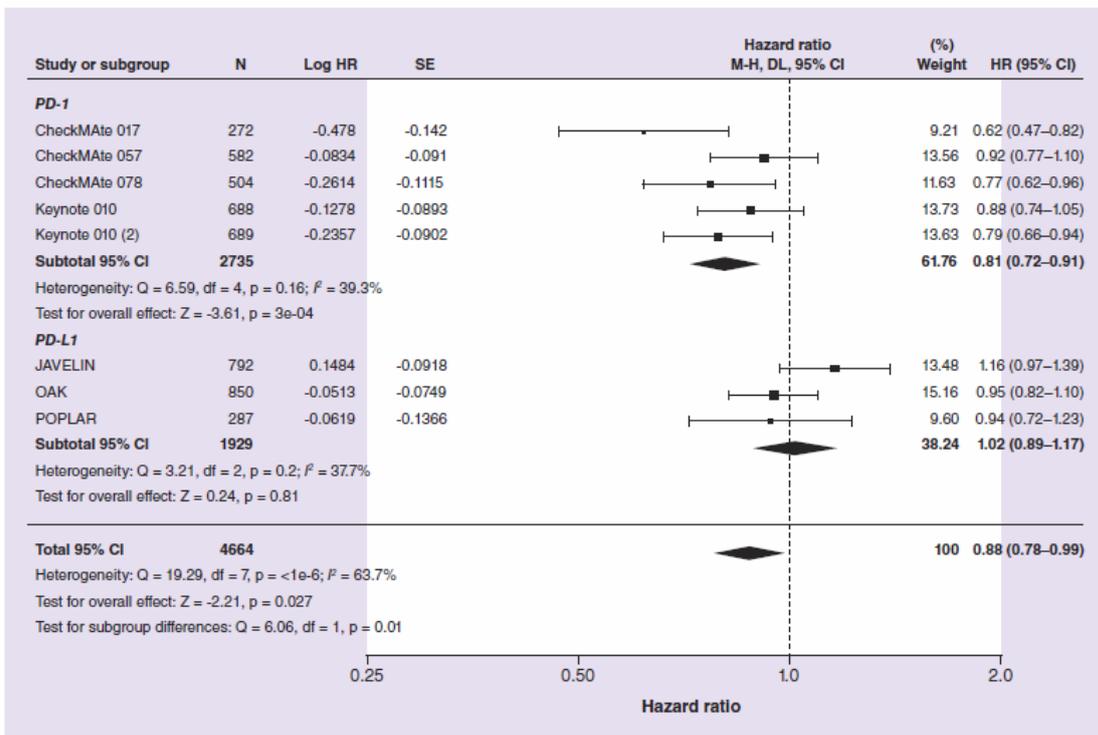


Figure 3. Forest plots of hazard ratios for progression free survival comparing anti PD-1 and anti PD-L1 to docetaxel in all the collected non-small-cell lung cancer trials.
HR: Hazard ratio; SE: Standard error.

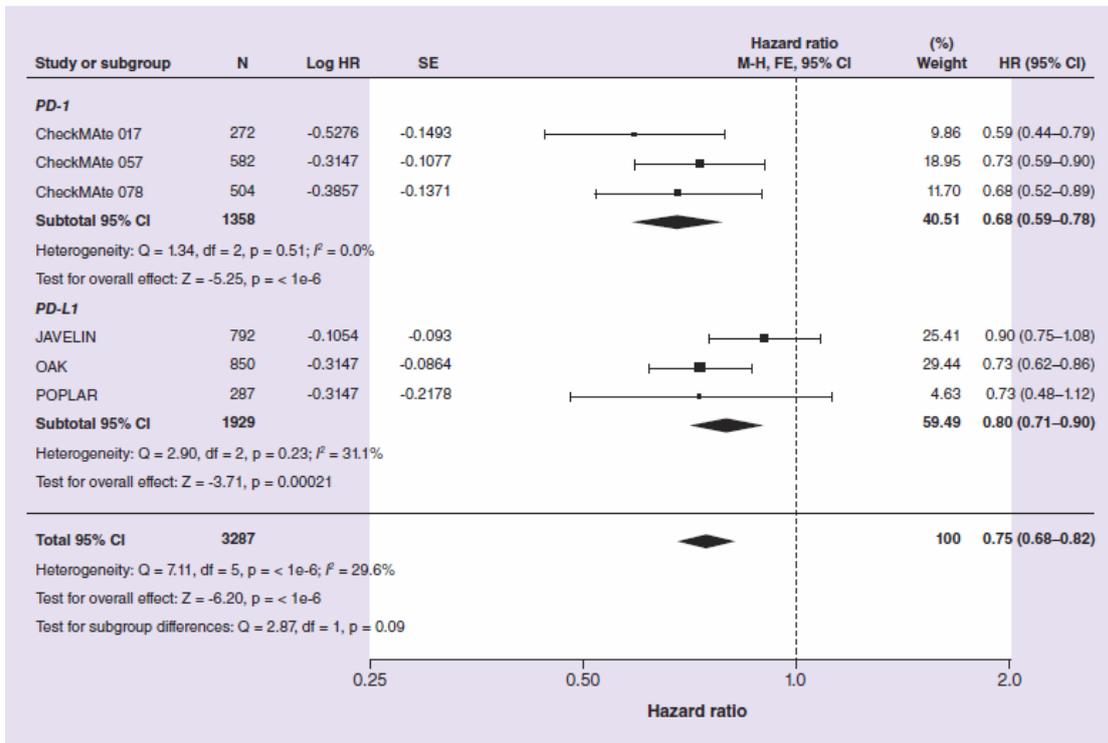


Figure 4. Forest plots of hazard ratios for overall survival comparing anti PD-1 and anti PD-L1 to docetaxel in NSCLC in all trials but without the KEY010 trial that enrolled only PD-L1-positive patients.
HR: Hazard ratio; SE: Standard error.

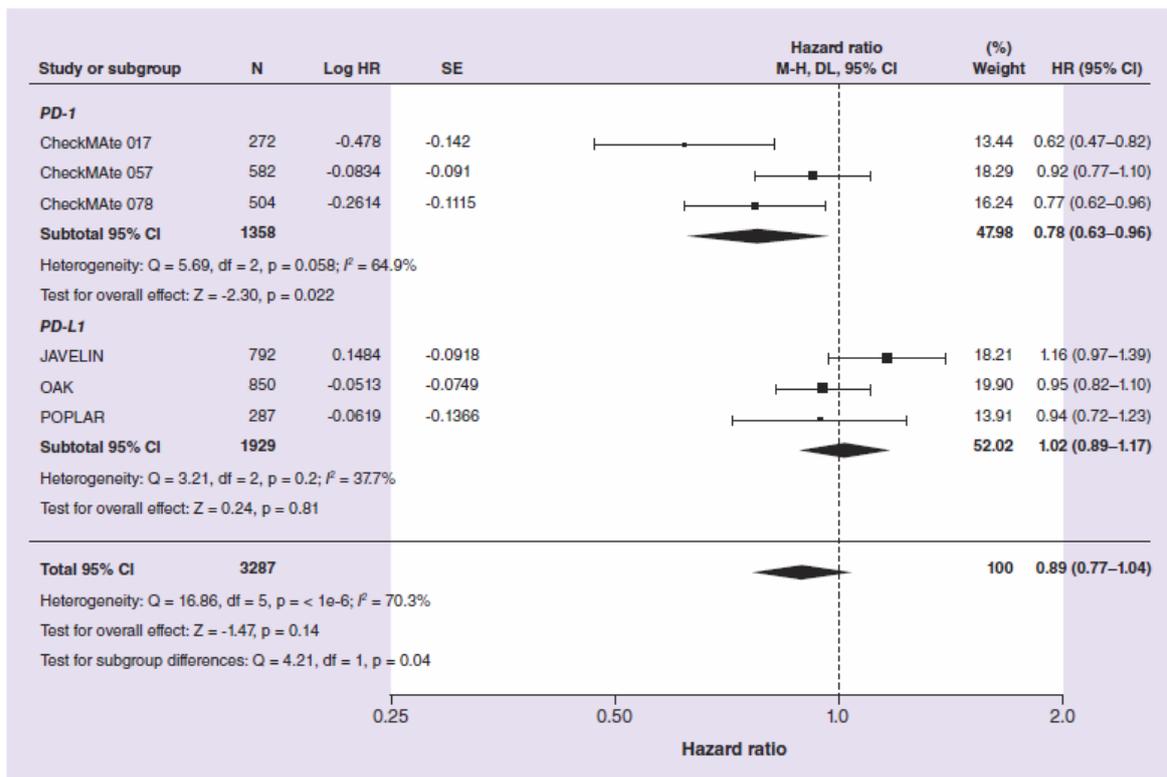


Figure 5. Forest plots of hazard ratios for progression free survival comparing anti PD-1 and anti PD-L1 to docetaxel in non-small-cell lung cancer in all trials but without the KEY010 trial that enrolled only PD-L1-positive patients.
HR: Hazard ratio; SE: Standard error.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The advent in clinical practice of ICIs determined a major breakthrough in the battle against solid tumors, including NSCLC. At present, in view of the results obtained in large Phase III studies, two anti-PD-1 (nivolumab and pembrolizumab) and one anti-PD-L1 (atezolizumab) can be used interchangeably in pretreated NSCLC patients. Considering that so far, no published trials have compared anti-PD-1 to anti-PD-L1 therapies, some differences between these agents could emerge from the analysis of the data available in the literature. Our meta-analysis, based on seven studies including more than 4000 patients, as well as confirming the superiority in terms of efficacy and tolerability of ICIs versus docetaxel, would indicate a slight benefit from anti-PD-1 than from anti-PD-L1 inhibitors, always keeping in mind the possible biases of this indirect comparison.

Kommentar zum Review:

- Siehe auch: Khunger, M. et al., 2018 [46] & Tan, P. S. et al., 2018 [75]

Vickers AD et al., 2019 [78].

Relative efficacy of interventions in the treatment of second-line non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

a systematic review and network meta-analysis (NMA) of second-line treatments in all subgroup combinations determined by histology, programmed death ligand 1 (PD-L1) expression, and epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation.

Methodik

Population:

- Patients with locally advanced or metastatic NSCLC who had progressed after first-line chemotherapy.

Intervention/Komparator:

- regimens containing the following interventions: docetaxel (any dose), erlotinib (150mg), gefitinib (250mg), gemcitabine (any dose), nintedanib (200mg), nivolumab (3 mg/kg), pembrolizumab (any dose), pemetrexed (500 mg/m²), ramucirumab (10 mg/kg), vinorelbine (any dose), and best supportive care, S-1 (40mg/m²), bevacizumab (15 mg/kg) and pembrolizumab

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, PubMed, EMBASE, Biosciences Information Service (using the Dialog Platform), Cochrane Library, and abstracts from scientific meetings were searched for RCTs published up to September 2015



- Docetaxel plus nintedanib showed similar efficacy to docetaxel plus ramucirumab in the nonsquamous populations.
- EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) erlotinib and gefitinib showed superior levels of efficacy in EGFR mutation-positive populations and the one PD-1 immunotherapy (nivolumab) studied showed superior efficacy in the populations exhibiting high PD-L1 expression.

Table 2 Summary of interventions that showed a significant ($P < 0.05$) benefit over single-agent docetaxel (75 mg/m^2): fixed-effects NMA

Histology	PD-L1 expression	EGFR mutation	Occurrence (Non-Asian)	Occurrence (Asian)	OS (I-Hazard ratio NMA)	PFS (Fractional polynomial NMA)
Non-squamous	< 5%	Negative	32.8%	21.2%	Docetaxel + nintedanib: 2.6 (0.1, 5.6) Docetaxel + ramucirumab: 2.3 (0.3, 4.6)	Docetaxel + ramucirumab: 1.2 (0.6, 1.9)
Squamous	< 5%	Negative	21.0%	20.2%	Nivolumab: 5.5 (0.7, 12.4) Docetaxel + ramucirumab: 2.0 (0.3, 4.0)	Nivolumab: 2.6 (0.0, 5.8) ^a Docetaxel + ramucirumab: 1.2 (0.6, 1.9)
Non-squamous	≥ 5%	Negative	20.5%	13.3%	Nivolumab: 12.9 (5.6, 23.8) Docetaxel + nintedanib: 2.6 (0.1, 5.6) Docetaxel + ramucirumab: 2.3 (0.3, 4.6)	Nivolumab: 5.0 (2.2, 8.2) Docetaxel + ramucirumab: 1.2 (0.6, 1.9)
Squamous	≥ 5%	Negative	13.2%	12.7%	Nivolumab 8.0 (1.6, 17.8) Docetaxel + ramucirumab: 2.0 (0.3, 4.0)	Nivolumab: 5.7 (1.8, 10.1) Docetaxel + ramucirumab: 1.2 (0.6, 1.9)
Non-squamous	< 5%	Positive	7.2%	18.8%	Docetaxel + erlotinib: 13.4 (4.8, 27.0) Erlotinib + pemetrexed: 8.0 (0.3, 28.5) Erlotinib: 7.4 (2.5, 14.9) Gefitinib: 4.4 (0.8, 10.5) Docetaxel + nintedanib: 2.6 (0.1, 5.6) Docetaxel + ramucirumab: 2.3 (0.3, 4.6)	Docetaxel + erlotinib: 8.1 (4.9, 10.9) Erlotinib + pemetrexed: 7.0 (1.2, 14.6) Erlotinib: 6.8 (3.4, 11.3) Gefitinib: 5.4 (2.7, 8.6) Docetaxel + ramucirumab: 1.2 (0.6, 1.9)
Squamous	< 5%	Positive	0.5%	1.3%	Docetaxel + erlotinib: 11.9 (4.2, 23.8) Erlotinib: 6.5 (2.2, 13.2) Nivolumab: 5.5 (0.7, 12.4) Gefitinib: 3.9 (0.7, 9.3) Docetaxel + ramucirumab: 2.0 (0.3, 4.0)	Docetaxel + erlotinib: 8.1 (4.9, 10.9) Erlotinib: 6.8 (3.4, 11.3) Gefitinib: 5.4 (2.7, 8.6) Nivolumab: 2.6 (0.0, 5.8) ^a Docetaxel + ramucirumab: 1.2 (0.6, 1.9)
Non-squamous	≥ 5%	Positive	4.5%	11.8%	Docetaxel + erlotinib: 13.4 (4.8, 27.0) Nivolumab: 12.9 (5.6, 23.8) Erlotinib + pemetrexed: 8.0 (0.3, 28.5) Erlotinib: 7.4 (2.5, 14.9) Gefitinib: 4.4 (0.8, 10.5) Docetaxel + nintedanib: 2.6 (0.1, 5.6) Docetaxel + ramucirumab: 2.3 (0.3, 4.6)	Docetaxel + erlotinib: 8.1 (4.9, 10.9) Erlotinib + pemetrexed: 7.0 (1.2, 14.6) Erlotinib: 6.8 (3.4, 11.3) Gefitinib: 5.4 (2.7, 8.6) Nivolumab: 5.0 (2.2, 8.2) Docetaxel + ramucirumab: 1.2 (0.6, 1.9)
Squamous	≥ 5%	Positive	0.3%	0.8%	Docetaxel + erlotinib: 11.9 (4.2, 23.8) Nivolumab 8.0 (1.6, 17.8) Erlotinib: 6.5 (2.2, 13.2) Gefitinib: 3.9 (0.7, 9.3) Docetaxel + ramucirumab: 2.0 (0.3, 4.0)	Docetaxel + erlotinib: 8.1 (4.9, 10.9) Erlotinib: 6.8 (3.4, 11.3) Nivolumab: 5.7 (1.8, 10.1) Gefitinib: 5.4 (2.7, 8.6) Docetaxel + ramucirumab: 1.2 (0.6, 1.9)

Docetaxel = docetaxel (75 mg/m^2) 3 times a week; difference in mean survival relative to docetaxel (75 mg/m^2) after colon with 95% credible intervals in parentheses. Treatments shown in bold indicate relatively better performance in a group; (typically, the highest predicted mean survival) and performed better than one or more other treatments in the same group ($P < 0.05$). Occurrence of each tumor subgroup are only approximate and based on the following: 65% nonsquamous, 35% squamous [5]; non-Asian: 18% EGFR mutation positive in nonsquamous tumors; Asian: 47% EGFR mutation in nonsquamous tumors [76]; 8 times more likely to be EGFR positive if nonsquamous compared to squamous [77] and 38.5% PD-L1 ≥ 5% (combined data from Borghaei et al. [39]; Brahmer et al. [40]). Predictions from the NMA assumed relationships for each factor are the same across any other factor. This allowed predictions to be made across all subgroups, but where subgroups are rare, there may be little actual direct evidence for that patient population
^aBorderline significance ($P = 0.0508$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

New treatments for NSCLC are being developed and studied; these treatments often are specific to particular biomarkers. This will add further complexity to NMAs conducted in this disease area. However, the results from this study should help inform the decision-making process for prescribing currently available treatments and could be used to help power future trials. Results also may be used to serve as a reference for the efficacy of existing treatments for patients with a particular tumor type, where only mixed population evidence so far exists. As far as we know, this is the only NMA in which investigators have attempted to model the treatment covariate interactions present in NSCLC for second-line treatment after disease progression has occurred.

Wan N et al., 2019 [79].

A pooled meta-analysis of PD-1/L1 inhibitors incorporation therapy for advanced non-small cell lung cancer.

Fragestellung

This meta-analysis summarized recent developments in four combination regimens of PD-1/L1 inhibitors.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC patients

Intervention/Komparator:

- anti-PD1/L1 antibody with CTLA-4 inhibitors/chemotherapy/EGFR-TKIs/IDO inhibitors

Endpunkte:

- ORR, PFS, OS and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, the Cochrane Library and the Embase database up to July 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risks of bias within studies without comparable arms were assessed using the methodological item for non-randomized studies (MINORS) / Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seventeen trials / 1,222 NSCLC patients
- Six studies involved research into the combination therapy of anti-PD-1/L1 antibody and chemotherapy involving 700 patients. Four studies reported the combination therapy of anti-PD-1/L1 antibody with EGFR-TKIs, and 95 patients were enrolled. One study reported the combination of pembrolizumab with epacadostat involving 43 patients.

Qualität der Studien:

Table S1 Bias risk evaluation of the studies without comparable arms in the meta-analysis

Reference	A clearly stated aim	Inclusion of consecutive patients	Prospective collection of data	Endpoints appropriate to the aim of the study	Unbiased assessment of the study endpoint	Follow-up period appropriate to the aim of the study	Loss to follow up less than 5%	Prospective calculation of the study size	Score
Patnaik [2015] ¹	1	2	0	2	0	0	1	1	7
Gubens [2016] ²	1	2	0	2	0	2	2	1	10
Antonia [2014] ³	1	2	0	2	0	2	2	1	10
Hellmann [2017] ⁴	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Antonia [2016] ⁵	2	2	1	2	0	2	2	2	13
Gadgeel [2016] ⁶	1	2	0	2	0	2	2	1	10
Kanda [2016] ⁷	2	2	2	2	0	2	2	1	13
Liu [2015] ⁸	1	2	0	2	0	0	2	1	8
Rizvi [2016] ⁹	2	2	2	2	0	2	2	2	14
Gettinger [2014] ¹⁰	1	2	0	2	0	2	2	1	10
Gibbons [2016] ¹¹	1	2	0	2	0	0	2	1	8
Ma [2016] ¹²	1	2	0	2	0	2	2	2	11
Ahn [2016] ¹³	2	2	0	2	0	0	2	1	9
Gangadhar [2017] ¹⁴	1	1	0	2	0	0	2	1	7

Table S2 Bias risk evaluation of the randomized controlled trials included in the meta-analysis

Reference	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
Hellmann [2018] ¹⁵	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Unclear risk
Langer [2016] ¹⁶	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Gandhi [2018] ¹⁷	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	unclear risk

Studienergebnisse:

- Pooled ORR of combination therapy for first/second or more line therapy
 - Second-Line Therapy: A total of 5 eligible trials^{24,27,28,34,39} involving 125 patients were included to evaluate the efficacy of anti-PD-1/L1 antibody combination therapy in the second or more line setting for NSCLC patients, and the ORR ranged from 17% to 55%. The combined ORR was 32.0% (95% CI: 23–42%) (Figure 4B). The pooled ORR of anti-PD-1/L1 antibody combination therapy with anti-CTLA-4 antibody/chemotherapy/EGFR-TKIs/IDO inhibitors in the second or more line setting for NSCLC patients was 36% (95% CI: 8–65%), 17% (95% CI: –13–46%), 39% (95% CI:19–59%) and 35% (95% CI:20–50%), respectively.
- The pooled 6-month progression-free survival rate (6m PFSr) and 1-year overall survival rate (1y OSr) for combination therapy of PD-1/L1 inhibitors with CTLA-4 inhibitors or chemotherapy were 35% or 65% (6m PFSr) and 31% or 70% (1y OSr) respectively. Anti-PD-1/L1 drugs combined with anti-CTLA-4 drugs exhibited a more potent efficacy on PD-L1 positive patients (OR=0.33, 95%CI: 0.12–0.88). This trend was not observed in patients receiving combination therapy of PD-1/L1 inhibitors with chemotherapy (OR=0.96, 95%CI: 0.51–1.78).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, the four combination regimens involving PD-1/L1 inhibitors with CTLA-4 inhibitors, chemotherapy, EGFR-TKIs and IDO inhibitors were potential treatment strategies and well tolerated for NSCLC patients. Further, the therapy lines and PD-L1 expression status were correlated with treatment efficacy.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population u.a. hinsichtlich Linie und advanced/metastasiert

Zhang L et al., 2020 [86].

The Effect of Next-Generation TKI in Non-Small Cell Lung Cancer after Failure of First-Line Treatment: a Meta-Analysis.

Fragestellung

We performed this meta-analysis by including relevant trials which have been designed to determine its efficacy and toxicity with EGFR TKIs and focus primarily on whether next-generation EGFR-TKIs was superior in pre-treated NSCLC with first-line EGFR-TKI therapy.

Methodik

Population:

- Patient with treatment-refractory advanced NSCLC after failure of first-generation EGFR-TKIs

Intervention/Komparator:

- next-generation EGFR-TKIs vs. chemotherapy

Endpunkte:

- overall survival, progression-free survival, tumor response, toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and Cochrane Database of Systematic Reviews from their inception to September, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- three RCTs

Charakteristika der Population:

The Effect of Next-Generation TKI in Non-Small Cell Lung Cancer after Failure of First-Line Treatment: a...

Table 1 Detailed description of included trails

Study	Year	Treatment regimen		Patients number		Age(years)	
		Study arm	Comparative arm	Study arm	Comparative arm	Study arm	Comparative arm
V.A. Miller	2012	afatinib plus best supportive care	Placebo plus best supportive care	390	195	58	59
T.S. Mok	2016	osimertinib	intravenous pemetrexed plus either carboplatin or cisplatin	279	140	62	63
Keke Nie	2018	osimertinib	docetaxel plus bevacizumab	74	73	49.4	48.6

Qualität der Studien:

- keine weiteren Angaben über Studiendesign hinaus

Studienergebnisse:

- PFS: benefit was found between next-generation EGFR-TKIs and chemotherapy (OR = 0.34,95%CI = 0.29–0.40, P < 0.00001).
- OS: no significant statistical difference of OS when comparing the two groups
- ORR: there is advantage between two groups (OR = 10.48,95%CI = 3.87–28.34, P < 0.00001)
- AEs: diarrhoea, rash/acne, nausea, vomiting, and anemia were included → data did not reach a statistically significant level (P>0.05).
- DCR: data did show advantage in the next generation EGFR-TKIs groups (OR = 6.03,95%CI = 4.41–8.25, P < 0.00001)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Acquired resistance refers to disease progression after response to first-generation EGFR-TKI is complicated; and the survival result is gloomy if resistance occurs. Our data showed that, next-generation EGFR-TKI could prolong PFS and better response rate in NSCLC patients after failed to firstgeneration EGFR-TKI.

Relevant clinical studies have been developed to study the paradigm of “personalized” medicine in the treatment of NSCLC, at least in a subset of patients with oncogenic driven; examples include mutations in the EGFR gene. From an efficacy standpoint, further trials into bio- markers that will benefit patients by subtype, which can be instructive in driving treatment decisions, while conferring with manageable adverse events. It is important to consider the risk of AEs when choosing treatment, particularly in patients with underlying immune dysfunction.

Armoiry X et al., 2018 [3].

Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

This systematic review with network meta-analysis compared the efficacy and safety of currently licensed second-line treatments in patients with late stage non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- advanced/metastatic NSCLC (IIIB or IV) NSCLC of squamous, non-squamous, or mixed histology who experienced failure to prior first-line chemotherapy → Hinweis: Study populations had to have negative or predominantly negative expressions of ALK and EGFR

Intervention/Komparator:

- Docetaxel (DOC), Pemetrexed (PEM), Ramucirumab plus docetaxel (RAM + DOC), Erlotinib (ERL), Nintedanib plus docetaxel (NINTE + DOC), Afatinib (AFA), Nivolumab (NIVO), Pembrolizumab (PEMBRO), and Atezolizumab (ATEZO)

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and drug-related grade 3±5 adverse-events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- from January, 2000 to July, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs (7,581 participants) comparing nine drugs
- Six RCTs included only people receiving second-line treatment, while four others included those receiving both second- and third-lines

Charakteristika der Population:

- All studies included predominantly people with stage IV NSCLC and performance status 1.

Qualität der Studien:

- Nine studies were considered at high risk of bias for PFS and OS (due to the lack of blinding of participants and personnel). The five RCTs evaluating immunotherapies were open-label and therefore were rated as high-risk on the domain of performance bias. The only study at low RoB for all the domains was LUME-LUNG 1. The majority of studies were rated as high-risk on 'other domains of bias' due to being funded by industry.

Studienergebnisse:

- Overall survival:
 - Four drugs (NIVO, ATEZO, PEMBRO, and RAMU+DOC) showed a significant improvement on OS compared to DOC in head-to-head comparisons.

OS-All histologies

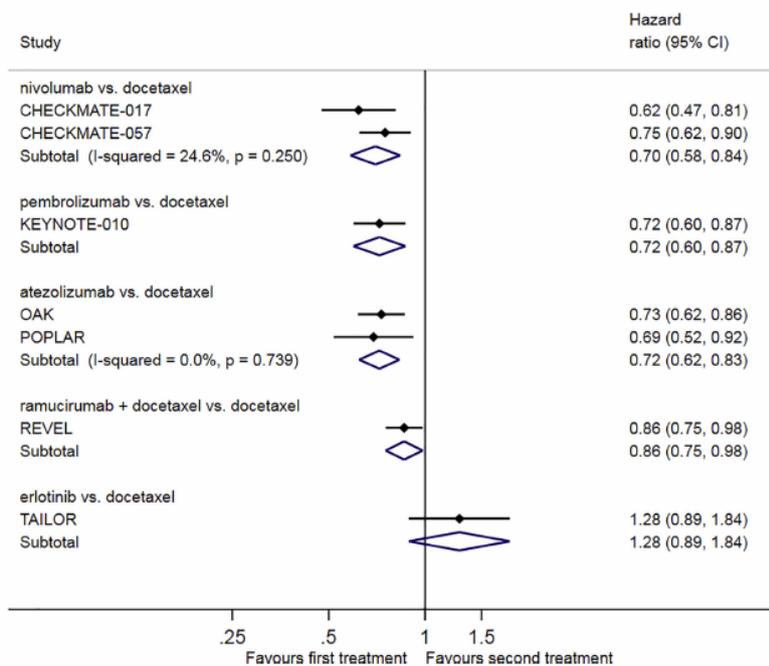


Fig.3. Pairwise meta-analyses, OS in all-histology NSCLC.

- Indirect comparisons of drugs superior to DOC showed greater SUCRA values for the checkpoint inhibitors NIVO (0.82), ATEZO (0.77), PEMBRO (0.77) than for RAMU+DOC (0.42). There was no significant difference in OS across three highest ranking drugs (HR = 0.98, 95% CI 0.79, 1.21 for NIVO vs ATEZO; HR = 0.98, 95% CI 0.77, 1.25 for NIVO vs PEMBRO).
- Progression-free survival:
 - In head-to-head comparisons, only RAMU+DOC showed a significant improvement in PFS compared to DOC. Only the RAMU+DOC vs ERLO and NIVO vs ERLO indirect comparisons reached statistical significance. The SUCRA rankings suggested RAMU+DOC (0.84) as the best intervention followed by NIVO (0.81), PEMBRO (0.57), ATEZO (0.45), DOC (0.31) and ERLO (0.02) which ranked last.
- Drug-related grade 3±5 adverse events:
 - Direct comparisons showed significantly reduced risk of drug-related grade 3±5 AE with NIVO, ATEZO, PEMBRO, and ERLO compared to DOC alone. The same drugs were

associated with reduced risk of these AEs compared to RAMU+DOC in indirect comparisons.

- The SUCRA values for the checkpoint inhibitors were higher (range: 0.63 ± 1.00) than for ERLO (0.49). Of the three highest ranking drugs (NIVO, ATEZO, PEMBRO), the safety profile of NIVO was significantly better than that of ATEZO (RR = 0.55, 95% CI 0.38, 0.79) and PEMBRO (0.52, 95% CI 0.34, 0.81).
- Discontinuation due to drug-related AE:
 - No NMA could be conducted for this outcome, because unlike for the previous outcome the RR estimates from direct comparisons were not stable across different points of study follow-up.
- Overall results (cluster rank analysis):
 - Overall, NIVO, ATEZO and PEMBRO exhibited dominance in efficacy and safety over alternative therapies. According to the cluster rank analysis, NIVO was the drug with both the highest probability of being the most effective (overall survival) and the safest (drug-related grade 3±5 AEs) followed by ATEZO and PEMBRO.
- Efficacy outcomes by histology subgroups:
 - The NMA for safety outcomes could not be performed due to sparse data.
 - Non-squamous histology:

Based on the SUCRA rankings for OS), checkpoint inhibitors (PEMBRO, ATEZO, and NIVO) were the best interventions (0.94, 0.75, and 0.67, respectively) followed by PEM (0.59), NINTE + DOC (0.46), RAMU+DOC (0.46), and DOC (0.15), with ERLO (0.0) ranking the last.

Among the four drugs with the highest rankings on OS, no significant difference was observed.

For PFS, the network plot included one closed loop allowing a mixed treatment comparison between DOC, ERLO, and PEME. There was no evidence of inconsistency for the mixed treatment comparison (DOC, ERLO, PEME comparisons) within this loop ($p = 0.07$).

The SUCRA rankings from the NMA suggested that RAMU+DOC (0.85) and NINTE+DOC (0.83) were the best interventions followed by PEMBRO (0.58) and NIVO (0.49), PEME (0.49), and DOC (0.16), with ERLO (0.10) ranking the last. Among the four drugs with the highest rankings on PFS, no significant difference was observed.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this review, we advanced the existing knowledge by comparing drugs approved in people with non-specific late-stage NSCLC. Our results indicate that the use of immunotherapies in people diagnosed with non-specific late stage NSCLC should be promoted. Amongst our included studies, more than 3,500 patients received licensed dosing of DOC, which proved relatively unsuccessful on both survival and safety. The use of DOC may now be judged irrelevant as a comparator intervention for approval of new drugs for second line treatment of NSCLC.

Wu D et al., 2017 [81].

Which treatment is preferred for advanced non-small-cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor in second-line therapy? A meta-analysis comparing immune checkpoint inhibitor, tyrosine kinase inhibitor and chemotherapy

Fragestellung

We compared the efficacy of PD-1/PD-L1 antibody, first-generation EGFR-TKI and chemotherapy in second- or third-line setting with Bayesian indirect method that allowed for combining direct and indirect evidence, aiming to identify the optimum treatment that could provide best survival benefit for advanced NSCLC patients with WT EGFR tumors.

Methodik

Population:

- pre-treated patients with advanced NSCLC, defined as unresectable locally advanced, metastatic or recurred disease (stage IIIB or IV).

Intervention + Komparator:

- two or more treatments among standard chemotherapy, first-generation EGFR-TKI and PD-1/PD-L1

Endpunkt:

- hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) for OS and/or PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane databases and EMBASE January 2017, with no date and language restriction

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration method

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 open-labeled, randomized Phase II/III trials accruing 6462 patients with advanced NSCLC were finally included in this meta-analysis. 3341 patients bearing WT EGFR tumors

Charakteristika der Population:

- Eastern Cooperative Oncology Group or World Health Organization performance status of 0 to 2
- All the four trials containing PD-1/PD-L1 antibody arm used FDA-approved dose. Three of them were performed in second- or third-line setting, the other one were second- setting [26].
- All 12 trials containing chemotherapy arm used recommended drugs (single-agent docetaxel or pemetrexed is standard second- or higher- line treatment) with standard dosing schedule.
- All the 8 trials containing EGFR-TKI arm used standard dosing schedule (erlotinib, 150 mg orally daily; gefitinib, 250 mg orally daily). Among these trials, five were second-line setting, and three were second- or third-line setting.

- Five trials majorly comprised of white patients, while the other three majorly included Asian patients.

Qualität der Studien:

- The included trials were overall low risk
- Sequence was adequately generated in all trials.
- Allocation concealment was adequately performed in nine trials, not detailed in one trials and undone in two trials.
- Though all trials were designed as open-labeled, six of them blinded assessment of outcome by independent, central radiologic reviews or independent review committee.
- The reasons for excluding patients in all trials were sufficient and ITT principle was followed. No evidence of selective reporting was found.
- Additionally, other source of bias was found in two trials: one were halted prematurely, two had biased baseline characteristics, and the other one had imbalanced number of patients underwent crossover.

Studienergebnisse:

Overall survival

- no evidence of significant inter-study heterogeneity for OS or PFS was identified ($I^2 = 0\%$ and 27% , respectively).
- The pooled fixed-effect models showed that treatment of PD-1/PDL1 antibody was more effective in improving OS and PFS than chemotherapy in WT EGFR patients, with an estimated HR of 0.67 (95% CI 0.60-0.75, $p < 0.001$)
- no significant difference for OS was identified between chemotherapy and EGFR-TKI.

Progression-free survival

- 9 out of 12 trials accruing 2454 patients.[17-19, 24, 26, 28-30, 32, 33]
- Treatment of PD-1 antibody significantly improved PFS compared with chemotherapy (HR 0.83 95% CI 0.73-0.95, $p = 0.007$)
- treatment of chemotherapy significantly improved PFS compared with TKI (HR 0.75 95% CI 0.66-0.84, $p < 0.001$).

Subgroup analysis

- there was a trend to favor chemotherapy than TKI in second-line setting, though the p value did not reach a significance threshold (HR 0.85, 95% CI 0.71-1.01, $p = 0.06$).

Referenzen

17. Garassino MC, Martelli O, Broggini M, Farina G, Veronese S, Rulli E, Bianchi F, Bettini A, Longo F, Moscetti L, Tomirotti M, Marabese M, Ganzinelli M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 981-8.
18. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Iбата H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, Kamimura M, Sakamoto K, Yoshimi M, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1902-8.
19. Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ, Zhao MF, Zhang L, Zhang XC, Chen ZH, Yan HH, Song Y, Chen JH, Feng WN, Xu CR, Wang Z, et al. Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial. *Ann Oncol.* 2014; 25: 2385-91.

24. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Arrieta O, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1627-39.
25. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal- Cortes A, Lewanski C, Braiteh F, Waterkamp D, He P, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016; 387: 1837-46.
26. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *The Lancet.* 2016; 387: 1540-50.
27. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardielli F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 2017; 389: 255-65.
28. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *The Lancet.* 2008; 372: 1809-18.
29. Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Liao ML, Bischoff H, Reck M, Sellers MV, Watkins CL, Speake G, Armour AA, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 744-52.
30. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, Johannsdottir HK, Klughammer B, Gonzalez EE. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 300-8.
31. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofilakis C, Kotsakis A, Papakotoulas P, Rapti A, Agelidou M, Agelaki S, Vamvakas L, Samonis G, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer.* 2013; 119: 2754-64.
32. Li N, Ou W, Yang H, Liu QW, Zhang SL, Wang BX, Wang SY. A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma. *Cancer.* 2014; 120: 1379-86.
33. Gregorc V, Novello S, Lazzari C, Barni S, Aieta M, Mencoboni M, Grossi F, Pas TD, de Marinis F, Bearz A, Floriani I, Torri V, Bulotta A, et al. Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 713-21.

Anmerkung/Fazit der Autoren

For pretreated WT EGFR patients, PD-1/PD-L1 antibody can be a preferable option. For the ones who are not candidates for PD-1/PD-L1 antibody therapy, chemotherapy is preferred. TKI may be only considered for the ones who have bad performance status.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Créquit P et al., 2017 [9].

Comparative efficacy and safety of secondline treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network metaanalysis.

Fragestellung

to assess the comparative effectiveness and tolerability of all second-line treatments for advanced NSCLC with wild-type or unknown status for EGFR by a systematic review and network meta-analysis.

Methodik

Population:

- patients with advanced NSCLC (stage IIIB unsuitable for radical radiotherapy or surgery and stage IV) with wild-type or unknown status for EGFR

Intervention/Komparator:

- Indirect comparison to assess second-line treatments
 - Trials in which patients in the control arm received chemotherapy (e.g., docetaxel or pemetrexed) at the investigators' discretion were included for the secondary analysis considering treatment categories. We also considered trials including both second- and third-line therapy, because there is no clinical reason to presume that these minority patients in third-line could not be randomized to any of the treatments. If a multi-arm trial compared one drug to two different dosages of another drug, we retained the usual treatment dosage or that corresponding to the 3-week scheme of administration.

Endpunkte:

- OS, PFS, objective response (ObR), SAEs, QoL

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, and the US Food and Drug Administration website, as well as other sources, were searched for available reports up to June 6, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 102 RCTs involving 36,058 patients

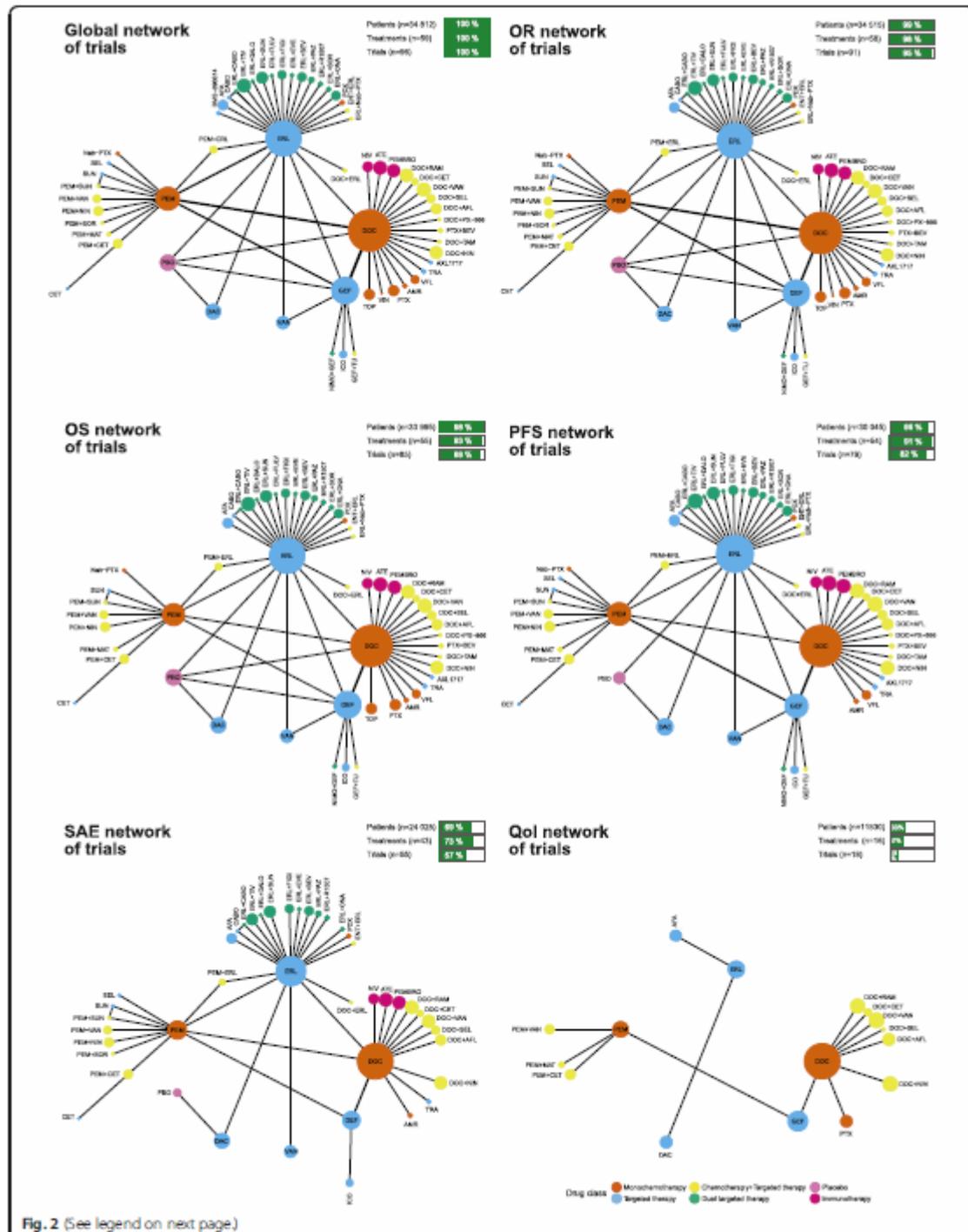


Fig. 2 Network graphs of trials assessing second-line treatments in advanced NSCLC with wild-type or unknown status for EGFR for all eligible trials, ObR, OS, PFS, SAEs, and QoL. The five trials with chemotherapy (i.e., docetaxel or pemetrexed) at the investigators' discretion and the HANSHIN trial were excluded from these networks. The thickness of the lines is proportional to the number of trials evaluating each comparison. The size of the nodes is proportional to the number of patients allocated to the corresponding treatment.

Charakteristika der Population:

- 62% male, median age 61 years, 81% with stage IV cancer, 80% smokers, and 92% with performance status 0–1

Qualität der Studien:

- Only 47 trials (46%) described an adequate random sequence generation and 37 (36%) an adequate treatment allocation concealment. Patients and care providers were blinded in 29 trials (28%), and outcome assessors in 41 trials (40%).

Studienergebnisse:

- *Note:* Half of the trials reported safety outcomes and less than 20% quality of life.
- For OS
 - nivolumab was more effective than docetaxel (hazard ratio (HR) 0.69, 95% credible interval (CrI) 0.56–0.83), pemetrexed (0.67, 0.52–0.83), erlotinib (0.68, 0.53–0.86), and gefitinib (0.66, 0.53–0.83).
 - Pembrolizumab, atezolizumab, and pemetrexed plus erlotinib were also significantly more effective than docetaxel, pemetrexed, erlotinib, and gefitinib.
- For PFS
 - erlotinib plus cabozantinib was more effective than docetaxel (HR 0.39, 95% CrI 0.18–0.84), pemetrexed (0.38, 0.18–0.82), erlotinib (0.37, 0.18–0.78), and gefitinib (0.38, 0.18–0.82).
 - Cabozantinib and pemetrexed plus erlotinib were also significantly more effective than the four recommended treatments.
- For ObR
 - no treatment was significantly more effective. The effectiveness of the four recommended treatments was similar and they were ranked among the 25 less-effective treatments.
- For safety, evidence is insufficient to draw certain conclusions.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our comparative effectiveness review of second-line treatments for advanced NSCLC with wild-type or unknown status for EGFR compared 61 treatments assessed in 102 trials (36,058 patients). Our NMA revealed that immunotherapy (nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab) and pemetrexed plus erlotinib might be more efficacious for OS than the four recommended treatments (docetaxel, pemetrexed, erlotinib, and gefitinib) and highlighted the relatively poor performance of these four treatments. The assessment of safety and patient reporting outcomes was uncertain because of a lack of reporting.

Kommentare zum Review

- The authors did not distinguish between the different types of data; namely, they considered the 11 trials (11%) only identified through a conference abstract as the same level of evidence as published trials in the quantitative analysis
- No formal assessment of the assumption of transitivity possible because, for most of treatment comparisons, there are very few trials included

Su Q et al., 2017 [74].

PD-1/PD-L1 antibodies efficacy and safety versus docetaxel monotherapy in advanced NSCLC patients after first-line treatment option: systems assessment

Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Jiang Qi et al., 2018 [42].** Anti-PD-1/PD-L1 antibodies versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer
- **Huang G et al., 2018 [39].** The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy versus docetaxel for pretreated advanced NSCLC: a meta-analysis
- **Zhuansun Y et al., 2017 [96].** Anti-PD-1/PD-L1 antibody versus conventional chemotherapy for previously-treated, advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials
- **Ramos-Esquivel A et al., 2017 [68].** Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials
- **Ellis PM et al., 2017 [11].** Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review
- **Zhou GW et al., 2016 [93].** Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced nonsmall-cell lung cancer A meta-analysis of randomized clinical trials
- **Ru CH et al., 2018 [70].** Efficacy and Safety of Addition of Anti-PD1 to Chemotherapy in Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer
- **Lee CK et al., 2018 [48].** Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis
- **Jiang T et al., 2018 [43].** Impact of Clinicopathologic Features on the Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Previously Treated Non-small-cell Lung Cancer
- **Liu J et al., 2018 [57].** Efficacy and safety of PD1/PDL1 blockades versus docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis
- **Wang S et al., 2018 [80].** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer

Fragestellung

We conducted a meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) to determine the efficacy and safety of PD-1 or PD-L1 antibodies compared with standard second-line therapy docetaxel alone and to assess the possible association between the level of PD-L1 and the prognosis of PD-1/PD-L1 antibodies in patients of advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- histological confirmed SQ and/or NSQ non-small cell lung cancer

Intervention:

- PD-1/PD-L1

Komparator:

- Docetaxel

Endpunkt:

- OS, PFS, ORR, PD-L1 expression rate and adverse events (AEs) with grades 1-4 and 3/4.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane library, Embase, PubMed, China hospital knowledge database, China National Knowledge Infrastructure, Wangfang Data and Weipu Data from January 1990 to January 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (n=3579)

Charakteristika der Population:

- one had data from SQ-NSCLC patients, while another one had data from NSQ-NSCLC patients, and the remaining three studies had data from both SQ and NSQ NSCLC patients.

Table 1: Characteristics of the eligible RCTs included in the meta-analysis

study[year]	Study type	histology	endpiont	Treatment arms	Patients	CR+PR(%)	OS(m)	PFS(m)
Borghaei et al. [2015]	RCT III	NSQ	OS	nivolumab 3mg/kg q2w	292	56(19%)	12.2	2.3
				DOX 75mg/m2 q3w	290	36(12%)	9.4	4.2
Brahmer et al. [2015]	RCT III	SQ	OS	nivolumab 3mg/kg q2w	135	27(20%)	9.2	3.5
				DOX 75mg/m2 q3w	137	12(9%)	6.0	2.8
Fehrenbacher[2016]	RCT II	SQ and NSQ	OS	atezolizumab 1200mg q3w	144	21(14.6%)	12.6	2.7
				DOX 75mg/m2 q3w	143	21(14.7%)	9.7	3.0
Herbst et al. [2015]1	RCT III	SQ and NSQ	OS	pembrolizumab 2mg/kg q2w	344	62(18.0%)	10.4	3.9
				DOX 75mg/m2 q3w	343	32(9.3%)	8.5	4.0
Herbst et al. [2015]2	RCT III	SQ and NSQ	OS	pembrolizumab 10mg/kg q2w	346	64(18.5%)	12.7	4.0
				DOX 75mg/m2 q3w	343	32(9.3%)	8.5	4.0
Rittmeyer et al.[2017]	RCT II	SQ and NSQ	OS	atezolizumab 1200mg q3w	425	58(13.6%)	13.8	2.8
				DOX 75mg/m2 q3w	425	57(13.4%)	9.6	4.0

RCT: randomized controlled trials; SQ: Squamous non small cell lung cancer; NSQ: Non-squamous non small cell lung cancer; DOX: docetaxel

Qualität der Studien:

A

Studie	Borghaei 2015	Brahmer 2015	Fehrenbacher 2016	Herbst 2015	Rittmeyer 2017
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	?	?	?	?	?

Studienergebnisse:

Overall survival:

- Compared with docetaxel, we observed a significant decrease (31%) in the risk of death in PD-1/ PD-L1 antibody group (HR 0.69, 95% CI: 0.63-0.75, $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$).

Progression free survival analysis

- The PD-1/PD-L1 antibodies displayed significant improvement in PFS of advanced NSCLC patients, with HR value of 0.87 (95% CI: 0.80-0.94; $p < 0.001$).

Overall response rate (ORR)

- overall RR value of 1.53, (95% CI: 1.16-2.01, $P = 0.003$; $I^2 = 59.2\%$) in favor of PD-1/PD-L1 antibodies

Adverse events analysis

- PD-1/PD-L1 antibodies showed significant increase in the incidence rate of grade 1-4 adverse events (AEs). The overall RR value for AE was 0.77 (95% CI: 0.74-0.79; $P = 0.000$).
- Patients receiving PD-1/PD-L1 antibodies showed significant decrease in grade 3-4 AEs with overall RR value of 0.33; 95% CI: 0.22-0.51, $P < 0.001$.

Referenzen

15. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 123-35.
16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Arrieta O, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1627-39.
17. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal- Cortes A, Lewanski C, Braiteh F, Waterkamp D, He P, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 1837-46.
18. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 1540-50.

19. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated nonsmall-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389: 255-65.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis study indicated that PD-1/PD-L1 antibodies treatment indeed has beneficial effects on advanced NSCLC patients in comparison to docetaxel monotherapy, along with displaying few adverse events.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Angaben zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Passiglia F et al., 2018 [63].

Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab

Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **You W et al., 2018 [84].** A Network Meta-analysis Comparing the Efficacy and Safety of Anti-PD-1 with Anti-PD-L1 in Non-small Cell Lung Cancer
- **Kim J et al., 2018 [47].** Relative Efficacy of Checkpoint Inhibitors for Advanced NSCLC According to Programmed Death-Ligand-1 Expression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

Fragestellung

In absence of direct comparisons among these ICIs, it remains crucial identify any differences in both efficacy and toxicity profiles which may help clinicians to select the best drug for each patient. Therefore, we performed a systematic review and meta-analysis of all Phase II/III randomized clinical trials comparing PD1/PDL1 inhibitors versus docetaxel in pre-treated NSCLC patients.

Methodik

Population:

- Advanced NSCLC

Intervention:

- PD1/PDL1 inhibitors: nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab

Komparator:

- Docetaxel

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, G3–G5 AEs, pneumonitis and discontinuation rate

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library up to February 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs

Charakteristika der Population:

- Siehe Su Q et al., 2017 [74] oder Zhao Q et al., 2018 [95].

Qualität der Studien:

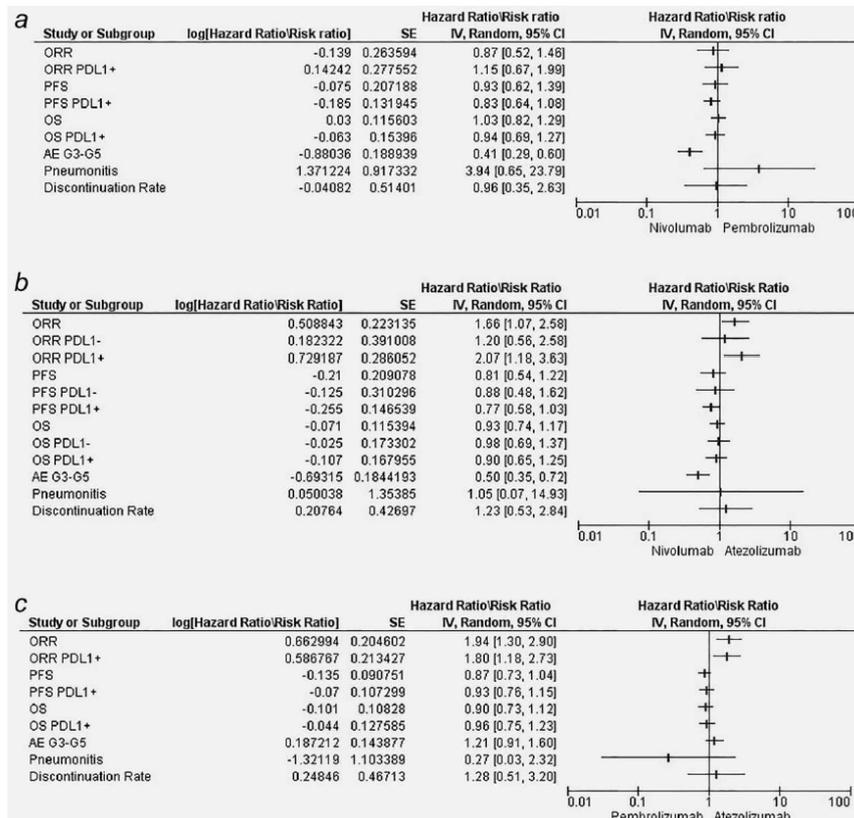
Poplar	OAK	KEYNOTE-010	Check-Mate057	Check-Mate017	
+	+	+	?	?	Random sequence generation (selection bias)
+	+	+	?	?	Allocation concealment (selection bias)
-	-	-	-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
?	?	+	?	?	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)

Studienergebnisse:

- Direct comparisons:
 - Nivolumab versus docetaxel 2 RCTs (Check-Mate017 and Check-Mate057) 854 patients: statistically significant differences in favor of nivolumab in terms of both OS (HR 0.68, 95% CI 0.57–0.80) and ORR (RR 1.68, 95% CI 1.21–2.34). PFS was not significantly different. nivolumab was associated with a lower incidence of both G3/G5 AEs (RR 0.17, 95% CI 0.13–0.24) and treatment discontinuation (RR 0.48, 95% CI 0.25–0.94) compared to Docetaxel. Conversely a significant higher risk of pneumonitis was observed in the nivolumab arm as compared with chemotherapy arm (RR 9.22, 95% CI 1.73–49.10). Splitting ORR, PFS and OS according to the tumor PD-L1 expression, we also noted a significant benefit in favor of nivolumab for all the above mentioned endpoints in the PD-L1+ population, whereas no benefit has been observed in the PD-L1- patients.
 - Pembrolizumab versus docetaxel: 1 Phase III KEYNOTE-010 with 1,034 patients, 3 arms: pembrolizumab was significantly superior to docetaxel in OS (HR 0.66, 95% CI 0.57–0.77), PFS (HR 0.83, 95% CI 0.74–0.94) and ORR (RR 1.96, 95% CI 1.48–2.59). As for nivolumab, pembrolizumab cohort reported a significant benefit regarding the risk of G3/G5 AEs (RR 0.41, 95% CI 0.33–0.50) while the incidence of pneumonitis was significantly higher as compared to docetaxel arm (RR 2.34, 95% CI 1.21–4.52)
 - Atezolizumab versus docetaxel: 2 Trials with 1137 NSCLC Patients: no significant improvements in terms of ORR and PFS, while only OS resulted significantly longer with atezolizumab in the overall population (HR 0.73, 95% CI 0.63–0.85), regardless of tumor PD-L1 expression status. significant lower incidence of G3/G5 AEs (RR 0.34, 95% CI

0.28–0.41) and discontinuation rate (RR 0.43, 95% CI 0.30–0.62), and an increased risk for pneumonitis (RR 8.77, 95% CI 1.12–68.92)

- Indirect Comparisons: Forest plots for all indirect comparisons among immunecheck-point inhibitors in pre-treated NSCLC patients: nivolumab vs. pembrolizumab (a); nivolumab vs. atezolizumab (b); pembrolizumab vs. atezolizumab (c).



Anmerkung/Fazit der Autoren

However, despite some limitations, the results of our meta-analysis first revealed some additional differences among these agents, which could guide clinicians in their treatment decisions. Particularly PD1 inhibitors nivolumab and pembrolizumab could be preferred options for patients with higher tumor burden or symptomatic disease, to whom the decrease of tumor volume represents a primary objective. Nivolumab seems to be generally better tolerated than the other two agents.

Considering the limitations and the potential bias related to indirect comparisons, these evidences should not be considered as a decisional tool to establish the superiority of one drug to another. However, they could only serve as a scientific support to help the oncologists in their clinical decisions in order to select the best drug for each patient.

Zhao Q et al., 2018 [91].

Anti-PD-1/PD-L1 Antibody Therapy for Pretreated Advanced or Metastatic Nonsmall Cell Lung Carcinomas and the Correlation between PD-L1 Expression and Treatment Effectiveness: An Update Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

[Ähnliche Reviews zu dem Thema:](#)

- **Abdel-Rahman O et al., 2016 [1].** Correlation between PD-L1 expression and outcome of NSCLC patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: A meta-analysis.
- **Huang Q et al., 2018 [41].** Impact of PD-L1 expression, driver mutations and clinical characteristics on survival after anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy versus chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized trials

Fragestellung

The aim of this meta-analysis is to further evaluate the efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 agents in advanced NSCLC patients. A subgroup analysis was performed to determine the correlation between PD-L1 expression level and clinical outcome and to establish guidelines for PD-L1 antibody treatment in patients with low or negative PD-L1 levels.

Methodik

Population:

- Pretreated advanced or metastatic NSCLC

Intervention:

- nivolumab” or “pembrolizumab,” or “atezolizumab”

Komparator:

- Docetaxel

Endpunkte:

- primary endpoint was overall survival rate.
- Secondary endpoints included PFS, objective response rate (ORR), and safety (grade 3-5 adverse events (AEs), including fatigue, decreased appetite, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, anemia, neutropenia, and febrile neutropenia)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library electronic databases up to March 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- 5-item Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTS with 3,025 patients

Charakteristika der Population:

TABLE 2: Baseline characteristics of RCTs included in the analysis.

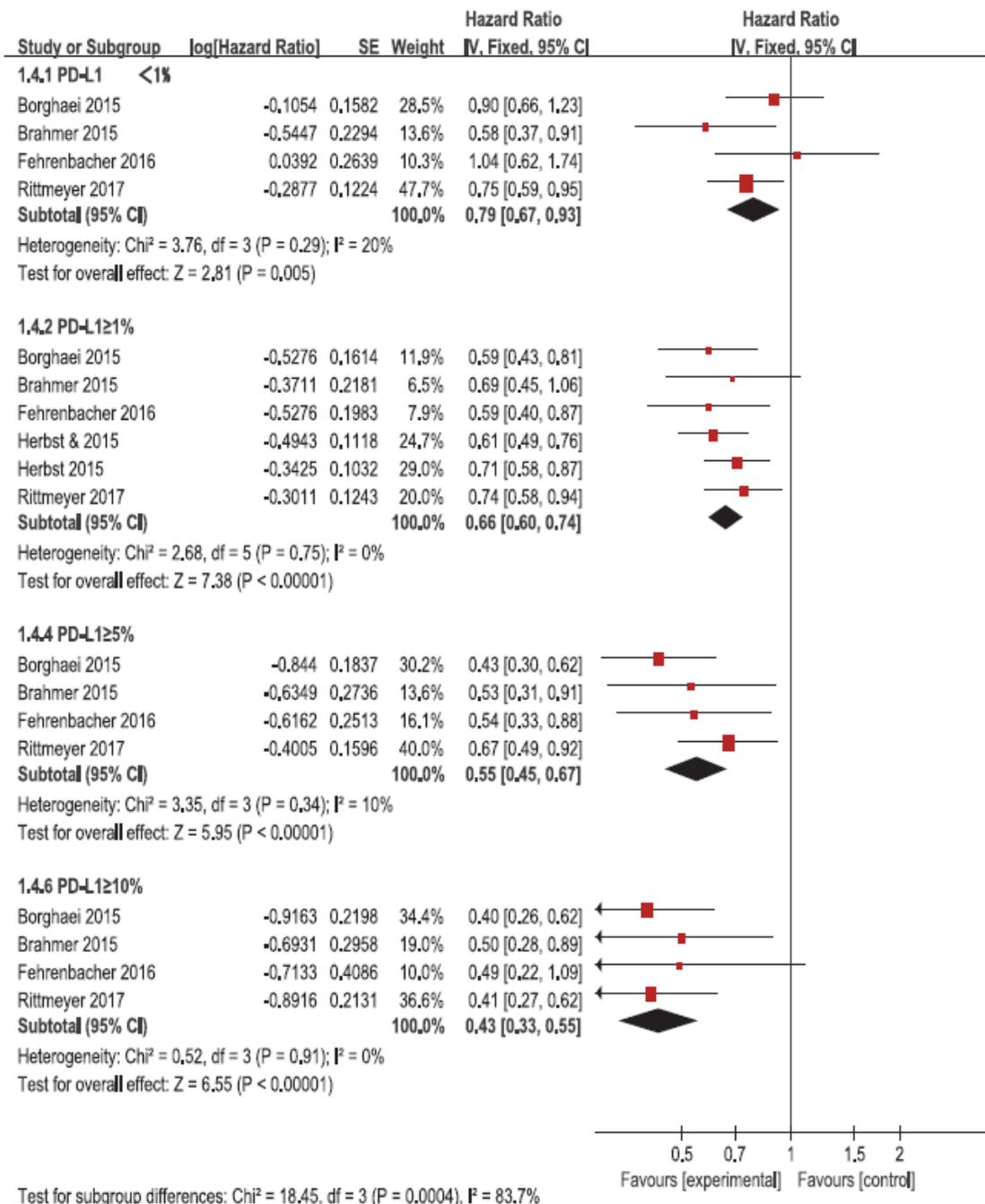
Study	Year	Study type	Intervention	Treatment regimens	No. of patients
Brahmer	2015	Phase III	Nivolumab	3mg/kg ivgtt q2w	135
			Docetaxel	75mg/m ² ivgtt q3w	137
Borghaei	2015	Phase III	Nivolumab	3mg/kg ivgtt q2w	292
			Docetaxel	75mg/m ² ivgtt q3w	290
			Pembrolizumab	2mg/kg ivgtt q3w	344
Herbst	2015	Phase III	Pembrolizumab	10mg/kg ivgtt q3w	346
			Docetaxel	75mg/m ² ivgtt q3w	343
Fehrenbacher	2016	Phase II	Atezolizumab	1200mg ivgtt q3w	144
			Docetaxel	75mg/m ² ivgtt q3w	143
Rittmeyer	2017	Phase III	Atezolizumab	1200mg ivgtt q3w	425
			Docetaxel	75mg/m ² ivgtt q3w	425

Qualität der Studien:

- All included trials were considered high-quality data, as they were randomized (Jadad Score: 3)

Studienergebnisse:

- OS/PFS: anti-PD- 1/PD-L1 antibodies significantly improved the OS (HR=0.69, 95%CI: 0.63-0.75, P<0.0001, and P=0.67) and PFS (HR=0.87, 95%CI: 0.81-0.94, P=0.0004, and P=0.11)
- ORR: Anti-PD-1/PD-L1 antibodies resulted in higher ORR than docetaxel (RR=1.53, 95% CI: 1.16-2.01, P=0.003, and P=0.03)
- Safety: The meta-analysis showed that the rates of overall grade 3-5 adverse events (AEs) for the anti- PD-1/PD-L1 therapy were significantly lower than those of docetaxel. For any grade 3-5 AEs, the rates of hematological AEs (anemia and neutropenia), febrile neutropenia, fatigue, and diarrhea were all significantly lower for anti-PD- 1/PD-L1 antibodies than for docetaxel.
- Subgroup Analyses PD-L1 expression: this meta-analysis indicates that anti-PD- 1/PD-L1 agents exhibited high efficacy in the treatment of advanced NSCLC. Anti-PD-1/PD-L1 therapy also had considerable activity for NSCLC and was superior to docetaxel in the PD-L1<1% population. PD-1/PD-L1 inhibitors tended to be associated with PD-L1 expression level. Higher PD-L1 expression was likely to be associated with increased benefit from anti-PD-1/PD-L1 agents.



Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, we analyzed five RCTs and systemically verified favorable OS, PFS, and ORR of anti-PD-1/PD-L1 therapy for pretreated advanced or metastatic NSCLC and demonstrated higher efficacy and safety for these agents than for docetaxel. More importantly, the results of this metaanalysis suggested that anti-PD-1/PD-L1 antibodies could also improve overall survival even when PD-L1<1%, which has not been recommended by previous studies. Our results could be of great value in guiding selection of clinical therapeutic regimens. More prospective studies are necessary to confirm these results and to improve the optimal dosage for PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC.

Luo W et al., 2018 [58].

Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

We conducted a comprehensive meta-analysis to state the safety profile of PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC, and identify the exact incidence and relative risk (RR) of both summary and detailed AEs.

Methodik

Population:

- patients with lung cancer

Intervention:

- PD-1/PD-L1 inhibitor

Komparator:

- Chemotherapy

Endpunkte:

- relevant symptoms (fatigue, anorexia, nausea, constipation diarrhea, and peripheral sensory neuropathy), hematologic AEs (neutropenia and anemia), and immune-related AEs (irAEs; rash, pruritus, colitis, hypothyroidism, hyperthyroidism, hypophysitis, alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) elevations, and pneumonitis)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane library databases to May 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs with 4413 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of studies included in the meta-analysis (PD-1/PD-L1 inhibitors vs. chemotherapy)

Reference	Author, year	Phase	Masking	Histology	Treatment arms	Number of patients available for analysis	Age in years (median)	Follow-up duration (months)	CTCAE version
1	Brahmer, 2015	III	Open-label	Squamous NSCLC	Nivolumab Docetaxel	131 129	62 64	Minimum 11	4.0
2	Borghaei, 2015	III	Open-label	Non-squamous NSCLC	Nivolumab Docetaxel	287 268	61 64	Minimum 13.2	4.0
3	Carbone, 2017	III	Open-label	NSCLC	Nivolumab Platinum-based chemotherapy	267 263	63 65	Median 13.5	4.0
4	Fehrenbacher, 2016	II	Open-label	NSCLC	Atezolizumab Docetaxel	142 135	62 62	Median; 14.8 for Atezolizumab; 15.7 for Docetaxel	4.0
5	Rittmeyer, 2017	III	Open-label	NSCLC	Atezolizumab Docetaxel	609 578	63 64	median 21	4.0
6*	Herbst, 2016 (1)	II/III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab 2 mg/kg Docetaxel	339 309	63 62	Median 13.1	4.0
7*	Herbst, 2016 (2)	II/III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab 10 mg/kg Docetaxel	343 309	63 62	Median 13.1	4.0
8	Reck, 2016	III	Open-label	NSCLC	Pembrolizumab Platinum-based chemotherapy	154 150	64.5 66	MEDIAN 11.2	4.0

*Different cohorts with different dose of PD-1/PD-L1 inhibitors in the same trial

PD-1 programmed death receptor-1, PD-L1 programmed death ligand 1, NSCLC non-small cell lung cancer, CTCAE the Common Terminology Criteria for Adverse Events version

Qualität der Studien:

- Most of the included studies had a high risk of selection bias, performance bias, and detection bias due to their open-label design

Studienergebnisse:

Table 2 Incidence and RR of summary toxic events

Summary toxic events	Number of trials	Incidence (%; 95% CI)		Effect estimate		Heterogeneity	
		PD-1/PD-L1 inhibitor	Control	RR (95% CI)	P	P	I ² (%)
Any all-grade AEs	8	66.20 (64.21; 68.14)	86.08 (84.54; 87.52)	0.77 (0.74; 0.80)	<0.0001	0.5215	0.0
Any high-grade AEs	8	14.26 (12.85; 15.77)	43.53 (41.42; 45.66)	0.32 (0.25; 0.41)	<0.0001	0.0001	76.2
Treatment discontinuation	8	5.94 (5.01; 6.99)	13.92 (12.48; 15.46)	0.44 (0.33; 0.59)	<0.0001	0.067	47.0
Toxic deaths	8	0.48 (0.24; 0.86)	1.12 (0.71; 1.66)	0.45 (0.23; 0.90)	0.0229	0.9858	0.0

AEs adverse events, RR relative risk, CI confidence interval, PD-1 programmed death receptor-1, PD-L1 programmed death ligand 1

- Incidence and relative risk of toxic symptoms
 - Patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors had a significantly lower risk for five evaluated all-grade toxic symptoms when compared with chemotherapy: fatigue (18.75 vs. 30.83%; RR 0.61; 95% CI: 0.55–0.68; P < 0.0001), nausea (12.54 vs. 25.69%; RR 0.45; 95% CI: 0.31–0.65; P < 0.0001), constipation (6.34 vs. 8.08%; RR 0.49; 95% CI: 0.26–0.94; P = 0.031), diarrhea (10.61 vs. 19.85%; RR 0.51; 95% CI: 0.37–0.72; P < 0.0001), and peripheral sensory neuropathy (1.32 vs. 6.31%; RR 0.13; 95% CI: 0.05–0.34; P < 0.0001). The risk of four high-grade toxic symptoms was significantly lower from PD-1/PD-L1

inhibitors therapy than chemotherapy: fatigue (1.58 vs. 4.06%; RR 0.39; 95% CI: 0.27–0.57; $P < 0.0001$), anorexia (0.35 vs. 1.26%; RR 0.30; 95% CI: 0.14–0.64; $P = 0.0018$), diarrhea (0.75 vs. 1.77%; RR 0.44; 95% CI: 0.25–0.76; $P = 0.0034$), and peripheral sensory neuropathy (0.00 vs. 0.61%; RR 0.10; 95% CI: 0.02–0.53; $P = 0.0068$).

- Incidence and relative risk of hematologic toxicities
 - Patients receiving PD-1/PD-L1 inhibitors were at a significantly lower risk of all-grade neutropenia (0.70 vs. 18.68%; RR 0.03; 95% CI: 0.01–0.08; $P < 0.0001$), thrombocytopenia (0.09 vs. 2.57%; RR 0.04; 95% CI: 0.01–0.16; $P < 0.0001$), and anemia (5.59 vs. 23.26%; RR 0.19; 95% CI: 0.10–0.34; $P < 0.0001$) when compared with chemotherapy. A significantly lower risk of high-grade neutropenia (0.13 vs. 14.53%; RR 0.02; 95% CI: 0.01–0.04; $P < 0.0001$), thrombocytopenia (0.04 vs. 1.40%; RR 0.05; 95% CI: 0.01–0.25; $P = 0.0003$), and anemia (1.01 vs. 6.03%; RR 0.17; 95% CI: 0.07–0.42; $P = 0.0001$) was also observed in PD-1/PD-L1 inhibitors
- Incidence and relative risk of immune-related AEs
 - The most frequently reported all-grade irAEs from PD-1/ PD-L1 inhibitors therapy included rash (5.77%), hypothyroidism (4.89%), and pneumonitis (3.21%), while the most frequently observed high-grade irAE was pneumonitis (1.45%), ALT/AST elevations (0.57%) and colitis (0.40%). Compared to chemotherapy, PD-1/PD-L1 inhibitors therapy was associated to a significantly increased risk of seven all-grade irAEs: rash (5.77 vs. 2.76%; RR 2.07; 95% CI: 1.54–2.80; $P < 0.0001$), pruritus (2.16 vs. 0.51%; RR 4.15; 95% CI: 2.20–7.81; $P < 0.0001$), colitis (0.70 vs. 0.00%; RR 5.44; 95% CI: 1.42–20.80; $P = 0.013$), hypothyroidism (4.89 vs. 0.23%; RR 17.59; 95% CI: 7.74–39.98; $P < 0.0001$), hyperthyroidism (2.11 vs. 0.37%; RR 5.27; 95% CI: 2.56–10.86; $P < 0.0001$), ALT/AST elevations (1.85 vs. 0.89%; RR 2.15; 95% CI: 1.31–3.51; $P = 0.002$), and pneumonitis (3.21 vs. 0.65%; RR 3.83; 95% CI: 2.20–6.68; $P < 0.0001$). There was also a small, but significantly increased risk of high-grade pneumonitis from PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy (1.45 vs. 0.19%; RR 3.78; 95% CI: 1.43–10.03; $P = 0.007$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis has demonstrated that PD-1/PD-L1 inhibitors are generally safer and better tolerated than chemotherapy for patients with NSCLC with regard to summary toxic events, detailed toxic symptoms and hematologic toxicities. However, PD-1/PD-L1 inhibitors can generate a unique spectrum of irAEs, and several of them can be severe and even life-threatening. Clinicians should be aware of the risk of these AEs, as they may have a potentially negative impact on the patients' quality of life and survival outcome.

Khan M et al., 2018 [45].

Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer A meta-analysis of randomized controlled trials.

Ähnliche Reviews zu dem Thema:

- **Peng TR und Wu TW, 2019 [66].** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

to gather and analyze the available evidence (Evidence level I; Randomized Controlled Trials) comparing efficacy and safety of anti-programmed cell death-1 (PD1)/programmed cell death ligand 1 (PD-L1) therapies and chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- Advanced non-small cell lung cancer.

Intervention/Komparator:

- comparing the anti-PD1/PD-L1 therapies with chemotherapy

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, TRAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- until December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven RCTs (n=3867)

Qualität der Studien:

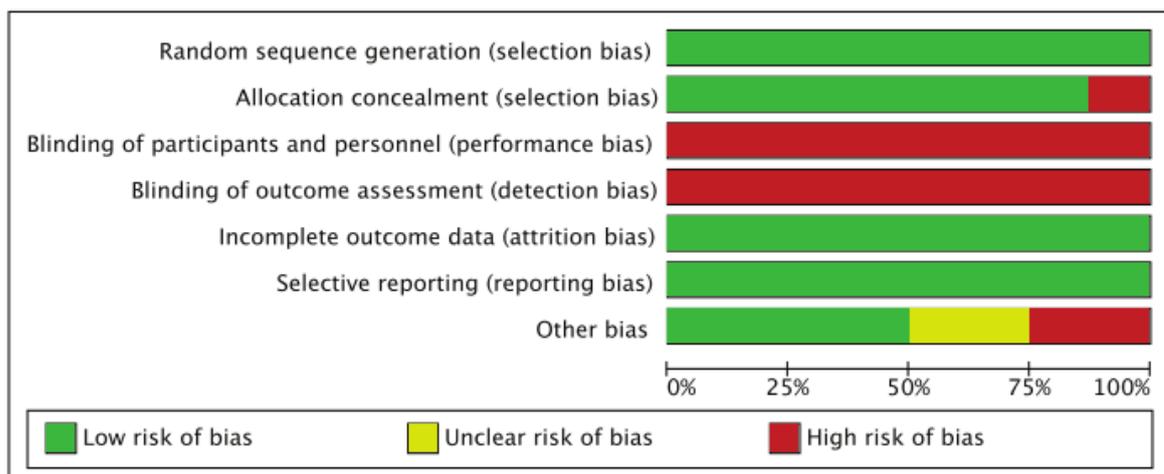


Figure 2. Risk of bias graph. +: low risk of bias; -: high risk of bias; ?: unclear risk of bias.

Studienergebnisse:

- Anti-PD1/PD-L1 therapies (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab) resulted in better OS (HR 0.72 [95% confidence interval [CI] 0.63, 0.82; P<.00001]), PFS (HR 0.84 [95% CI 0.72, 0.97; P<.02]), and ORR (odds ratio [OR] 1.52 [95% CI 1.08, 2.14; P<.02]) in comparison to chemotherapy in advanced NSCLC.

- Improved safety was observed with anti-PD1/PD-L1 therapies (OR 0.31 [95%CI 0.26, 0.38; P<.00001]).
- Subgroup analysis: While ECOG PS 1, squamous cell type, current/former smoker, EGFR wild type, KRAS mutant, and absent CNS metastases subgroups were associated with better overall survival. Male sex, ECOG PS 1, never smoker, KRAS wild type and absent CNS metastases subgroups were associated with better PFS. Histology types showed no association to PFS while EGFR mutant as well as wild type was associated with significant PFS.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Anti-PD1/PD-L1 therapies represent better choice over chemotherapy in advance NSCLC. Immune response associated with PD1 pathway inhibition in NSCLC is more complex and could not be fully explained only by PD-L1 tumor expression and hence further investigations are warranted to identify more biomarkers. Proper selection of patients is recommended in order to derive full advantage of these agents. Further studies are needed to prove efficacy of these agents in first line treatment.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Angaben zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Peng TR et al., 2017 [65].

Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

The purpose of this study is to evaluate the efficacy and adverse effects of nivolumab and pembrolizumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) by meta-analysis.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC after first-line chemotherapy

Intervention:

- anti-PD-1 antibody

Komparator:

- other

Endpunkt:

- Objective response rate (ORR), overall survival (OS), and progression-free survival (PFS).

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, ASCO abstracts, clinicaltrial.gov. and Cochrane Databases: August 31, 2016, limited to the English language

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs

Charakteristika der Population:

- A total of 2 studies compared nivolumab therapy versus docetaxel chemotherapy and 1 study compared pembrolizumab therapy versus docetaxel chemotherapy
- Borghaed, 2015: Stage IIIB or IV, recurrent non-squamous NSCLC after radiation therapy or surgical resection; Nivolumab: 2mg/kg; Docetaxel: 75mg/m² Q3W
- Brahmer, 2015: Stage IIIB or IV squamous-cell NSCLC who had disease recurrence after one prior platinum-containing regimen were eligible for participation in study. Nivolumab: 2mg/kg; Docetaxel: 75 mg/m² Q3W
- Herbst, 2016: Patients, with progression, after two or more cycle of platinum-doublet chemotherapy, PD-L1 expression on at least 1% tumor cells. Pembrolizumab: 2mg/kg, 10mg/kg; Docetaxel: 75mg/m² Q3W

Qualität der Studien:

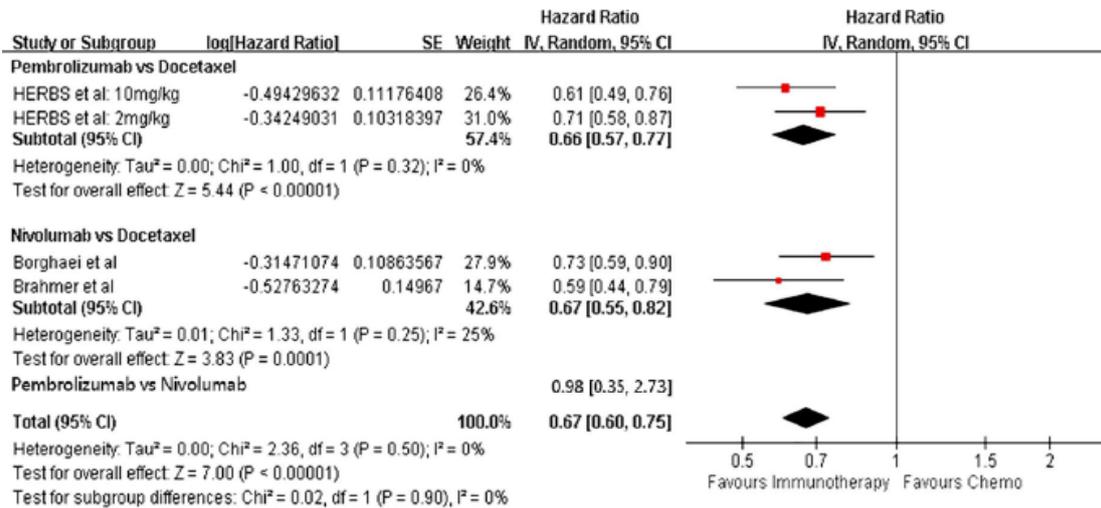
Table 2
The quality assessment of three randomized controlled trials included.

Reference	Patients (N)	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Free of other bias*
Herbs et al.	1034	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Borghaei et al.	582	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes
Brahmer et al.	272	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes

Note: *Other bias refers to selective bias and measurement bias.

Studienergebnisse:

Overall survival



Progression-free survival

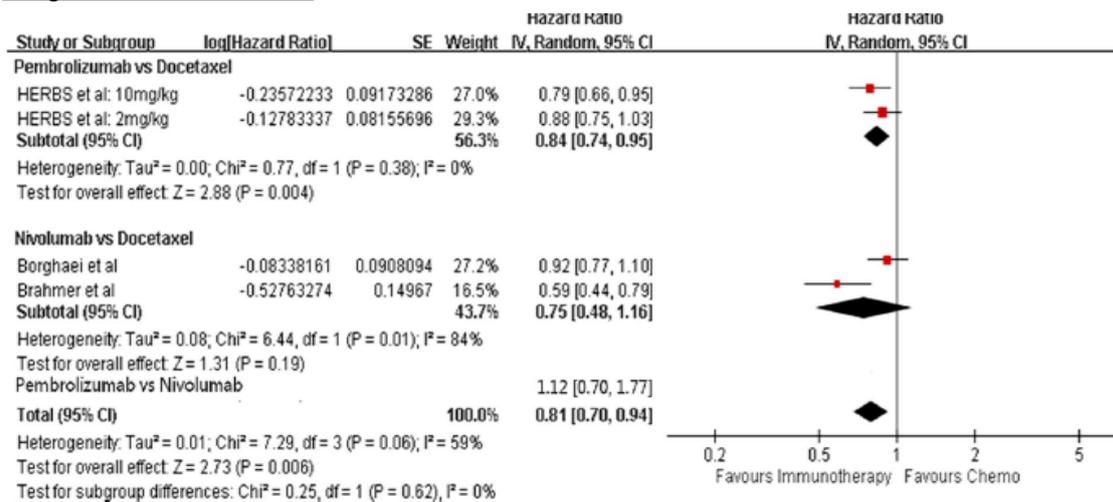


Fig. 3. Meta-analysis results of (A) OS and (B) PFS.

Any grade AEs and grade 3/4/5 AEs

- The OR of adverse events of grades 3 or higher for immunotherapy versus docetaxel is 0.16 (95% CI, 0.08–0.34). The result shows that the rates of adverse events of grades 3 or higher in immunotherapy are lower than those of docetaxel.
- The indirect estimate of the OR of adverse events of grades 3 or higher, showed that pembrolizumab was more common than nivolumab (OR: 3.44, 95% CI, 1.87–6.32). But the rates of pneumonitis and hypothyroidism of any grade were occurred not significantly difference between two group (OR: 0.25, 95% CI, 0.03–1.74, OR: 1.46, 95% CI, 0.06–33.7, respectively)

Referenzen

[8] J. Brahmer, K.L. Reckamp, P. Baas, et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-smallcell lung cancer, N. Engl. J. Med. 373 (2015) 123–135.

[9] H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, et al., Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer, *N. Engl. J. Med.* 373 (2015) 1627–1639.

[17] R.S. Herbst, P. Bass, D.W. Kim, et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KETNOTE-010): a randomized controlled trial, *Lancet* 387 (10027) (2016) 1540–1550.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, PD-1 inhibitors have a statistical superiority of survival and safety benefit over docetaxel in patients with advanced, previously treated squamous or nonsquamous-cell NSCLC. Pembrolizumab and nivolumab have demonstrated similar survival benefits in patients with advanced NSCLC after chemotherapy, whereas nivolumab may have an advantage for its lower chances of serious adverse events and economic superiority over pembrolizumab.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population: Keine separaten Analysen/Ergebnisse zum Stadium oder Status (z.B. fortgeschritten vs. metastasierte Patienten).

Chen S et al., 2018 [7].

A meta-analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer

Fragestellung

The purpose of this meta-analysis was to systematically evaluate the efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention:

- Nivolumab plus chemotherapy

Komparator:

- Chemotherapy

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, and SAE

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library databases were searched up to June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs with 1,395 patients

Charakteristika der Population:

Table I The primary characteristics of the eligible studies in more detail

Study	Year	Trial name	Trial phase	Stage	Histology	PD-L1 tumor expression level	Study arm (N)	Comparative arm (N)
Brahmer et al ¹⁵	2015	CheckMate 017	3	IIIb/IV	Squamous	≥1%, ≥5%, and ≥10%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=135)	Docetaxel 75 mg/m ² every 3 weeks (n=137)
Borghaei et al ¹⁴	2015	CheckMate 057	3	IIIb/IV	Nonsquamous	≥1%, ≥5%, and ≥10%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=292)	Docetaxel 75 mg/m ² every 3 weeks (n=290)
Carbone et al ¹⁶	2017	CheckMate 026	3	IV or recurrent	Squamous and nonsquamous	≥1% and ≥5%	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=271)	Investigator's choice of platinum-based doublet chemotherapy (n=270)

Qualität der Studien:

- All included studies were based on moderate- to high-quality evidence.

Studienergebnisse:

- PFS: nivolumab did not lead to PFS benefit (odds ratio [OR]: 0.88, 95% CI: 0.64–1.20, P=0.41) compared with chemotherapy
- OS: The pooled data showed that nivolumab plus chemotherapy did not improve OS (OR: 0.77, 95% CI: 0.57–1.03, P=0.08) over chemotherapy (random effects model because of high heterogeneity)
- ORR: Pooling ORR data did not improve efficacy for nivolumab (OR: 1.40, 95% CI: 0.66–2.96, P=0.39).
- SAE: Results showed much worse (grade 3–5 adverse events) SAEs in the nivolumab group than in the chemotherapy group (OR: 0.13, 95% CI: 0.09–0.17, P<0.00001)
- Subgroup Analysis:
 - patients with tumor PD-L1 expression levels ≥5% demonstrated that nivolumab therapy did not prolong PFS (OR: 0.84, 95% CI: 0.70–1.00, P=0.05) or OS (OR: 0.63, 95% CI: 0.34–1.15, P=0.13)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, nivolumab monotherapy for patients with advanced NSCLC was generally well tolerated, with promising antitumor activity and a manageable safety profile. More RCTs with larger sample sizes are needed to detect relevant biomarkers that have sufficient sensitivity and specificity to predict patient populations that would most benefit from nivolumab, in particular those patients with pretreated and advanced NSCLC.

Kommentare zum Review

- *Die Interpretation der SAEs grad 3-4 zum Nachteil von Nivolumab ist nicht nachvollziehbar, da der OR Schätzer auf geringere SAEs in den Nivolumab Behandlungsgruppen hinweist.*
- Siehe auch: Huang, J. et al., 2016 [40]

Zhang M et al., 2016 [87].

Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in combination with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

we performed a meta-analysis of randomized controlled trials to comprehensively examine the efficacy and safety of EGFR-TKIs in combination with chemotherapy for the treatment of advanced NSCLC and to find the most effective combinatorial strategy

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention:

- combination of EGFR-TKI and chemotherapy

Komparator:

- chemotherapy or EGFR-TKI alone

Endpunkte:

- OS, PFS and ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis September 2015 (Systematische Recherche in PubMed, EMBASE, and Cochrane databases)

Qualitätsbewertung der Studien:

- JADAD score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=15 Studien (5861 advanced NSCLC)

Charakteristika der Population:

Study	Year	Phase	Line of treatment	Drug delivery	Dominant ethnicity	Treatment comparison	Number of patients	Median age (years)	Female	Never smoker	Activating EGFR-mutant	Jadad score
Aerts	2013	II	Second line	Intercalated	Caucasian	E+DOC or E+PEM	116	62.5	43	9	NA	3
						E	115	64	40	7	NA	
Auliac	2014	II	Second line	Intercalated	Caucasian	E+DOC	75	59.1	14	9	NA	3
						DOC	76	59.7	18	2	NA	
Boutsikou	2013	III	First line	Concurrent	Caucasian	E+DOC+CBP	52	62.5	12	8	NA	3
						DOC+CBP	61	65	4	8	NA	
Dittrich	2014	II	Second line	Concurrent	Caucasian	E+PEM	76	64	30	10	NA	3
						PEM	83	61	34	14	NA	
Gatzemeier	2007	III	First line	Concurrent	Caucasian	E+GEM+DDP	580	60	125	NA	NA	3
						E	579	59.1	142	NA	NA	
Giaccone	2004	III	First line	Concurrent	Caucasian	G+GEM+DDP	365	59	85	NA	NA	4
						G	363	61	101	NA	NA	
Herbst	2004	III	First line	Concurrent	Caucasian	G+TAX+CBP	345	61	146	NA	NA	3
						G	345	63	133	NA	NA	
Herbst	2005	III	First line	Concurrent	Caucasian	E+TAX+DDP	539	62.7	217	72	NA	4
						E	540	62.6	207	44	NA	
Hirsch	2011	II	First line	Intercalated	Caucasian	E+TAX+CBP	71		31	21	12	3
						E	72	NA	44	19	10	
Janne	2012	II	First line	Concurrent	Caucasian	E+TAX+CBP	100	60	58	79	33	3
						E	81	58	49	64	33	
Lee	2013	II	Second line	Intercalated	Asian	E+PEM	78	55.8	58	78	NA	3
						E or PEM	162	54.9	99	162	NA	
Mok	2009	II	First line	Intercalated	Asian	E+GEM+DDP or CBP	76	57.5	22	24	2	3
						GEM+DDP or CBP	78	57	24	28	5	
Soria	2015	III	Second line	Concurrent	Asian	G+PEM	133	60	87	88	127	5
						PEM	132	58	84	91	134	
Wu	2013	III	First line	Intercalated	Asian	E+GEM+DDP or CBP	226	59	94	112	49	5
						GEM+DDP or CBP	225	57.3	85	107	48	
Yu	2014	II	First line	Intercalated	Asian	G+PEM+DDP	58	55.3	25	29	14	3
						PEM+DDP	59	54.9	34	39	18	

Abbreviations: E: erlotinib; G: gefitinib; DOC: doctaxel; Pem: pemetrexed; TAX: paclitaxel; Gem: gemcitabine; CBP: carboplatin; DDP: cisplatin; NA: not available.

Qualität der Studien:

- Jaded Score 3-5

Studienergebnisse:

- **PFS (14 Studien)**

- EGFR-TKI combinations significantly reduced the risk of disease progression compared with EGFR-TKIs or chemotherapy alone (HR = 0.80; 95% CI = 0.71–0.9; $P < 0.001$)
- Subgroup analysis showed that the EGFR-TKI combination was associated with a lower risk of disease progression in never smokers (HR = 0.51; 95% CI = 0.40–0.65; $P < 0.001$). However, EGFR-TKIs did not show a treatment advantage in smoking patients. In addition, the combination group showed a significant improvement in PFS compared to the group receiving chemotherapy alone (HR = 0.76; 95% CI = 0.63–0.91; $P < 0.002$), but this difference was not statistically significant compared to EGFR-TKIs alone (HR = 0.94; 95% CI = 0.86–1.01; $P = 0.10$)

- **OS (13 Studien)**

- the EGFR-TKI combination treatment of advanced NSCLC patients did not significantly reduce mortality risk compared with EGFR-TKI or chemotherapy alone (HR = 0.96; 95% CI = 0.90–1.03; P = 0.25). No significant heterogeneity in the HR of individual trials (I² = 34%; P = 0.11).
- Subgroup analysis demonstrated improvements in patients with EGFR mutations (HR = 0.55; 95% CI = 0.34–0.89; P = 0.01)
- patients with advanced NSCLC (mainly the never smokers, patients receiving second-line treatment or intercalated therapy and Asian-dominant groups) would benefit from EGFR-TKI combination therapy. The combination group showed no significant difference in OS compared to the group receiving chemotherapy alone (HR = 0.92; 95% CI = 0.81–1.05; P = 0.23) or EGFR-TKIs alone (HR = 0.98; 95% CI = 0.83–1.16.; P = 0.83)
- **Objective response rate (15 Studien)**
 - The meta-analysis demonstrated that the ORR of the EGFR-TKI plus chemotherapy group was significantly higher than the EGFR-TKI- or chemotherapy-alone group (RR = 1.35, 95% CI = 1.14–1.59; p < 0.001)
- **Toxicity analysis results**
 - compared with the EGFR-TKIs or chemotherapy alone group, the combination group showed a higher incidence of grade 3–4 leucopenia, neutropenia, febrile neutropenia, anaemia, rash, fatigue and diarrhoea.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, our study indicated that EGFR-TKIs combined with chemotherapy present a viable therapy for patients with advanced NSCLC. Importantly, the present study suggests that there is a larger magnitude of benefit for Asians, never smokers, and EGFR mutation patients and further suggests that intercalated therapy is the most effective combinatorial strategy.

Zhang N et al., 2018 [88].

Systematic review and meta-analysis of third-line salvage therapy for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to investigate the efficacy of third-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)

Methodik

Population:

- NSCLC patients

Intervention:

- patients received second or later-line therapy; and available survival data regarding thirdline treatment in advanced NSCLC patients (siehe Details im Ergebnisteil)

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane library (up to May 30, 2017)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool / Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 randomized controlled trials for analysis
- Five randomized trials compared erlotinib-based doublet versus erlotinib as third-line therapy in advanced NSCLC while the remaining trials investigated single targeted agent versus docetaxel/placebo as third-line therapy for advanced NSCLC.
- A total of 1.958 patients received third-line therapy

Qualität der Studien:

- Jadad Scale: six of the eleven randomized controlled trials were double-blind placebo controlled trials, thus had Jadad score of 5. Another seven trials were an open-label controlled trials, thus had Jadad score of 3.
- Risk of bias: All of the included studies (100%) described random sequence generation. five studies (45%) described adequate allocation concealment. Seven studies (63.6%) described blinding of participants and personnel. Four studies had high risk of bias about blinding of participants and personnel because these four studies were open label trial. Nine studies had a low risk of incomplete outcome data. Although some researches had dropout, the effect of intervention was not affected due to due to the small scale of dropout. Ten studies had low risk of selectively reporting results.

Studienergebnisse:

- Single agent therapy as third-line therapy
 - Three trials reported PFS data of single agent third therapy in NSCLC patients. The pooled hazard ratio for PFS demonstrated that the single agent third therapy in advanced NSCLC patients did not significantly improved PFS, in comparison with docetaxel/placebo. There was significant heterogeneity between trials ($I^2 = 92.0\%$, $p < 0.001$), and the pooled HR for PFS was performed by using random-effects model.
 - Six trials reported OS data of single targeted agent as third-line therapy in this patient population. The pooled hazard ratio for OS showed that the use of single targeted agent as third therapy did not significantly improved OS, in comparison with docetaxel/placebo.
 - Sub-group analysis according to controlled therapy showed that the use of single targeted agent as third therapy did not significantly improved OS in comparison with docetaxel.
- Erlotinib-based combination as third therapy
 - Four included trials comparing erlotinib-based doublet versus erlotinib alone as third-line therapy reported survival data.
 - The pooled hazard ratio for PFS demonstrated that erlotinib-based doublet combination therapy in heavily treated NSCLC patients did not significantly improved PFS and when compared to erlotinib alone.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this is the first-meta-analysis specifically assessing the efficacy of third-line therapy in the treatment of advanced NSCLC patients. The results of our study suggest that the efficacy of single novel targeted agent is comparable to that of docetaxel alone in terms of PFS and OS for heavily pretreated NSCLC patients. In addition, no survival benefits are obtained from erlotinib-based doublet therapy, thus single agent erlotinib could be recommended as third-line treatment for unselected advanced NSCLC patients. Further studies are recommended to specifically investigate the efficacy and toxicities of third-line therapy in the treatment of advanced NSCLC patients.

Kommentare zum Review

- None of the included trials report the toxicities of third-line therapy in heavily pretreated NSCLC patients
- Different targeted agents, including EGFR-TKIs and immune check point inhibitors, are included for analysis in the present study

Li J et al., 2019 [51].

Meta-analysis of overall incidence and risk of ALK inhibitors-induced liver toxicities in advanced non-small-cell lung cancer.

Fragestellung

We conducted a systematic review of published phase II and III clinical trials, and combined relevant studies for a meta-analysis to evaluate the overall risk of liver toxicity during the administration of ALK inhibitors.

Methodik

Population:

- NSCLC patients assigned to treatment with ALK inhibitors

Intervention:

- ALK inhibitors daily

Komparator:

- placebo or control drug in addition to the same treatment

Endpunkte:

- all-grade and high-grade alanine aminotransferase (ALT) and the increase of aspartate aminotransferase (AST)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and the Cochrane Library electronic databases from Jan 2000 to Jan 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- publication bias evaluated by Begg and Egger tests; Jadad scale used to assess the quality of included trials

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 clinical trials (2 418 patients) considered eligible for the meta-analysis
- including 5 Phase III trials [24–28] and 7 Phase II trials [29–35]

Referenzen aus dem Review

- [24] Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385–94.
- [25] Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167–77.
- [26] Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917–29.
- [27] Hida T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:29–39.
- [28] Peters S, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829–38.
- [29] Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363: 1693–703.
- [30] Camidge DR, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13:1011–9.
- [31] Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189–97.
- [32] Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963–71.
- [33] Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:452–63.
- [34] Ou SH, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol* 2016;34:661–8.
- [35] Shaw AT, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234–42.

Charakteristika der Population:

- baseline Eastern Cooperative Oncology Group performance status: for the majority of patients between 0, 1 and 2
- patients were required to have adequate hepatic, renal and hematological function (inclusion criteria of each trial)

Qualität der Studien:

- all were open-label controlled trials, thus had Jadad score of 3

Studienergebnisse:

- Incidence and relative risk of ALT increase (1 677 patients included in the analysis)
 - increase of the ALT was reported in 541 out of 1 677 ALK inhibitors treated patients with an incidence of 26,0% (95% CI: 17,4%–37%)
 - Subgroup analysis according to the ALK inhibitors: incidence of ALT associated with ceritinib (56,4%, 95% CI: 38,9%–72,5%) was significantly higher than that of alectinib (13,3%, 95% CI: 9,9%–17,7%) and crizotinib (28,4%, 95% CI: 18,8%–40,5%).
 - RR (fixed effect) to develop any grade of ALT increase: 2,37 (95% CI: 1,97–2,86; P<.001) in patients treated with ALK inhibitors compared to chemotherapy (P=,37; I2=0%).
 - grade 3 to 4 of the ALT increase (evaluatable in 1 884 patients) and the incidence of high grade of ALT increase: 8,4% (95% CI: 5,1%–13,4%) for ALK inhibitors

- RR to develop grade 3 to 4 of ALT increase: 7,34 (95% CI 3,95–13,63; $P < .001$) in patients treated with ALK inhibitors compared to chemotherapy
- no significant heterogeneity observed in RR analysis for grade 3 to 4 ($P = .27$; $I^2 = 23,4\%$)
- Incidence and relative risk of AST increase (1 721 patients included in the analysis)
 - increase of the AST was reported in 466 out of 1721 ALK inhibitors treated patients with an incidence of 23,2% (95% CI: 16,7%–31,4%)
 - Subgroup analysis according to the ALT inhibitors: incidence of AST elevation associated with ceritinib (41,9%, 95% CI: 23,3%–63,1%) was higher than that of alectinib (13,1%, 95% CI: 9,0%–18,6%) and crizotinib (26,3%, 95% CI: 18,6%–35,7%)
 - RR (fixed effect) to develop any grade of AST increase: 3,27 (95% CI: 2,47–4,34; $P < .001$) in patients treated with ALK inhibitors compared to controls
 - grade 3 to 4 of the AST increase (evaluative in 1 653 patients) and the incidence of high grade of AST increase: 7,0% (95% CI: 4,8%–10,2%) for ALK inhibitors
 - RR to develop grade 3 to 4 of the AST increase (fixed effect): 11,54 (95% CI : 4,33–30,7; $P < .001$) in patients treated with ALK inhibitors compared to controls
 - no significant heterogeneity observed with fixed model in the analysis for all grades ($P = .12$; $I^2 = 52,6\%$) and grade 3 to 4 ($p = 0,89$; $I^2 = 0\%$) of AST increase

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the findings of the present study offer substantial evidence that ALK inhibitors treatment in advanced NSCLC significantly increases the risk of developing all-grade and high-grade liver toxicities in comparison with controls. Clinicians should recognize liver toxicities promptly as early interventions may alleviate future complications. In addition, more trials are still needed to investigate the potential predictive factors in order to avoid toxicity and premature drug discontinuation.

Kassem L et al., 2019 [44].

Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review

Fragestellung

To adequately describe the exact safety profile of each of those agents we conducted a systematic review of prospective trials testing various ALK inhibitors (ALKi) in NSCLC. We compare common AE with each ALKi along with clinical approach to management.

Methodik

Population:

- patients with non-small cell lung cancer

Intervention:

- ALK inhibitors (i.e. Crizotinib, Alectinib, Ceritinib, Brigatinib, Lorlatinib, Entrectinib, X-396)

Komparator:

- nicht definiert

Endpunkte:

- safety results (for the common AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed database, ASCO library database, ESMO, IASLC and ELCC meeting abstract databases from January 2005 to August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 14 studies with 2 793 patients were included in the final analysis:
 - two phase IB trials, seven phase II trials and five phase III trials

Referenzen aus dem Review

A) Crizotinib (CRZ) trials

Camidge, D.R., et al., 2012. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 13 (10), 1011–1019. (PROFILE 1001)

Shaw, A.T., et al., 2013. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 368 (25), 2385–2394. (PROFILE 1007)

Solomon, B.J., et al., 2014. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-Positive lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 371 (23), 2167–2177. (PROFILE 1014)

Hida, T., et al., 2017. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet [Internet]* 390 (10089), 29–39. (Crizotinib arm)

B) Alectinib (ALC) trials

Seto, T., et al., 2013. (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. CH5424802. *Lancet Oncol.* 14 (7), 590–598.

Ou S-HI, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 1;34(7):661–668. NP28673

Shaw, A.T., et al., 2016. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 17 (February (2)), 234–242. NP28761, North America

J-Alex (Alectinib arm) Hida et al., 2017

C) Ceritinib (CRT) trials:

Kim, D.W., et al., 2016a. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 17 (4), 452–463.

Crino, L., et al., 2016. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J. Clin. Oncol.* 34 (24), 2866–2873.

Soria, J.-C., et al., 2017. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged nonsmall-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 4;389 (March (10072)), 917–929.

ASCEND-3 (Felip et al., 2016; Park and Tan, 2015; Felip et al., 2016)

Shaw, A.T., et al., 2017. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 18 (July (7)), 874–886.

D) Other ALK inhibitors:

Gettinger, S.N., et al., 2016. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2045 (16), 1–14.

Kim, D., et al., 2017. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase – positive non –small-cell lung Cancer : a randomized, multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 35 (22).

- fulltext of ASCEND-3 trial (Felip et al., 2016; Park and Tan, 2015; Felip, 2015) was not published at time of review
- ALK inhibitors used as a monotherapy in all studies
- one study randomized crizotinib versus alectinib (Hida et al., 2017)
- four of the included studies compared an ALK inhibitor to chemotherapy

Charakteristika der Population:

- majority of patients was metastatic

- patients with locally advanced (stage III) disease not eligible for local therapy
- median age: from 48 to 61 years
- most studies allowed prior platinum based chemotherapy for advanced disease

Qualität der Studien:

- Cochrane risk of bias tool not used as the majority of studies was nonrandomized

Studienergebnisse:

- differences in the toxicity patterns between the different ALK inhibitors:
 - more GI and hepatic toxicities with Ceritinib,
 - more visual disorders with Crizotinib,
 - more dysgeusia with crizotinib and Alectinib and
 - possibly more respiratory complications with Brigatinib
- most AEs were low grade
- treatment-related deaths associated with ALK inhibitors: 0–1% of patients
- Gastrointestinal toxicities
 - most common adverse events (AEs) observed with ALK inhibitors
 - nausea (up to 83%), vomiting (up to 67%) and diarrhea (up to 86%),
- Hepatic toxicities
 - elevation of liver enzymes occurred in up to 60%
- Fatigue, Visual disorders and peripheral edema
 - fatigue (up to 43%)
- Hematological toxicities
 - most common haematological toxicities observed with ALK inhibitors: neutropenia, anemia
 - neutropenia much lower than observed with chemotherapy
- Miscellaneous toxicities
 - Brigatinib, has a unique profile of increased early onset pulmonary AEs and hypertension
- Serious AEs (SAEs) and treatment-related deaths
 - occurred in the range of 0% to 25% across all studies
 - discrepancy across different studies mostly due to inconsistent definition of treatment-related versus disease-related SAEs

Anmerkung/Fazit der Autoren

Most of adverse effects of ALKi can be managed efficiently via dose modifications or interruptions. Timely identification of each ALKi pattern of toxicity can prevent treatment-related morbidity and mortality in this palliative setting.

Kommentare zum Review.

- LK received a research grant from Novartis oncology. KSS received a study grant from Dubai Harvard Foundation (DHFMR). Other authors have nothing to declare.

Zhao X et al., 2018 [92].

Ceritinib Alone for Crizotinib-naive Versus Crizotinib-pretreated for Management of Anaplastic Lymphoma Kinase-rearrangement None-Small-cell Lung Cancer: A Systematic Review

Fragestellung

The present systematic review aimed to assess the discrepancies in the efficacy and safety of ceritinib in crizotinib-naive and crizotinib-pretreated patients with ALK-rearrangement NSCLC detected by the whole body and intracranial responses.

Methodik

Population:

- crizotinib-naïve and crizotinib-pretreated patients with ALK-rearrangement NSCLC

Intervention:

- ceritinib

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- ORR, PFS, DCR, and ORR for intracranial metastasis

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (via PubMed), Embase, Ovid, Web of Science, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Science Direct, and conference abstracts, between inception and August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Effective Public Health Practice Project Tool (EPHPP) assesses 6 aspects of interventions: selection bias, study design, confounders, blinding, data collection method, and withdrawals and dropouts, all of which is synthesized to calculate a global study rating, identified as strong, moderate, or weak

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 reports (7 trials) with 1 015 participants included, reported from 2014 to 2017
- nine single-arm clinical studies were involved, including 968 patients altogether
 - 4 described ceritinib for crizotinib-naïve patients [18,19,21,22] and
 - 5 described ceritinib for crizotinib-pretreated patients [18-20,23,24]

Referenzen aus dem Review

18. Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:1189-97.

19. Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:452-63.

20. Crinò L, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016; 34:2866-73.

21. Felip E, et al. ASCEND-3: a single-arm, open-label, multicentre phase II study of ceritinib in ALKi-naïve adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALKp) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33:208-17.

22. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389:917-29.

23. Shaw AT, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:874-86.

24. Hida T, et al. Ceritinib in patients with advanced, crizotinib-treated, anaplastic lymphoma kinase-rearranged NSCLC: Japanese subset. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47:618-24.

Charakteristika der Population:

- Mean Age: 45,5-56,0 years
- Female Sex: 50-67%
- Brain Metastases: 31-79%

Qualität der Studien:

- 4 (57%) classified as strong and 3 (43%) as moderate
- selection bias for 6 reports (86%) was rated as strong
- most studies representative of the target population
- blinding for 5 studies (71%) was strong (to blind the assessing researcher in most studies; was not always possible, two reports were rated as moderate because this was not reported)
- confounders and data collection methods were also relatively strong domains, with 4 (57%) and 6 (86%) reports, respectively, rated as strong (reliable and valid data collection methods used, withdrawals and dropouts reported, 1 study insufficiently described the data collection process)

Studienergebnisse:

Effect of NSCLC

- analysis for crizotinib-naïve pooled data revealed a pooled ORR of 68,9% (95% CI: 64,3%-73,1%; no heterogeneity observed)
- PFS for crizotinib-naïve treatment: 14,62 months (95%CI: 11,99-17,78 months; no heterogeneity observed)
- no evidence of publication bias
- most common types of **adverse events** and their incidence included
 - diarrhea (83.7%), nausea (74.9%), vomiting (61.5%), fatigue (33.3%), decreased weight (27.2%), decreased appetite (40.5%), increased alanine aminotransferase concentration (46.9%), increased aspartate aminotransferase (38.1%), increased blood alkaline phosphatase concentration (22.0%), and increased gammaglutamyltransferase (20.1%).
 - most adverse events were grade 1 or 2, a small proportion were grade 3 or 4

Effect of Brain Metastases

- pooled intracranial ORR with ceritinib used as the initial regimen: 50,4% (95% CI: 41,6%-59.2%; no heterogeneity observed)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Ceritinib is an effective agent for both crizotinib-naïve and crizotinib-pretreated patients with locally advanced or metastatic ALK-rearranged NSCLC. Ceritinib has significant activity in crizotinib-naïve patients with brain metastases.

Kommentare zum Review

- Phase I, II, III Studien eingeschlossen

Petrelli F et al., 2018 [67].

Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies

Fragestellung

In the current paper, we performed a pooled analysis, including data from ALK positive NSCLC patients with BMs receiving ALK inhibitors.

Methodik

Population:

- ALK positive NSCLC patients with BMs

Intervention:

- treatment with an ALK inhibitor

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- intracranial objective response rate (IC ORR), intracranial disease control rate (ICC DCR): complete response, partial response, or stable disease for at least 24 weeks
- median PFS, median OS, one-year OS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (MEDLINE), EMBASE, The Cochrane Library, Scopus, and Web of Science, between inception and 30th June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed by Jadad scale for randomized controlled studies and Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for retrospective cohort studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 studies, which included data from 1 016 patients with ALK positive NSCLC and BMs
 - 7 studies evaluated crizotinib [7-13], 5 ceritinib [14-18], 4 alectinib [19-22], 1 both crizotinib and alectinib [23], 1 included different ALK inhibitors [5], 2 evaluated brigatinib [24, 25]
 - in 1, the used ALK inhibitor(s) not specified [26]
 - 4 studies conducted in first line setting [9, 18, 23, 26]

Referenzen aus dem Review

9. Solomon BJ, et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol.* 2016; 34(24):2858-65.

18. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017.

23. Peters S, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017.
26. Doherty MK, et al. Treatment options for patients with brain metastases from EGFR/ALK-driven lung cancer. Radiother Oncol. 2017; 123 (2):195-202.

- 14 studies included patients pre-treated with at least one line of therapy [5, 7, 8, 12-17, 19-22, 25]
- Three a cohort of patients receiving ALK inhibitors in different lines (first or beyond) [10, 11, 24]

Charakteristika der Population:

- No patient of the first-line studies had a previous chemotherapy.
- Between 38 and 100% had a previous local therapy.

Qualität der Studien:

- RCTs (Solomon BJ, et al.; Soria JC, et al.; Peters S, et al.): 4 points on Jadad scale with moderate risk of selection and attrition bias
- Retrospective study (Doherty MK, et al.): 6 points on NOS scale
- no evidence of publication bias observed

Studienergebnisse:

- **IC ORR and IC DCR** available in three out of five studies
- pooled ICC ORR: 39,17% (95%CI 13,1-65,2%), with heterogeneity observed
- pooled IC DCR: 70,3% (95%CI 47,7-86,0%), random effect model
- ICC ORR with alectinib: 59,0% (95%CI 29,3-83,0%),
- ICC ORR with ceritinib: 56,6% (95%CI 33,3-77,4%),
- ICC ORR with crizotinib: 26,0% (95%CI 8,9-55,9%)
- median **PFS** in naive patients: 7,3 months (range 5,9-10,7),
- median **IC PFS** was 13,2 months (range 7,0-15,7)
- median **OS**: 23 months
- pooled **one-year OS**: 64,0% (range 59,0-81,0%), data from two studies

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, there is evidence, albeit of limited quality, that ALK positive NSCLC patients with BMs derive significant clinical benefit from ALK inhibitors with or without previous (whole) brain radiotherapy, and the efficacy is similar to that observed for extracranial systemic disease.

Based on these data, ALK inhibitors are effective in both naive and pre-treated patients with similar IC ORR and IC DCR, irrespective of the line of therapy.

Kommentare zum Review

- Funding: The authors received no specific funding for this work.
- Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Liu B et al., 2018 [55].

Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We conduct a systematic review and meta-analysis of published data associated with ALK-TKIs to investigate the overall incidence and risk of liver toxicities with the administration of these drugs.

Methodik

Population:

- NSCLC patients

Intervention:

- ALK-TKIs

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- Hepatotoxicity (all grades and grade 3–4)
 - increase of alanine aminotransferase (ALT),
 - increase of aspartate aminotransferase (AST)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed (data from Jan 2000 to Jan 2017), Embase (data from Jan 2000 to Jan 2017) and the Cochrane Library electronic databases, abstracts, clinical trial registration website

Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed by Jadad scale and Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 prospective trials, a total of 1 908 patients available for meta-analysis
 - 3 phase III [24–26]

Referenzen aus dem Review

24. Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368:2385–2394.

25. Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371:2167–2177.

26. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389:917–929.

- 7 phase II trials [27–33]

Referenzen aus dem Review

27. Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363:1693–1703.

28. Camidge DR, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13:1011–1019.

29. Shaw AT, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1189–1197.

30. Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371:1963–1971.

31. Kim DW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged nonsmall-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:452–463.
32. Ou SH, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34:661–668.
33. Shaw AT, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a singlegroup, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:234–242.

Charakteristika der Population:

- Median age (y): 49-54
- Median PFS (m): 3-16,6
- Median OS (m): 20,3 for crizotinib, 22,8 for chemotherapy (one study: Shaw AT, et al.)

Qualität der Studien:

- all of the three randomized controlled trials were open-label controlled trials, thus had Jadad score of 3
- seven non-randomized controlled trials: quality score was high (≥ 6) according to NOS checklists

Studienergebnisse:

- incidences of all-grade
 - aspartate aminotransferase (AST) elevation: 25,2% (95% CI 17,7–34,7%)
 - alanine transaminase (ALT) elevation: were, 26,0% (95% CI 17,8–36,3%)
- incidences of high-grade (grade 3 and 4)
 - AST elevation: 7,0% (95% CI: 5,4–9,0%)
 - ALT elevation: 9,9% (95%CI: 5,6–16,7%)
- sub-group analysis according to ALK-TKIs
 - incidence of liver toxicities associated with ceritinib was higher than that of crizotinib and alectinib
- compared to chemotherapy, ALK-TKIs significantly increased the risk of developing all-grade and high-grade
 - AST elevation (RR 2,30; 95%CI: 1,87–2,83, $p < 0,001$; RR 10,14; 95% CI: 3,9–26,39, $p < 0,001$) and
 - ALT elevation (RR 2,37; 95%CI: 1,97–2,86, $p < 0,001$; RR 7,34; 95% CI: 3,95–13,63, $p < 0,001$), respectively

Anmerkung/Fazit der Autoren

- The use of ALK-TKIs significantly increases the risk of developing all-grade and high-grade liver toxicities in lung cancer patients.

Fan J et al., 2018 [14].

The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We performed this meta-analysis to synthesize the results of different clinical trials to evaluate the efficacy and safety of alectinib.

Methodik

Population:

- ALK+ NSCLC patients

Intervention:

- alectinib at any dose

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- overall response rate (ORR), disease control rate, progression-free survival, intracranial ORR
- discontinuation rate, rate of dose reduction or interruption due to adverse events, incidence of several adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, from the inception through September 5, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration ROB tool, Newcastle–Ottawa scale (NOS) used

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies (2 RCTs and 6 single-arm trials) with 626 patients (255 in the 2 RCTs and 371 in the 6 single-arm trials)
 - 3 studies with ALKi-naïve or untreated patients (Phase II or III)

Referenzen aus dem Review

15. Peters S, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9):829–838.

23. Hida T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:29–39.

26. Seto T, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1–2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14:590–598.

Charakteristika der Population:

- Median age (years): 48-61
- Median duration of follow-up (months): 7,6-18,6

Qualität der Studien:

- Cochrane ROB tool: high risk (2 phase III studies)
- NOS: 6 points (considered to be “moderate”)

Studienergebnisse:

- ORR 70% (95% CI: 57% to 82%),
- disease control rate 88% (95% CI: 82% to 94%),

- progression-free survival 9,36 months (95% CI: 7.38% to 11.34%),
- intracranial ORR 52% (95% CI: 45% to 59%)
- **ALK inhibitor-naïve patients**
 - better responses than crizotinib-pretreated patients (59%, 95% CI: 47% to 71% vs 48%, 95% CI: 38% to 57%)
- aggregate discontinuation rate is 7% (95% CI: 4% to 10%),
- pooled rate of dose reduction or interruption is 33% (95% CI: 24% to 42%)
- incidences of most adverse events were relatively low
- incidences of myalgia (18%) and anemia (25%) higher than with crizotinib

Anmerkung/Fazit der Autoren

Generally, alectinib is a drug with preferable efficacy and tolerable adverse effects, and it is suitable for the treatment of intracranial metastases.

Chen RL et al., 2019 [6].

The efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced squamous-cell lung cancer: a meta-analysis of 3112 patients.

Fragestellung

to conduct a meta-analysis of all eligible published studies to explore the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced squamous-cell lung cancer patients.

Methodik

Population:

- patients with advanced squamous NSCLC

Intervention/Komparator:

- chemotherapy or immunotherapy (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab or avelumab) alone or in combination

Endpunkte:

- OS and/or PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase and the Cochrane library to identify all eligible trials regarding NSCLC, from the inception to each database until 1 May 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scoring system

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies involving 3112 patients with advanced squamous-cell NSCLC

- 6 were conducted in first-line setting, whereas five were conducted with second or additional lines of therapy.

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of the studies included in the meta-analysis.

Clinical trials	Study	Phase	Line	Treatment groups	Patients	Median follow-up	Overall survival	Progression-free survival	Quality assessment
							HR (95% CI)	HR (95% CI)	
Checkmate 017 [19]	Brahmer <i>et al.</i> (2015)	3	>1	Nivolumab vs docetaxel	272	11.0	0.5 (0.44–0.79)	0.62 (0.47–0.81)	3
Checkmate 026 [22]	Carbone <i>et al.</i> (2017)	3	1	Nivolumab vs ICC	129	13.5	0.82 (0.54–1.24)	0.83 (0.54–1.26)	3
Checkmate 078 [17]	Wu <i>et al.</i> (2018)	3	>1	Nivolumab vs docetaxel	200	10.4	0.61 (0.42–0.89)	0.61 (0.42–0.87)	3
KEYNOTE 010 [18]	Herbst <i>et al.</i> (2016)	2/3	>1	Pembrolizumab vs docetaxel	222	13.1	0.74 (0.50–1.09)	0.86 (0.62–1.20)	3
KEYNOTE 024 [26]	Reck <i>et al.</i> (2016)	3	1	Pembrolizumab vs ICC	56	11.2	NA	0.35 (0.17–0.71)	3
KEYNOTE 042 [27]	Mok <i>et al.</i> (2019)	3	1	Pembrolizumab vs ICC	492	12.8	0.75 (0.6–0.93)	NA	3
KEYNOTE 407 [20]	Paz-Ares <i>et al.</i> (2018)	3	>1	Pembrolizumab + ICC vs placebo + ICC	559	7.8	0.64 (0.49–0.85)	0.56 (0.45–0.70)	5
OAK [16]	Rittmeyer <i>et al.</i> (2016)	3	>1	Atezolizumab vs docetaxel	222	21.0	0.73 (0.54–0.98)	NA	3
POPLAR [21]	Fehrenbacher <i>et al.</i> (2016)	2	>1	Atezolizumab vs docetaxel	97	14.8	0.80 (0.49–1.30)	NA	3
IMpower 131 [23]	Jotte <i>et al.</i> (2018)	3	1	Atezolizumab + CnP vs CnP	683	17.1	0.96 (0.78–1.18)	0.71 (0.60–0.85)	3
JAVELIN LUNG 200 [15]	Barlesi <i>et al.</i> (2018)	3	>1	Avelumab vs docetaxel	180	18.3	0.70 (0.48–1.01)	NA	3

CnP: Paclitaxel plus carboplatin; ICC: Investigator's choice of chemotherapy; NA: Not available.

Qualität der Studien:

- Siehe Charakteristika der Population (Tabelle 1)

Studienergebnisse:

- PD-1/PD-L1 inhibitors demonstrated significant superiority to chemotherapy in overall survival (OS) (hazard ratio [HR]: 0.74; $p < 0.001$) and progression-free survival (PFS) (HR: 0.66; $p < 0.001$) for squamous NSCLC.
- The OS and PFS benefits of PD-1/PD-L1 inhibitors for squamous NSCLC were similar in subgroup analyses of line settings, PD-L1 expression and different study methodologies.
- No advantage in OS was found in advanced squamous NSCLC patients treated with atezolizumab (HR: 0.87; $p = 0.087$).

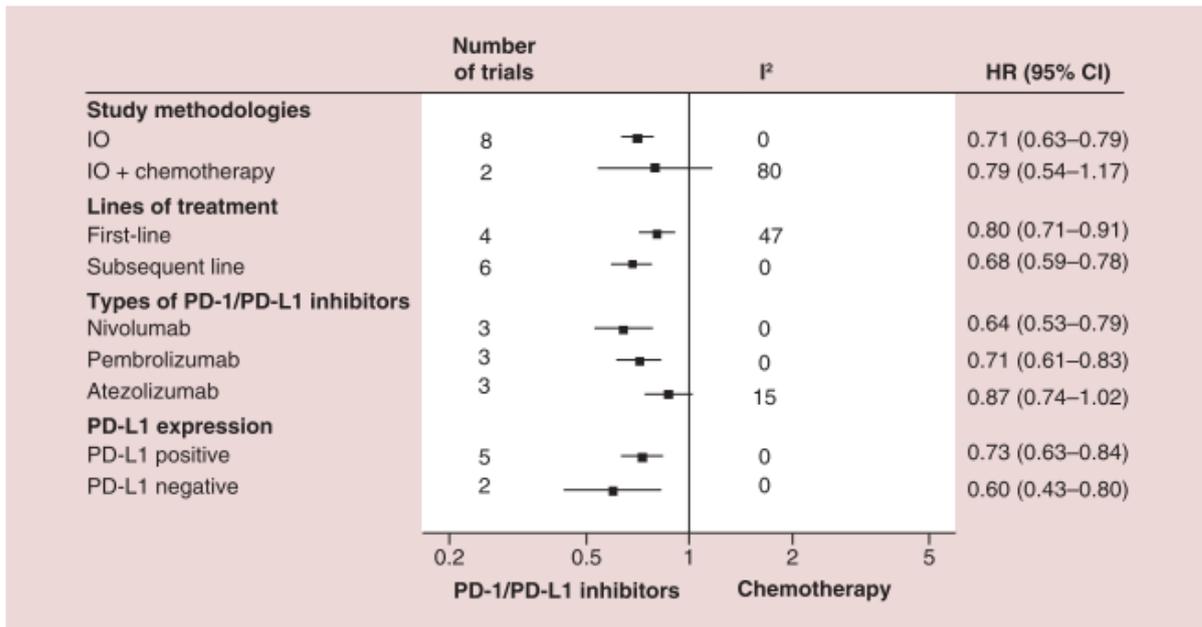


Figure 4. Subgroup analyses on overall survival according to study methodologies, lines of treatment, types of PD-1/PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression.

HR: Hazard ratio; IO: Immunotherapy; IO+Chemotherapy: The combination of immunotherapy and chemotherapy; PD-1: Programmed death-1; PD-L1: Programmed death-ligand-1.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors resulted in significantly longer OS and PFS in advanced squamous NSCLC patients compared with chemotherapy. With improved PFS and OS, immunotherapy may be an optional treatment for squamous NSCLC patients.

Kommentar zum Review:

- Siehe auch: Li, S. et al., 2019 [52]

3.4 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [62].

Lung cancer: diagnosis and management

- This guideline replaces CG121.
- This guideline is the basis of QS17.

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

Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17).

- 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:

- NICE initially produced guidance on the diagnosis and treatment of lung cancer in February 2005, which was substantially updated and replaced in 2011 and has since been partially updated in March 2019. However pleural interventions were not included in either update, and so the recommendations below on pleural effusion date back to development of the original guideline in February 2005.
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018.

LoE

- trifft nicht zu (sieh sonstige methodische Hinweise)

GoR

- To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

The guideline committee discussed the review questions and the need for clinical guidance in this area [note: systemic anti-cancer therapy] and agreed that instead of updating the chemotherapy for NSCLC recommendations (2005 recommendations 1.4.40 – 1.4.43) the

guideline update should develop an algorithm outlining the treatment pathway for systemic anti-cancer therapy treatments. This algorithm would provide a clear overview and contextualisation of systemic anti-cancer therapy treatments.

In March 2019, we reviewed the evidence and made new recommendations on:

- intrathoracic lymph node assessment
- brain imaging for people with non-small-cell lung cancer
- radical radiotherapy (including stereotactic ablative radiotherapy [SABR]) for people with non-small-cell lung cancer
- chemoradiotherapy and surgery for people with stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer
- thoracic radiotherapy and prophylactic cranial irradiation for people with small-cell lung cancer

We checked this guideline in June 2019. We found no new evidence that affects the recommendations in this guideline.

Updates-Kennzeichnung:

- These recommendations are marked [2005, amended 2019] or [2011, amended 2019].
- Recommendations marked [2005] or [2011] last had an evidence review in 2005 or 2011. In some cases, minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

Empfehlungen

Non-Squamous non-small-cell lung cancer, stages IIIB and IV

EGFR-TK mutation

- 1.4.45 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation:
 - on progression for people with the EGFR T790M mutation, see the NICE technology appraisal guidance on osimertinib.
 - on progression after afatinib, erlotinib, gefitinib or osimertinib, offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy.
 - on progression after first-line chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab and nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy. [2019]

ALK gene rearrangement

- 1.4.46 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people with the anaplastic lymphoma kinase-positive gene rearrangement:
 - on progression after first-line crizotinib, see the NICE technology appraisal guidance on ceritinib and brigatinib for second-line treatment
 - on progression, offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy [5]
 - on progression after first-line chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab and nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy. [2019]

PDL1 \geq 50% and no gene mutation or fusion protein

- 1.4.47 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 at 50% or above and who have no gene mutation or fusion protein:
 - on progression after pembrolizumab, offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy [5]
 - on progression after first-line chemotherapy or pembrolizumab combination, see the NICE technology appraisal guidance on nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy. [2019]

ROS1 positive

- 1.4.48 For guidance on treatment for stage IIIB and IV ROS1-positive non-squamous NSCLC:
 - on progression offer pemetrexed with carboplatin or other platinum doublet chemotherapy [5]
 - on progression after first-line chemotherapy see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab and nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy. [2019]

No gene mutation or fusion protein and PD-L1<50%

- 1.4.49 For guidance on treatment for stage IIIB and IV non-squamous NSCLC in people who do not have a gene mutation, fusion protein or biomarker:
 - on progression after first-line chemotherapy see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab and nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy
 - on progression after pembrolizumab combination, see the NICE technology appraisal guidance on nintedanib with docetaxel or offer docetaxel monotherapy. [2019]

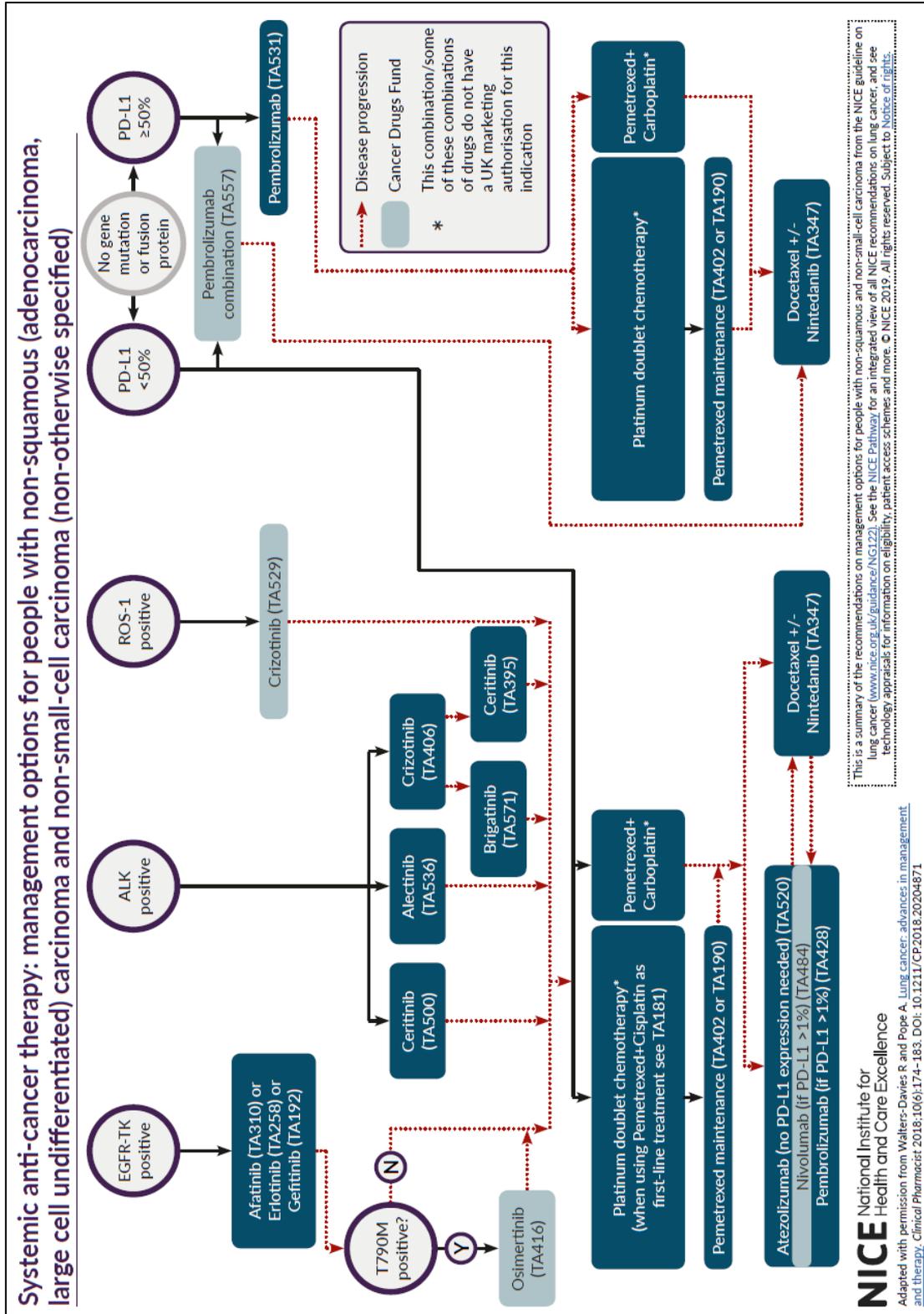
Squamous non-small-cell lung cancer

- PDL1 \geq 50%: For guidance on treatment for squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 at or above 50%:
 - on progression, offer gemcitabine or vinorelbine and cisplatin or carboplatin
 - on progression after first-line chemotherapy, offer docetaxel monotherapy. [2019]

PDL1<50%

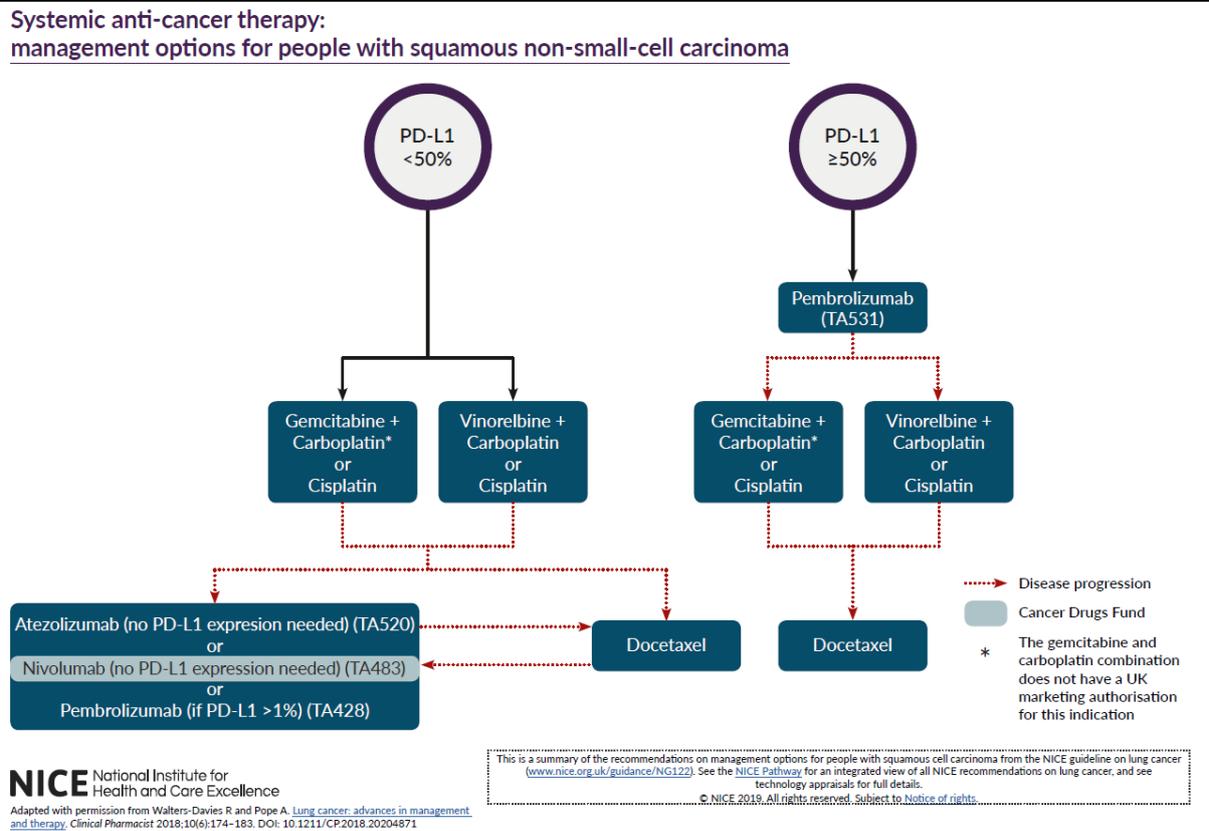
- 1.4.51 For guidance on treatment for squamous NSCLC in people whose tumours express PD-L1 below 50%:
 - on progression after first-line chemotherapy, see the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab, or offer docetaxel monotherapy. [2019]

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



Squamous non-small-cell lung cancer, stages IIIB and IV

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



Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), et al., 2018 [50].

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (AWMF-Registernr. 020-007)

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), et al., 2018 [49].

Fragestellung

Von der Steuergruppe wurden für die Aktualisierung der Leitlinie die folgenden Themen priorisiert:

- ...
- Therapie des NSCLC im Stadium IIB & IV
- ...

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: gezielte Aktualisierung der Originalversion von 2010

- 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:

- 1. Aktualisierung für den Zeitraum 2013-2018

LoE

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

GoR

- Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2018“) unterschieden in A/B/O, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln

Sonstige methodische Hinweise (Zitat aus dem Leitlinienreport):

Unter dem Stichwort „Personalisierte Therapie“ oder „Stratifizierende Therapie“ hatten sich die Prinzipien insbesondere der Chemotherapie im metastasierten Stadium tiefgreifend geändert. Dieses galt in 2013 insbesondere für die Erstlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EGFR-Mutation sowie für die Zweitlinien-Chemotherapie bei Nachweis einer EML4-ALK-Translokation. Ein weiterer Aspekt der Chemotherapie im metastasierten Stadium des NSCLC mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse war die sog. Erhaltungstherapie: nach Abschluss der Erstlinienchemotherapie kann durch die sich sofort anschließende Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib oder dem Zytostatikum Pemetrexed eine Verlängerung des Progressionfreien Überlebens (PSF) – allerdings nicht der Gesamtüberlebenszeit – erreicht werden.

Im Zuge des Aktualisierungsprozesses wurde weitere neue Arzneimittel für die Therapie des Lungenkarzinoms zugelassen. Dies machte weitere Diskussionen der Therapieempfehlungen notwendig.

Empfehlungen

6.6.10. Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen

6.57.	Konsensbasiertes Statement	2018
EK	<p>Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nichtplatteneithelialen NSCLC sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularer Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF V600 Mutationen) eingeleitet werden.</p> <p>Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nie-Rauchern/Leichtrauchern⁴.</p>	
	Konsensstärke: 78 %	

Uncommon mutations:

Systematische Daten zu den Uncommon mutations liegen nicht vor. Der einzige größere publizierte Datenpool liegt für Afatinib vor. Hier wurden die uncommon mutations in 3 Gruppen

eingeteilt. In der ersten Gruppe (Gruppe 1) (n=38) waren Deletionen und Mutationen der Exons 18-21 (außer den bekannten common mutations und außer der T790M) inbegriffen [861]. Diese Gruppe wies unter Afatinib ORR (77,1%) -, PFS (10,7 Monate)- und OS (19,4 Monate)-Daten ähnlich wie bei „common mutations“ auf. In der zweiten Gruppe (Gruppe 2) (n=14) waren T790M Exon 20 Mutationen. Diese Mutation stellt eine Resistenzmutation für Erst- und Zweit-Generations-TKI dar. Entsprechend sind ORR (14,3%), PFS (2,9 Monate) und OS (14,9 Monate) unter Afatinib schlechter als für „common mutations“. Diese Gruppe sollte deshalb mit T790M spezifischen Substanzen behandelt werden.

Die dritte Gruppe (Gruppe 3) besteht aus Exon 20 Insertionen (n=23) . Hier sind die Erst- und Zweit-Generations-TKI unwirksam und sollten nicht eingesetzt werden. Die Daten für ORR (8,7%), PFS (2,7 Monate) und OS 9,2 Monate) sind im Vergleich zu den Daten von „common mutations“ schlechter. Diese Patienten sollten wie EGFR-WT Patienten behandelt werden. Spezifische Substanzen, die auch bei EGFR Exon 20 ins zu einer wirksamen Inaktivierung des mutierten EGFR führen, werden derzeit in Studien überprüft [861]. (...).

Referenz:

861. Yang, J.C., et al., *Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol, 2015. 16(7): p. 830-8.*

Empfehlungen zur molekularen Testung (siehe Kapitel 6.6.10)	
EK	<p>Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nichtplatteneithelialen NSCLC sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularer Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF V600 Mutationen) eingeleitet werden.</p> <p>Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nie-Rauchern/Leichtrauchern.</p>
EK	<p>In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden*.</p> <p>Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (sog. Proportion Score) anzugeben. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden.</p> <p>* Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV).</p>

Zweitlinientherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und ohne Mutationsnachweis

8.78.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Kombinations-Chemotherapie soll eine Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [835-841]	
	Konsensstärke: 96 %	

8.79.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie soll ein PD1-Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [840]	
	Konsensstärke: 75 %	

8.80.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit ECOG 2 und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann ein PD1-Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 81 %	

8.81.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (PS 0,1) und keinen Kontraindikationen gegen einen Angiogenese-Inhibitor kann eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel und Ramucirumab angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [841]	
	Konsensstärke: 83 %	

8.82.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (PS 0,1) kann eine Zweitlinientherapie mit Afatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [839]	
	Konsensstärke: 85 %	

8.83.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom, die als Zweitlinientherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitortherapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel oder Docetaxel/Ramucirumab oder Afatinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [840, 842]	
	Konsensstärke: 81 %	

8.84.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei der Verfügbarkeit von mehreren Therapieoptionen kann Patienten mit Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand nach Versagen einer Immuntherapie bei Progress die Durchführung einer Chemotherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 86 %	

Zweitlinientherapie bei Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Mutationsnachweis

8.85.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Treibermutation und bei nachgewiesener PDL1-Positivität sollte in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit einem PD1-Inhibitor angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [842, 843]	
	Konsensstärke: 96 %	

8.86.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten (ECOG 0-1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PDL1-Negativität soll eine 2. Linientherapie angeboten werden. Therapieoption sind: <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel-Nintedanib, - Docetaxel-Ramucirumab, - Pemetrexed, - Docetaxel, - Erlotinib - Nivolumab. 	
Level of Evidence 1b	Literatur: [835-838, 841-845]	
	Konsensstärke: 88 %	

8.87.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PDL-1-Negativität sollten in die Entscheidung der Positionierung der Therapie in die Zweit- oder Drittlinie klinische Faktoren wie Rezidivzeitpunkt, Raucherstatus, Tumordynamik, Mutationsstatus, Komorbiditäten, und die Verträglichkeit der Erstlinientherapie einbezogen werden.	
	Konsensstärke: 100%	

8.88.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	<p>Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die als Zweitlinientherapie eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden.</p> <p>Therapieoptionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel - Pemetrexed - Docetaxel mit Ramucirumab/Nintedanib - Erlotinib. 	
Level of Evidence 1b	Literatur: [835-838, 841, 844, 845]	
	Konsensstärke: 96 %	

8.89.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 2 und keinen Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann ein PD1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [842, 843]	
	Konsensstärke: 93 %	

Resistenzmechanismen und Zweitlinientherapie bei EGFR mutierten Patienten

8.97.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	Bei Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation soll eine T790M spezifische Substanz angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [863, 870]	
	Konsensstärke: 100 %	

8.98.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad EK	Bei fehlendem Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M-Mutation und fehlendem Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen sollte analog zur Erstlinientherapie - Wildtyp vorgegangen werden.	
	Konsensstärke: 96 %	

8.99.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Resistenzmechanismen, die potentiell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potentiell wirksamen Substanzen unabhängig vom Zulassungstatus erwogen werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

8.6.6.2. **Zweitlinientherapie nach Versagen einer platinbasierten Standardchemotherapie**

8.101.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	ALK positiven NSCLC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Standardchemotherapie, die in der Erstlinie keinen ALK-Inhibitor erhalten haben, soll Crizotinib angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [875]	
	Konsensstärke: 100 %	

8.6.6.3. Therapie nach Crizotinib-Versagen

8.102.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad A	ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sollen ALK positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib/ALK-TKI Versagen angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [876]	
	Konsensstärke: 85 %	

8.6.6.4. Therapie nach Versagen der zugelassenen ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib

8.103.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	ALK positive NSCLC-Patienten mit Versagen von zugelassenen ALK-Inhibitoren sollten nach Möglichkeit in klinische Studien oder Compassionate-Use-Programme mit weiteren ALK-Inhibitoren eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, werden sie mit Chemotherapie entsprechend Wildtyp-Patienten behandelt. Pemetrexed hat die höchste intrinsische Effektivität bei ALK + Tumoren.	
	Konsensstärke: 100 %	

8.104.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Zulassung neuer-ALK Inhibitoren sollte eine Rebiopsie in Analogie zur akquirierten EGFR-Resistenz erfolgen.	
	Konsensstärke: 84 %	

8.6.7.2. Zweitlinientherapie (bei Crizotinib-Versagen)

8.106.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Progress unter Therapie mit Crizotinib und fehlender Möglichkeit des Einschusses in eine Studie mit einem Nächstgenerations-ROS1-Inhibitor sollte, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, entweder mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie oder einer Monotherapie angeboten werden (siehe Kapitel Chemotherapie).	
	Konsensstärke: 100 %	

8.6.8. Systemtherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation

8.107.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad B	NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation sollte eine Kombination aus Dabrafenib und Trametinib angeboten werden.	
Level of Evidence 2b	Literatur: [880]	
	Konsensstärke: 100 %	

Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC

8.108.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK und ROS1 sowie BRAF V600 Mutationen sollte eine umfassende Genotypisierung auf bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (z.B. für BRAF-V600 Mutationen), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere HER2-Mutationen, MET-Amplifikationen, MET-Exon-14-skipping-Mutationen und RET-Fusionen beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der molekularen Pathologie soll dadurch eine umfassende Analyse von potentiell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inkl. Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden.	
	Konsensstärke: 92 %	

Hintergrund zu MET-Amplifikation:

(...) High-level MET-Amplifikationen oder aktivierende Mutationen im Exon 14 des MET-Gens wurden ebenfalls als Treibermutationen beschrieben. Sie kommen in ca. 2-4 % der Adenokarzinome und ca. 1-2 % der Plattenepithelkarzinome der Lunge vor [888]. Verschiedene MET-Inhibitoren werden in klinischen Studien evaluiert. Bei Behandlung von Patienten mit MET-Amplifikation mit dem ALK/ROS/MET Inhibitor Crizotinib wurde in der Zwischenanalyse einer Phase-II-Studie Ansprechen in Abhängigkeit von der Höhe der MET-Amplifikation gezeigt (high-level MET Amplifikation: ORR 50% (3/6) (NCT00585195, [889]). Die Endergebnisse dieser Studie stehen noch aus. Laufende Studien evaluieren zahlreiche MET-Inhibitoren in dieser NSCLC-Subgruppe.

Weitere Treibermutationen werden zur Zeit als therapeutische Targets in zahlreichen klinischen Studien evaluiert (z.B. NTRK 1/2/3-Fusionen, DDR2-Mutationen, FGFR1-Mutationen/-amplifikationen u.a).

(...)

Systemtherapie (Drittlinie und ggf. weitere)

8.109.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Bei Patienten in adäquatem Allgemeinzustand (ECOG 0-2), die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, sollte eine Drittlinientherapie angeboten werden.	
	Konsensstärke: 100 %	
8.110.	Konsensbasierte Empfehlung	2018
EK	Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) und mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation zur Symptomkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinienbehandlung angeboten werden.	
	Konsensstärke: 100 %	

National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG), 2017 [61].

Diagnosis, staging and treatment of patients with lung cancer.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Recommendations for patients with advanced/stage IV NSCLC.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium (ohne Patientenvertretung);
- Standardisierter Umgang mit Interessenkonflikten beschrieben aber nicht offengelegt und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse nicht erwähnt und externes Begutachtungsverfahren (Patientinnen und Patienten, Interessenvertretungen, internationale Fachleute) dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- literature was updated prior to publication, made a complete review and rewrite of the medical oncology section in July 2016 necessary

LoE/GoR

- SIGN grading system 1999-2012
- B: A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.

Empfehlungen

Second and third-line therapy:

Recommendation 2.6.7.1	Grade
Second-line systemic anticancer therapy (SACT) with single agent drugs should be considered. The choice of agent to be used should be made on a case by case basis taking into account previous treatment, mutation status and co-morbidities.	B

Hanna N et al., 2020 [37].

Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline Update.

Fragestellung

to provide evidence-based recommendations updating the 2017 ASCO guideline on systemic therapy for patients with stage IV non–small-cell lung cancer (NSCLC) without driver alterations. A guideline update for patients with stage IV NSCLC with driver alterations will be published separately

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version von Hanna N. et al. 2017 [38] & Masters GA, et al. 2015 [60]

- 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:

- systematic review of randomized controlled trials from December 2015 to 2019

LoE/SoE:

- GRADE

Recommendations

- For patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), nonSCC, and PS 0 to 1, clinicians should offer single-agent pembrolizumab (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), nonSCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer pembrolizumab/ carboplatin/pemetrexed (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), nonSCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/ carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of

contraindications to bevacizumab (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

- For patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), nonSCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/ carboplatin/nab-paclitaxel (Type: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).
- There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors, or to recommend combination checkpoint inhibitors or any other combinations of immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the first-line setting (Type: evidence based, benefits outweigh harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with negative (0%) and low positive PD-L1 expression (TPS 1% to 49%), non-SCC, and PS 0 to 1, and who are eligible for chemotherapy and pembrolizumab, clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, and who have contraindications to or decline immunotherapy, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong). NOTE. This corresponds to the first part of Recommendation A2.a.iii in 2017: “For patients with low PD-L1 expression (TPS \leq 50%), clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong) or (see below)”.1(p6)
- For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, and who have contraindications to or decline immunotherapy and not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer non-platinum-based two-drug therapy as outlined in the 2015 update (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).
- For patients with low positive PD-L1 expression (TPS 1% to 49%), non-SCC, and PS 0 to 1, and who are ineligible for or decline combination of doublet platinum with or without pembrolizumab, clinicians may offer single-agent pembrolizumab (Type: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

Ellis PM et al., 2016 [12].

Cancer Care Ontario (CCO)

Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer.

Fragestellung

Recommendations for systemic treatment of patients with NSCLC.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version von 2010 (Originalversion von 2009), "guideline based on content from the ASCO" (siehe oben)

- Gremium aus Onkologie, Radiologie, Chirurgie (ohne Patientenvertretung);
- Interessenkonflikte dargelegt und finanzielle Unabhängigkeit nicht erklärt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Ableitung der Empfehlung und Konsensusprozesse nicht beschrieben 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:

- 1996 Present (February 16, 2016)

LoE

- nach Cochrane Risk of Bias Tool (low, high, unclear ...)

GoR

- nach ASCO (siehe oben) durch Formulierung abgebildet

Sonstige methodische Hinweise (Bei Einschränkung der o. g. Kriterien)

- für den Adaptationsprozess der ASCO-LL fehlt die systematische Suche und Auswahl von Quellleitlinien, eine Bewertung mit AGREE liegt vor: „The Working Group considered the guideline to be of high quality because the rigour of development domain, which assesses the methodological quality of the guideline, was well above 50%.“

Recommendations

Clinical Question B1

What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown *EGFR/ALK* status and NSCC?

Recommendation B1

For patients with advanced NSCLC, NSCC, negative or unknown *EGFR/ALK* status, and adequate PS, when disease has progressed during or after first-line platinum-based therapy, *nivolumab* (in all patients with NSCLC) or *pembrolizumab* (in patients with programmed cell death ligand 1 [PD-L1]-positive tumours) is preferred, if either is available, over docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed as second-line therapy.

Key Evidence from ASCO and PEBC Reviews for Recommendation B1



High-quality evidence from ASCO's systematic review suggested there were no statistically significant differences in effectiveness as single-agent second-line therapies among docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed [1]. There was no evidence to suggest that combination therapy was superior to single-agent therapy; however, combination therapy may be more toxic.

Following the publication of ASCO's systematic review, our updated systematic review on immune checkpoint inhibitors found a significant positive OS benefit of nivolumab (hazard ratio [HR], 0.72; 95% confidence interval [CI], 0.60 to 0.77; $p < 0.001$) or pembrolizumab (in patients with PD-L1-positive tumours: pembrolizumab 2 mg/kg: HR, 0.71; 95% CI, 0.58 to 0.88; $p = 0.0008$; pembrolizumab 10 mg/kg: HR, 0.61; 95% CI, 0.49 to 0.75; $p < 0.0001$) compared with docetaxel [11,12]. Furthermore, the adverse effects were higher mainly in the docetaxel group compared with the nivolumab or pembrolizumab group.

Interpretation of Evidence for Recommendation B1

Based on the evidence from our systematic review, the Working Group preferred to recommend nivolumab or pembrolizumab over other single-agent therapies because of the strong positive effect on OS with fewer adverse events.

Implementation Considerations for Recommendation B1

Gefitinib is not approved by Health Canada for this indication. At the time this guideline was developed, nivolumab was still under consideration by Health Canada. Pembrolizumab has not been submitted to Health Canada for approval.

Clinical Question B2

What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and SCC?

Recommendation B2

For patients with advanced NSCLC, SCC, negative or unknown EGFR/ALK status, and adequate PS, when disease has progressed during or after first-line platinum-based therapy, *nivolumab (in all patients with NSCLC) or pembrolizumab (in patients with PD-L1-positive tumours) is preferred*, if either is available, over docetaxel, erlotinib, or gefitinib as second-line therapy.

Key Evidence from ASCO and PEBC Reviews for Recommendation B2

Most of the second-line studies included in the ASCO reviews for recommendation B1 included patients with SCC [1]. Only pemetrexed was excluded as a second-line agent because it was shown to be less effective for patients with SCC.

Following the publication of ASCO's systematic review, our updated systematic review on immune checkpoint inhibitors found a significant positive OS benefit of nivolumab (HR, 0.59; 95% CI, 0.44 to 0.79; $p < 0.001$) or pembrolizumab (in patients with PD-L1-positive tumours: pembrolizumab 2 mg/kg: HR, 0.71; 95% CI, 0.58 to 0.88; $p = 0.0008$; pembrolizumab 10 mg/kg: HR, 0.61; 95% CI, 0.49 to 0.75; $p < 0.0001$) compared with docetaxel [11,13]. Furthermore, the adverse effects were higher mainly in the docetaxel group compared with the nivolumab or pembrolizumab group.

The ASCO review did mention the Brahmer et al. 2015 trial in their review, but it was not yet available when they were developing their recommendations [1,13]. They will consider this new evidence in future updates of their guideline.

Interpretation of Evidence for Recommendation B2

Based on the evidence from our systematic review, the Working Group preferred to recommend nivolumab or pembrolizumab over other single-agent therapies because of the strong positive effect on OS with fewer adverse events.

Implementation Considerations for Recommendation B2

Clinical Question B3.a

What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with a sensitizing *EGFR* mutation who received a first-line *EGFR* TKI and experienced disease progression?

Recommendation B3.a
For patients with a sensitizing <i>EGFR</i> mutation who did not respond to a first-line <i>EGFR</i> TKI, combination cytotoxic chemotherapy (Recommendation A2) or a <i>third-generation EGFR TKI such as osimertinib in patients shown to have a T790M mutation</i> is recommended, following the first-line recommendations for patients with NSCC.
Key Evidence from ASCO for Recommendation B3.a
Because no studies were found in the ASCO review, this recommendation was based on consensus of the ASCO committee [1].
Interpretation of Evidence for Recommendation B3.a
A more recent trial published after the search cut-off dates of the ASCO and PEBC reviews, found that the overall objective tumour response rate was very high (61%; 95% CI, 52% to 70%) with limited skin and gastrointestinal adverse effects in patients with the T790M mutation who have progressed following treatment with an <i>EGFR</i> TKI and who have received osimertinib [14]. This drug has recently been approved by the Food and Drug Administration and is soon to be approved by Health Canada. Therefore, osimertinib for patients with the T790M mutation was added to the ASCO recommendation.
Implementation Considerations for Recommendation B3.a
Second-line <i>EGFR</i> TKIs are not currently licensed in Ontario.

Clinical Question B3.b

What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with a sensitizing *EGFR* mutation who received a first-line *EGFR* TKI and experienced disease progression after an initial response?

Recommendation B3.b
Patients who received an <i>EGFR</i> TKI in the first-line setting, had an initial response, and subsequently experienced disease progression may be switched to chemotherapy or a <i>third-generation EGFR TKI such as osimertinib in patients shown to have a T790M mutation</i> as second-line therapy. <i>There is insufficient evidence to recommend the use of other EGFR TKIs, such as afatinib, in previously treated patients, as available data do not demonstrate any improvement in OS.</i>
Key Evidence from ASCO for Recommendation B3.b
Because no studies were found in the ASCO review, this recommendation was based on consensus of the ASCO committee [1].
Interpretation of Evidence for Recommendation B3.b

Osmertinib for patients with the T790M mutation was added to the ASCO recommendation (see interpretation of evidence for Recommendations B3.a). ASCO's recommendation was worded as, "Patients who received an EGFR TKI in the first-line setting, had an initial response, and subsequently experienced disease progression may be switched to chemotherapy or another EGFR TKI as second-line therapy." This could lead a physician to think that if you gave gefitinib than you should use erlotinib or afatinib as second-line therapy. According to the PEBC 7-9 version 2 guideline, the evidence does not support this [15]. Therefore, the recommendation on the use of other EGFR TKIs, such as afatinib, from the PEBC 7-9 version 2 guideline, was added. Readers should refer to the 7-9 version 2 guideline for additional information [15].

Implementation Considerations for Recommendation B3.b

Second-line EGFR TKIs are not currently licensed in Ontario.

Clinical Question B4

What is the most effective second-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK rearrangement with progression after first-line crizotinib?

Recommendation B4

Patients whose tumours have ALK rearrangements and who received crizotinib in the first-line setting may be offered the option of chemotherapy (after first-line recommendations for patients with NSCC [see Recommendation A2]) or ceritinib in the second-line setting.

Implementation Considerations for Recommendation B4

There is a gap in public funding for ceritinib in Ontario at this time.

Clinical Question B5

What is the optimal second-line treatment for elderly patients with stage IIIB/IV NSCLC?

Recommendation B5

The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone. As stated in Recommendation A8, age alone is not a contraindication to chemotherapy for NSCLC.

Clinical Question C

Is there a role for third-line therapy or beyond in the treatment of stage IIIB/IV NSCLC?

Recommendation C1

When disease progresses during or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with a PS of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib.

Recommendation C2a

Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed may be used in patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and NSCC after progression on nivolumab or pembrolizumab, although data are limited.

Key Evidence from ASCO and PEBC Reviews for Recommendation C2a

The evidence from the ASCO systematic review suggested that docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed were effective single-agent second-line therapies. Newer evidence from the PEBC systematic review suggested that nivolumab or pembrolizumab may be more effective than docetaxel as second-line therapies (see key evidence for Recommendations B1).

Interpretation of Evidence for Recommendation C2a

Since nivolumab or pembrolizumab have been recommended as the preferred second-line therapies, the Working Group recommended the use of docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed as possible third-line therapies because these are established therapies that have been shown to be effective in the second-line setting and may be effective in the third-line setting.

Recommendation C2b

Docetaxel, erlotinib, or gefitinib may be used in patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status and SCC after progression on nivolumab or pembrolizumab, although data are limited.

Key Evidence from ASCO and PEBC Reviews for Recommendation C2b

The evidence from the ASCO systematic review suggested that docetaxel, erlotinib, or gefitinib were effective single-agent second-line therapies. Newer evidence from the PEBC systematic review suggested that nivolumab or pembrolizumab may be more effective than docetaxel as second-line therapies (see key evidence for Recommendations B2).

Interpretation of Evidence for Recommendation C2b

Since nivolumab or pembrolizumab have been recommended as the preferred second-line therapies, the Working Group recommended the use of docetaxel, erlotinib, or gefitinib as possible third-line therapies because these are established therapies that have been shown to be effective in the second-line setting and may be effective in the third-line setting.

Australian Government Cancer Council Australia, 2017 [4].

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

In a project commissioned by Cancer Australia (CA), CCA undertook to develop a sustainable web-based wiki platform with revised guidelines for the treatment of lung cancer as the first topic.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The small Management Committee appointed in 2009 is responsible to oversee the guidelines revision project. The Management Committee is responsible for the overall management and strategic leadership of the guidelines review process.
- The Management Committee proposed lead authors for each included clinical question.
- The Management Committee agreed to use Cancer Council Australia's Cancer Guidelines Wiki Platform and approach to develop the guidelines. The Wiki Platform is web-based and supports all processes of guidelines development, such as the literature search, critical appraisal, data extraction, evidence assessment and summary processes, as well as content and recommendation development, online consultation, review and web publication.
- Steps in preparing clinical practice guidelines
 1. Develop a structured clinical question in PICO format
 2. Search for existing relevant guidelines and SR answering the clinical question
 3. Perform systematic review process (systematic review protocol and systematic literature search strategy for each PICO question; Body evidence table of all included literature)
 4. Summarise the relevant data
 5. Assess the body of evidence and formulate recommendations
 6. Write the content narrative
- Funding: The revised Clinical practice guidelines for the prevention and diagnosis of lung cancer are developed by Cancer Council Australia. No external funding has been received.

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2015

LoE

- NHMRC Evidence Hierarchy (Siehe Anhang Abbildung 3)

GoR

Component of Recommendation	Recommendation Grade			
	A Excellent	B Good	C Satisfactory	D Poor
Volume of evidence 1**	one or more level I studies with a low risk of bias or several level II studies with a low risk of bias	one or two level II studies with a low risk of bias or a systematic review/several level III studies with a low risk of bias	one or two level III studies with a low risk of bias, or level I or II studies with a moderate risk of bias	level IV studies, or level I to III studies/systematic reviews with a high risk of bias
Consistency 2**	all studies consistent	most studies consistent and inconsistency may be explained	some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	evidence is inconsistent
Clinical impact	very large	substantial	moderate	slight or restricted
Generalisability	population/s studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	population/s studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	population/s studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to target population ³	population/s studied in body of evidence different to target population and hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
Applicability	directly applicable to Australian healthcare context	applicable to Australian healthcare context with few caveats	probably applicable to Australian healthcare context with some caveats	not applicable to Australian healthcare context

Table 3. Overall recommendation grades

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

Sonstige methodische Hinweise

- Da diese Leitlinie die Empfehlungen erst im Jahr 2015 getroffen hat, wird die zugrundeliegende Literatur aufgeführt.

Empfehlungen - Stage IV inoperable NSCLC

What is the optimal second-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary	Level	References
In previously treated patients with advanced NSCLC, single agent docetaxel 75 mg/m ² improves survival compared with best supportive care or vinorelbine and ifosfamide. Last reviewed September 2017	II	[1], [2]
In previously treated patients with advanced NSCLC not suitable for immunotherapy, single agent pemetrexed has similar efficacy but fewer side effects than three-weekly docetaxel. Last reviewed September 2017	II	[5]
In previously treated patients with advanced NSCLC, compared with docetaxel, pemetrexed appears to have greater efficacy in non-squamous cell carcinoma histology, and inferior efficacy in squamous cell carcinoma. Last reviewed September 2017	I	[7]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
In unselected patients previously treated for advanced NSCLC not suitable for immunotherapy, chemotherapy with docetaxel or pemetrexed may be used as second-line therapy. Pemetrexed is preferred in non-squamous cell carcinoma histology, and docetaxel is preferred in squamous cell carcinoma. Last reviewed September 2017		B

Evidence summary	Level	References
Doublet therapy as second-line treatment of advanced NSCLC increases response rate and progression free survival, but is more toxic and does not improve overall survival compared with single agent chemotherapy. Last reviewed September 2017	I	[10], [11]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Doublet therapy is not recommended as second-line treatment of advanced NSCLC . Last reviewed September 2017		A

Evidence summary	Level	References
Erlotinib is inferior to docetaxel as 2nd line therapy in patients without EGFR activating mutations. Last reviewed September 2017	II	[9], [8]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
Erlotinib is not effective in WT EGFR patients. Last reviewed September 2017		B

Monotherapy in unselected patients: Several randomised controlled trials (RCTs) have been reported examining the role of second line systemic therapy in unselected patients. The first studies examined docetaxel, establishing it as a standard of care in suitably fit patients. Subsequent studies examined different schedules of docetaxel, or examined the efficacy of new agents using it as the reference standard.

In 2000, two key RCTs were reported evaluating the efficacy of single agent docetaxel in previously treated NSCLC. Shepherd et al evaluated the efficacy of docetaxel versus best supportive care in 104 patients previously treated with platinum-based chemotherapy.^[11] Compared with best supportive care, docetaxel 75 mg/m² Q three-weekly, improved one-year survival (37% versus 11%; P = 0.003).^[11] Fossella et al randomised 373 previously treated patients with advanced NSCLC to two dose regimens of docetaxel compared with control arm of vinorelbine or ifosfamide.^[12] one-year survival was significantly greater with docetaxel 75 mg/m² than with the control treatment (32% versus 19%; P = 0.025,). Based on these two studies, docetaxel became the standard of care as second-line treatment of advanced NSCLC. Further supporting the clinical value of docetaxel was the results of the QOL analysis in the Shepherd study, which indicated less deterioration in QOL for docetaxel treated patients compared with best supportive care.^[13]

Bria et al, compared the efficacy of weekly docetaxel with the reference standard of three-weekly, by evaluating data from 1018 patients from six RCTs. No significant differences in OS or RR in favour of the weekly schedule were found, however weekly docetaxel was associated with fewer grade 3/4 neutropaenic events.^[14]

Hanna et al, then compared single agent pemetrexed to three-weekly docetaxel as second line monotherapy of advanced NSCLC.^[15] This study of 571 patients, randomised to three-weekly pemetrexed or docetaxel, showed equivalent efficacy outcomes (PFS, one-year survival) but significantly fewer side effects in favour of pemetrexed.^[15] Consequently, pemetrexed was soon registered as an alternative second-line agent in NSCLC. Scagliotti et al in a post hoc analysis of data from two RCTS of pemetrexed, subsequently showed that pemetrexed increased OS in patients with non-SCC histology (p = 0.047), whereas OS was decreased with pemetrexed in SCC histology (p = 0.018).^[16] A subsequent systematic review has confirmed this treatment-by-histology interaction effect with pemetrexed treatment showing greatest benefit in non-SCC histology.^[17]

Older studies in patients not tested for EGFR activating mutations had indicated that EGFR TKIs were potential 2nd line therapies in patients without EGFR mutations. However, in the TAILOR study of 222 patients, erlotinib and docetaxel were compared as 2nd line therapy in patients with wild type EGFR.^[18] Overall survival was superior for docetaxel (median OS 8.2 vs 5.4 months, HR 0.73, p=0.05). There were some imbalances between the arms of this study, with more squamous tumours and current or former smokers in the erlotinib arm. However, the results were confirmed by the DELTA study, a Japanese study involving 301 patients.^[19] Patients with wild-type EGFR were randomised to docetaxel or erlotinib as 2nd or 3rd line therapy. PFS favoured docetaxel (median 2.9 vs 1.3 months, p=0.01), with no significant difference in overall survival (median 10.1 vs 9.0 months, p=0.91). Note that in this study, docetaxel was administered at a dose of 60mg/m² every 3 weeks, as this is the standard dose in Japan.

Combination therapy in unselected patients: Di Maio et al, examined whether doublet chemotherapy is more effective than single agent chemotherapy as second-line treatment of advanced NSCLC in 847 patients from six RCTS from 1999 – 2005.^[10] Single agents evaluated include docetaxel (three studies), irinotecan, cisplatin, or pemetrexed. Response rate was greater for doublet therapy (15 % versus 7.3 %, p = 0.0004), as was PFS (HR 0.79, 95% CI 0.68 – 0.91).^[10] However, there was no significant difference in OS between single agent and doublet chemotherapy and there were significantly more grade 3/4 haematologic and non-haematologic toxicities with doublet chemotherapy.^[10]

Qi et al, examined whether doublet pemetrexed based therapy is more effective than single agent pemetrexed as second-line treatment of advanced NSCLC in 1,186 patients from five RCTS from 1999 – 2005.^[11] Only one of these studies was a phase III RCT, that of the dual targeted TKI vandetanib (anti-VEGF and anti EGFR).^[12] Here doublet therapy was associated with a greater RR, but did not improve PFS).^[12] The other four phase II RCTS evaluated the addition of carboplatin, and the new agents enzastorurin, matuzumab and bortezomib to pemetrexed.^[11] Overall, there was improvement in RR and PFS with doublet therapy but not survival.^[11] Furthermore, there was more grade 3/4 neutropaenia and thrombocytopenia with the doublet therapy.^[11]

Herbst et al, also evaluated the efficacy of vandetanib. In their double blind RCT, the effect of Vandetanib plus docetaxel was compared with docetaxel as second-line treatment for patients with advanced NSCLC, on PFS in 1391 patients.^[13] Vandetanib plus docetaxel was shown to be an active regimen with significant improvement in PFS versus placebo plus docetaxel (HR 0.79, 97.58% CI 0.70–0.90; p<0.0001).^[13], however, the size of the effect on median PFS was small (4.0 months (vandetanib) versus 3.2 months (placebo), and therefore of questionable clinical significance, and survival benefit not shown.^[13]

What is the optimal third-line therapy in unselected patients with stage IV inoperable NSCLC?

Evidence summary and recommendations		
Evidence summary	Level	References
<p>In unselected previously treated patients with advanced NSCLC who have received two lines of therapy, single agent docetaxel administered 3 weekly is a potential option in fit patients.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>	II	[4]
+ Evidence-based recommendation?		Grade
<p>In fit, previously treated patients with advanced NSCLC who have received two lines of therapy, single agent docetaxel administered 3 weekly can be considered.</p> <p>Last reviewed September 2017</p>		B

Few randomised controlled trials (RCTs) have evaluated third line therapy in unselected patients with advanced NSCLC. The aforementioned negative RCT (ISEL) of gefitinib versus placebo in 1692 patients included 847 patients (50%) that had received two previous lines of therapy.^[11] The positive RCT (BR21) of erlotinib versus placebo in 731 patients included approximately 50% of patients having received two previous lines of therapy. Univariate analysis of OS by number of prior regimens found OS remained in favour of erlotinib (compared with placebo) by similar magnitude to the overall study population results (HR 0.80, $p = 0.02$).^[12] The study by Kim et al, comparing gefitinib to docetaxel in previously treated advanced NSCLC, only included 235 (16%) patients that had received two previous lines of therapy. Analysis of OS number of prior regimens found OS more in favour of docetaxel. But as this is a post hoc analysis with small patient numbers, it is not appropriate to draw conclusions.^[13]

The Japanese DELTA study enrolled both 2nd and 3rd line patients, but only 17% of patients were 3rd line in this study.^[14] In this study of 301 patients, PFS favoured docetaxel (median 2.9 vs 1.3 months, $p=0.01$), with no significant difference in overall survival (median 10.1 vs 9.0 months, $p=0.91$). With PD-1 or PD-L1 immunotherapy having been shown to be superior to docetaxel as 2nd line therapy (see immunotherapy section), the DELTA trial and other studies support the use of docetaxel as 3rd line therapy in fit patients.

Passiglia F et al., 2020 [64].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Treatment of 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

- 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:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.
- Update von Facchinetti F et al., 2019 [13]

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

Table 1
Clinical Recommendations for the Treatment of oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Low	For patients with metastatic NSCLC harboring “classic” (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations, first-line therapy with osimertinib should be considered as treatment of choice, compared to first-generation <i>EGFR</i> inhibitors (gefitinib, erlotinib).	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring “classic” (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations, first-line therapy with an <i>EGFR</i> inhibitor (gefitinib, erlotinib, afatinib) should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>EGFR</i> mutations, who experienced radiological progression to first/second generation <i>EGFR</i> inhibitors (gefitinib, erlotinib or afatinib), and had <i>T790M</i> mutation (detected through liquid or tumor biopsy), osimertinib should be considered as treatment of choice (compared to chemotherapy).	Strong for
Moderate	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, first-line therapy with alectinib should be considered as treatment of choice compared to crizotinib.	Strong for
Moderate	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib or ceritinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, who experienced radiological progression to crizotinib, second-line therapy with ceritinib or alectinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ROS1</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib should be considered as treatment of choice.	Strong for

Table 2
Clinical Recommendations for the Treatment of non oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Moderate	For patients with <i>EGFR/ALK</i> wild-type, advanced NSCLC and PD-L1 TPS $\geq 50\%$, first-line therapy with Pembrolizumab should be considered as treatment of choice	Strong for
Low	For patients with advanced, non-squamous NSCLC who completed 4–6 cycles of first-line chemotherapy with platinum-pemetrexed and experienced partial response or stable disease, maintenance therapy with single agent pemetrexed until disease progression or unacceptable toxicities could be considered as a treatment option.	Conditional for
Moderate	For patients with advanced NSCLC who experienced disease progression after first-line chemotherapy, immunotherapy with nivolumab, or atezolizumab, or pembrolizumab (PD-L1 TPS $\geq 1\%$), should be considered as a treatment of choice	Strong for
Very low	For patients with advanced lung adenocarcinoma who experienced disease progression after first-line chemotherapy, the combination of nintedanib plus docetaxel could be considered as a treatment option.	Conditional for

Molecular testing:

EGFR activating mutations have been identified in about 10–15 % of Caucasian (Sharma et al., 2007; Rosell et al., 2009) NSCLC patients. Exon19 deletion (Del19) and point mutation in exon21 (L858R) account for 90 % of overall *EGFR* activating mutations, but there are several others “uncommon” mutations in exons 18 (G719C, G719S, G719A, V689 M, N700D, E709 K/Q, S720P), 20 (V765A, S768I, V769 L, T783A, T790M, and insertions), 21 (N826S, A839 T, K846R, L861Q, G863D) resulting in a constitutively activated *EGFR* signaling, thus predicting variable clinical response to *EGFR* tyrosine kinase inhibitors (TKIs) (Sharma et al., 2007; Chang et al., 2019 Aug).

EGFR (exons 18–21) mutational testing on tissue specimens is currently recommended in newly diagnosed, advanced, non-squamous NSCLC, and in squamous cell carcinoma patients who were never and former light smokers (< 15 packs-years).

Oncogene-addicted NSCLC

With regard to “uncommon” *EGFR* alterations, mutations or duplications occurring in exon 18–21 may be suitable for treatment with gefitinib, erlotinib or afatinib, whereas exon 20 insertions or de novo T790M mutation are considered not responsive to first- and secondgeneration TKIs (Yang et al., 2015; Wu and Yu CJ, 2011; Yu HA1 and Hellmann, 2014; Kuiper et al., 2016; Klughammer et al., 2016; Chang et al., 2019). Nevertheless, considering its pharmacological profile and proved activity in pretreated patients, osimertinib may be considered for the

treatment of baseline T790M-mutant NSCLC, while not enough data are available for its application in exon 20 insertion mutations (Fang et al., 2019).

For those patients who still continue to be treated with upfront first or second-generation EGFR TKIs, disease progression usually occurs after 9–13 months of therapy, with approximately 60 % of cases developing EGFR exon 20 T790M resistance mutation. When T790M mutation is detected, treatment with osimertinib should be administered as second-line therapy, given its superiority compared to platinum/pemetrexed-based chemotherapy in the phase 3 AURA 3 study, in terms of investigator-assessed PFS (median 10.1 versus 4.4 months, HR 0.30, 95 % CI 0.23-0.41, $p < 0.001$), ORR, intracranial activity and efficacy, safety profile and patient-reported outcomes (Mok et al., 2017; Wu et al., 2018a). Considering these results, all EGFR-mutated patients progressing under first- or second-generation TKI should be tested for T790M resistance mutation, whose presence should be first sought in circulating tumor DNA (ctDNA, i.e. through a blood sample) and afterwards, if negative on ctDNA, within a metastatic site accessible for re-biopsy (Passiglia et al., 2018; Oxnard et al., 2016). When T790M is absent both in ctDNA and tumor tissue, histology-driven chemotherapy regimens should be proposed. However the recent advent of osimertinib in first-line setting will inevitably reduce the number of requests regarding both ctDNA and tissue T790M molecular testing in clinical practice. Additional resistance mechanisms to EGFR TKI include, among the others, MET and HER2 amplifications, additional EGFR mutations (i.e. C797S for osimertinib) and phenotype transformation into small cell lung cancer (SCLC) (Sequist et al., 2011; Le et al., 2018). Treatment should be adapted according to the resistance mechanism detected (i.e. chemotherapy for SCLC), aware that some treatment options (i.e. combination of EGFR and MET inhibitors) are available only within clinical trials.

Referenzen:

- Sharma, S.V., Bell, D.W., Settleman, J., Haber, D.A., 2007. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer* 7 (3), 169–181.
- Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., et al., 2009. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 361 (10), 958–967.
- Chang, L.C., Lim, C.K., Chang, L.Y., et al., 2019 Aug Aug. Non-small cell lung cancer harbouring non-resistant uncommon EGFR mutations: mutation patterns, effectiveness of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and prognostic factors. *Eur. J. Cancer* 16 (119), 77–86.
- Yang, J.C., Sequist, L.V., Geater, S.L., et al., 2015. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 16, 830–838.
- Wu, J.Y., Yu CJ, C.Y.C., et al., 2011. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on “uncommon” epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 17, 3812–3821.
- Yu HA1, A.M.E., Hellmann, M.D., et al., 2014. Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing. *Ann. Oncol.* 25 (February 2), 423–428.
- Kuiper, J.L., Hashemi, S.M., Thunnissen, E., et al., 2016. Non-classic EGFR mutations in a cohort of Dutch EGFR-mutated NSCLC patients and outcomes following EGFR-TKI treatment. *Br. J. Cancer* 115 (12), 1504–1512 Dec 6.
- Klughammer, B., Brugger, W., Cappuzzo, F., et al., 2016. Examining treatment outcomes with erlotinib in patients with advanced non-small cell lung Cancer Whose tumors harbor uncommon EGFR mutations. *J. Thorac. Oncol.* 11 (4), 545–555 Apr.
- Chang, L.C., Lim, C.K., Chang, L.Y., et al., 2019. Non-small cell lung cancer harbouring non-resistant uncommon EGFR mutations: mutation patterns. effectiveness of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and prognostic factors *Eur J Cancer.* 16 (119), 77–86.
- Fang, W., Huang, Y., Hong, S., et al., 2019. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer* 19 (1), 595.
- Mok, T.S., Wu, Y.-L., Ahn, M.-J., et al., 2017. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-Positive lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 376, 629–640.
- Wu, Y.L., Ahn, M.J., Garassino, M.C., et al., 2018a. CNS efficacy of Osimertinib in patients with T790M-Positive advanced non-small-Cell lung Cancer: data from a randomized phase III trial (AURA3). *J. Clin. Oncol.* 36 (26), 2702–2709 Sep 10.

Passiglia, F., Rizzo, S., Di Maio, M., et al., 2018. The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 8 (1), 17270 Nov 19.

Oxnard, G.R., Thress, K.S., Alden, R.S., et al., 2016. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 34 (28), 3375–3382 Oct 1.

Sequist, L.V., Waltman, B.A., Dias-Santagata, D., et al., 2011. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci. Transl. Med.* 3, 75ra26. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002003>. 2011/03/25.

Le, X., Puri, S., Negrao, M.V., et al., 2018. Landscape of EGFR-Dependent and –Independent resistance mechanisms to osimertinib and continuation therapy beyond progression in EGFR-Mutant NSCLC. *Clin. Cancer Res.* 24 (24), 6195–6203 Dec 15.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 17 of 12, July 2020)
am 20.07.2020**

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
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 lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	nsclc*:ti,ab,kw
5	#1 OR (#2 AND #3) OR #4
6	#6 Publication date from Jul 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 20.07.2020

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
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 lesions*[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 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]

#	Suchfrage
	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 ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 20.07.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
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 lesions*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(((#5) AND ("2015/07/01"[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]))
7	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Abdel-Rahman O.** Correlation between PD-L1 expression and outcome of NSCLC patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;101:75-85.
2. **Almutairi AR, Alkhatib N, Martin J, Babiker HM, Garland LL, McBride A, et al.** Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting the PD-1/PD-L1 pathway for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;142:16-25.
3. **Armoiry X, Tsertsvadze A, Connock M, Royle P, Melendez-Torres GJ, Souquet PJ, et al.** Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(7):e0199575.
4. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 08.2017. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
5. **Chen JH, Yang JL, Chou CY, Wang JY, Hung CC.** Indirect comparison of efficacy and safety between immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):9686.
6. **Chen RL, Zhou JX, Cao Y, Li SH, Li YH, Jiang M, et al.** The efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced squamous-cell lung cancer: a meta-analysis of 3112 patients. *Immunotherapy* 2019;11(17):1481-1490.
7. **Chen S, Hu B, Li H.** A meta-analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:7691-7697.
8. **Connock M, Armoiry X, Tsertsvadze A, Melendez-Torres GJ, Royle P, Andronis L, et al.** Comparative survival benefit of currently licensed second or third line treatments for epidermal growth factor receptor (EGFR) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) negative advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and secondary analysis of trials. *BMC Cancer* 2019;19(1):392.
9. **Créquit P, Chaimani A, Yavchitz A, Attiche N, Cadranel J, Trinquart L, et al.** Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* 2017;15(1):193.
10. **Elliott J, Bai Z, Hsieh SC, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, et al.** ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(2):e0229179.
11. **Ellis PM, Vella ET, Ung YC.** Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Clin Lung Cancer* 2017;18(5):444-459.
12. **Ellis PM, Vella ET, Ung YT.** Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer [online]. 11.2016. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2016. [Zugriff: 20.07.2020]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
13. **Facchinetti F, Pilotto S, Metro G, Baldini E, Bertolaccini L, Cappuzzo F, et al.** Treatment of metastatic non-small cell lung cancer: 2018 guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Tumori* 2019;105(5_suppl):3-14.

14. **Fan J, Fong T, Xia Z, Zhang J, Luo P.** The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Cancer Med* 2018;7(10):4993-5005.
15. **Gao JW, Zhan P, Qiu XY, Jin JJ, Lv TF, Song Y.** Erlotinib-based doublet targeted therapy versus erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis from 24 randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017;8(42):73258-73270.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 01. August 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin; Therapiekosten) vom 02. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 22.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4240/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-473.pdf.
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brigatinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 4. Juli 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 20.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3859/2019-07-04_AM-RL-XII_Brigatinib_D-434.pdf.
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brigatinib (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naive Patienten) vom 20. Oktober 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 15.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4498/2020-10-15_AM-RL-XII_Brigatinib_D-542.pdf.
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Ramucirumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-222/2016-09-01_Geltende-Fassung_Ramucirumab_nAWG_D-217.pdf
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Februar 2017 - Pembrolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-259/2017-02-02_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-251.pdf
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. April 2019 - Duravalumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-405/2019-04-04_Geltende-Fassung_Duravalumab_D-402.pdf.
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Februar 2016 - Nivolumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-186/2016-02-04_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-184.pdf

24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. November 2015 - Afatinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-170/2015-11-05_Geltende-Fassung_Afatinib_D-163.pdf.
25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Crizotinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-248/2016-12-15_Geltende-Fassung_Crizotinib_A-Bfr_D-240.pdf
26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. September 2016 / 19. Oktober 2017 - Osimertinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 22.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-286/2017-10-19_Geltende-Fassung_Osimertinib_D-282.pdf
27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-262/2017-03-16_Geltende-Fassung_Crizotinib_nAWG_D-261.pdf
28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 / 19. Oktober 2017 - Ceritinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-264/2017-03-16_Geltende-Fassung_Ceritinib_D-259.pdf
29. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 - Atezolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-314/2018-03-16_Geltende-Fassung_Atezolizumab_D-313.pdf.
30. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Juni 2015 - Nintedanib [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-155/2015-06-18_Geltende-Fassung_Nintedanib_D-147.pdf
31. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Alectinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-285/2017-10-19_Geltende-Fassung_Alectinib_D-281.pdf.
32. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Dabrafenib (BRAF-V600 Mutation) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-289/2017-10-19_Geltende-Fassung_Dabrafenib_nAWG_D-285.pdf
33. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Oktober 2017 - Trametinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-288/2017-10-19_Geltende-Fassung_Trametinib_nAWG_D-284.pdf
34. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach §

- 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Afatinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithel-histologie) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-230/2016-10-20_Geltende-Fassung_Afatinib_nAWG_D-226.pdf.
35. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Nivolumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-232/2016-10-20_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-231.pdf.
36. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. November 2019 - Lorlatinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, vorbehandelte Patienten) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-464/2019-11-22_Geltende-Fassung_Lorlatinib_D-451.pdf.
37. **Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al**. Systemic therapy for stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3484-3515.
38. **Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al**. Therapy for stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer without driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(14):1608-1632.
39. **Huang G, Sun X, Liu D, Zhang Y, Zhang B, Xiao G, et al**. The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy versus docetaxel for pretreated advanced NSCLC: a meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(3):4239-4248.
40. **Huang J, Zhang Y, Sheng J, Zhang H, Fang W, Zhan J, et al**. The efficacy and safety of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of prospective clinical trials. *Onco Targets Ther* 2016;9:5867-5874.
41. **Huang Q, Zhang H, Hai J, Socinski MA, Lim E, Chen H, et al**. Impact of PD-L1 expression, driver mutations and clinical characteristics on survival after anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy versus chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Oncoimmunology* 2018;7(12):e1396403.
42. **Jiang Q, Xie M, He M, Yan F, Zhang X, Yu S**. Anti-PD-1/PD-L1 antibodies versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2018;9(7):7672-7683.
43. **Jiang T, Liu H, Qiao M, Li X, Zhao C, Su C, et al**. Impact of clinicopathologic features on the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2018;19(2):e177-e184.
44. **Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Ali A, Abdel-Malek RR**. Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;134:56-64.
45. **Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, et al**. Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(33):e11936.
46. **Khunger M, Jain P, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Stevenson J, et al**. Safety and efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in treatment-naïve and chemotherapy-refractory patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2018;19(3):e335-e348.
47. **Kim J, Cho J, Lee MH, Lim JH**. Relative efficacy of checkpoint inhibitors for advanced nsclc according to programmed death-ligand-1 expression: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8(1):11738.

48. **Lee CK, Man J, Lord S, Cooper W, Links M, GebSKI V, et al.** Clinical and molecular characteristics associated with survival among patients treated with checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(2):210-216.
49. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
50. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. S3-Leitlinie; Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
51. **Li J, Yuan Z, Wang Q, Fan W, Zhang G.** Meta-analysis of overall incidence and risk of ALK inhibitors-induced liver toxicities in advanced non-small-cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(1):e13726.
52. **Li S, Zhang S, Liu J, Yang C, Zhang L, Cheng Y.** The effect of PD-L1/PD-1 immunotherapy in the treatment of squamous non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Thorac Dis* 2019;11(11):4453-4463.
53. **Li YX, Yang JY, Xu YF, Zhang M, Zhang XP, Chen WY, et al.** A meta-analysis of the comparing of the first-generation and next-generation TKIs in the treatment of NSCLC. *Math Biosci Eng* 2019;16(5):5687-5696.
54. **Li Z, Guo H, Lu Y, Hu J, Luo H, Gu W.** Chemotherapy with or without pemetrexed as second-line regimens for advanced non-small-cell lung cancer patients who have progressed after first-line EGFR TKIs: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:3697-3703.
55. **Liu B, Yuan M, Sun Y, Cheng Z, Zhang Z, Hou S, et al.** Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(10):9480-9488.
56. **Liu GF, Li XF, Yu SN, Miao YY, Zhang SH.** Efficacy and adverse events of five targeted agents in the treatment of advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis of nine eligible randomized controlled trials involving 5,059 patients. *J Cell Physiol* 2019;234(4):3445-3457.
57. **Liu J, Zhong Y, Peng S, Zhou X, Gan X.** Efficacy and safety of PD1/PDL1 blockades versus docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:8623-8632.
58. **Luo W, Wang Z, Tian P, Li W.** Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(10):1851-1859.
59. **Lv WW, Zhang JJ, Zhou XL, Song Z, Wei CM.** Safety of combining vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors with chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(23):e15806.
60. **Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al.** Systemic therapy for stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3488-3515.

61. **National Cancer Control Programme Guideline Development Group (GDG).** Diagnosis, staging and treatment of patients with Lung Cancer [online]. 01.11.2017. Dublin (IRE): Department of Health; 2017. [Zugriff: 20.07.2020]. (National Clinical Guideline; Band 16). URL: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/lung-cancer/nccp-lung-guideline-full.pdf>.
62. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 03.2019. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 20.07.2020]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
63. **Passiglia F, Galvano A, Rizzo S, Incorvaia L, Listi A, Bazan V, et al.** Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. *Int J Cancer* 2018;142(6):1277-1284.
64. **Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, et al.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;146:102858.
65. **Peng TR, Tsai FP, Wu TW.** Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Immunopharmacol* 2017;49:85-94.
66. **Peng TR, Wu TW.** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Thorac Cancer* 2019;10(5):1176-1181.
67. **Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, Borgonovo K, Bulotta A, Conti B, et al.** Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: a systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PLoS One* 2018;13(7):e0201425.
68. **Ramos-Esquivel A, van der Laet A, Rojas-Vigott R, Juárez M, Corrales-Rodríguez L.** Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO Open* 2017;2(3):e000236.
69. **Roviello G, Zanotti L, Cappelletti MR, Gobbi A, Dester M, Paganini G, et al.** Are EGFR tyrosine kinase inhibitors effective in elderly patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer? *Clin Exp Med* 2018;18(1):15-20.
70. **Ru CH, Zhuang YB.** Efficacy and safety of addition of anti-pd1 to chemotherapy in treatment of non-small cell lung cancer. *Comb Chem High Throughput Screen* 2018;21(10):711-717.
71. **Shao J, Wang C, Ren P, Jiang Y, Tian P, Li W.** Treatment- and immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors in advanced lung cancer. *Biosci Rep* 2020;40(5).
72. **Sheng Z, Zhang Y.** The efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: A meta-analysis of 25 rcts. *Am J Clin Oncol* 2017;40(4):362-369.
73. **Sim EHA, Yang IA, Wood-Baker R, Bowman RV, Fong KM.** Gefitinib for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(1):Cd006847. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006847.pub2>.
74. **Su Q, Sun Z, Zhang C, Hou Y, Cao B.** PD-1/PD-L1 antibodies efficacy and safety versus docetaxel monotherapy in advanced NSCLC patients after first-line treatment option: systems assessment. *Oncotarget* 2017;8(35):59677-59689.
75. **Tan PS, Aguiar P, Haaland B, Lopes G.** Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis of 3024 participants. *Lung Cancer* 2018;115:84-88.
76. **Tartarone A, Roviello G, Lerosé R, Roudi R, Aieta M, Zoppoli P.** Anti-PD-1 versus anti-PD-L1 therapy in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Future Oncol* 2019;15(20):2423-2433.

77. **Vasconcellos VF, Marta GN, da Silva EMK, Gois AFT, de Castria TB, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(1):Cd009256. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009256.pub3>.
78. **Vickers AD, Winfree KB, Cuyun Carter G, Kiiskinen U, Jen MH, Stull D, et al.** Relative efficacy of interventions in the treatment of second-line non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):353.
79. **Wan N, Ji B, Li J, Jiang J, Yang C, Zhang T, et al.** A pooled meta-analysis of PD-1/L1 inhibitors incorporation therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2019;12:4955-4973.
80. **Wang S, Hao J, Wang H, Fang Y, Tan L.** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2018;7(8):e1457600.
81. **Wu D, Duan C, Wu F, Chen L, Chen S.** Which treatment is preferred for advanced non-small-cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor in second-line therapy? A meta-analysis comparing immune checkpoint inhibitor, tyrosine kinase inhibitor and chemotherapy. *Oncotarget* 2017;8(39):66491-66503.
82. **Xu Z, Yi F, Yu D, Xu J, Wei Y, Zhang W.** Nivolumab provides improved effectiveness and safety compared with docetaxel as a second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2019;8(2):629-642.
83. **Yi L, Fan J, Qian R, Luo P, Zhang J.** Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2019;145(1):284-294.
84. **You W, Liu M, Miao JD, Liao YQ, Song YB, Cai DK, et al.** A network meta-analysis comparing the efficacy and safety of anti-pd-1 with anti-pd-l1 in non-small cell lung cancer. *J Cancer* 2018;9(7):1200-1206.
85. **Yu S, Xu Q, Yuan Y, Li X, Cai H.** Erlotinib-based targeted dual agent versus erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2016;32(12):1927-1934.
86. **Zhang L, Ren HW, Wu QL, Wu YJ, Song X.** The effect of next-generation TKI in non-small cell lung cancer after failure of first-line treatment: A meta-analysis. *Pathol Oncol Res* 2020;26(2):1137-1143.
87. **Zhang M, Guo H, Zhao S, Wang Y, Yang M, Yu J, et al.** Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in combination with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2016;7(26):39823-39833.
88. **Zhang N, Guo N, Tian L, Miao Z.** Systematic review and meta-analysis of third-line salvage therapy for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2018;9(83):35439-35447.
89. **Zhang Y, Miao S, Wang F, Fang W, Chen G, Chen X, et al.** The efficacy and toxicity of afatinib in advanced EGFR-positive non-small-cell lung cancer patients after failure of first-generation tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2017;9(7):1980-1987.
90. **Zhang Y, Zhang Z, Huang X, Kang S, Chen G, Wu M, et al.** Therapeutic efficacy comparison of 5 major EGFR-TKIs in advanced egfr-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis based on head-to-head trials. *Clin Lung Cancer* 2017;18(5):e333-e340.
91. **Zhao Q, Xie R, Lin S, You X, Weng X.** Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced or metastatic nonsmall cell lung carcinomas and the correlation between PD-L1 expression and treatment effectiveness: An update meta-analysis of randomized clinical trials. *Biomed Res Int* 2018;2018:3820956.
92. **Zhao X, Feng Z, Wang G, Pang H, Wang M.** Ceritinib alone for crizotinib-naive versus crizotinib-pretreated for management of anaplastic lymphoma kinase-rearrangement non-small-cell lung cancer: A systematic review. *Clin Lung Cancer* 2018;19(6):e945-e956.

93. **Zhou GW, Xiong Y, Chen S, Xia F, Li Q, Hu J.** Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced nonsmall-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(35):e4611.
94. **Zhou K, Zhao S, Guo W, Ding L.** Efficacy and safety of erlotinib combined with bevacizumab in the treatment of non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(3):e18771.
95. **Zhu Q, Hu H, Jiang F, Guo CY, Yang XW, Liu X, et al.** Meta-analysis of incidence and risk of severe adverse events and fatal adverse events with crizotinib monotherapy in patients with ALK-positive NSCLC. *Oncotarget* 2017;8(43):75372-75380.
96. **Zhuansun Y, Huang F, Du Y, Lin L, Chen R, Li J.** Anti-PD-1/PD-L1 antibody versus conventional chemotherapy for previously-treated, advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis* 2017;9(3):655-665.

Anhang

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study • Interrupted time series with a control group 	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study
III-3	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study • Interrupted time series without a parallel control group 	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of patients at different stages of disease	A cross-sectional study	Case series

Abbildung 1: NHMRC Evidence Hierarchy (Australian Government Cancer Council Australia)

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-316**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

„Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR Exon 20 Insertionsmutation nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie.“

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei/in

„Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR Exon 20 Insertionsmutation nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie.“? **Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

EGFR Exon 20 Insertionsmutationen machen 4-10% der EGFR-Mutation bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom aus. EGFR Exon 20 Insertionsmutationen sind mit primärer Resistenz gegenüber EGFR Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) der ersten und zweiten Generation assoziiert. Eine gezielte Therapie ist bisher nicht zugelassen. Standard ab der Zweitlinie ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Bei Patienten mit einer Therapieindikation gehören dazu vor allem

- Docetaxel, allein oder in Kombination mit Angiogenese-Inhibitoren
- Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab, Atezolizumab (PD-L1 unabhängig), Pembrolizumab (bei PD-L1-Expression von $\geq 1\%$)
- Multikinase-Inhibitoren
- Weitere Zytostatika

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

„Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR Exon 20 Insertionsmutation nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie.“

Stand des Wissens

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, Chemo- und Immuntherapie, meist kombiniert als multimodale Therapie. Für die große Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patienten deutlich verbessert. Weiterhin stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung.

Bei diesen Patienten ist das Therapieziel palliativ [1 - 4]. Die mediane Überlebenszeit lag noch vor wenigen Jahren zwischen 8 und 12 Monaten. Bei Patienten mit aktivierenden Exon 19- oder Exon 21-Aberrationen sowie einigen der sog. „seltene (uncommon)“ *EGFR*-Mutationen sowie mit *ALK*-, *ROS1*- und *BRAF V600*-Alterationen unter zielgerichteter Therapie ist sie deutlich länger. Bei *EGFR*-Mutationen oder *ALK*-Translokationen liegen die medianen Überlebenszeiten im Bereich von mehreren Jahren.

Ab der Zweitlinientherapie sind die Optionen vielfältig. Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz. Die Auswahl der Substanzen wird vor allem durch die histologische Klassifikation des Tumors, molekularpathologische Alterationen (molekular-stratifizierte Therapie) und den Grad der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen bestimmt. Neben den Immuncheckpoint-Inhibitoren [5, 6, 7] sind Zytostatika wie Docetaxel, antiangiogenetisch wirksame Arzneimittel wie Nintedanib [8] oder Ramucirumab [9, 10] und Multikinase-Inhibitoren [11, 12] zugelassen, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Algorithmus für die nicht-molekular stratifizierte medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

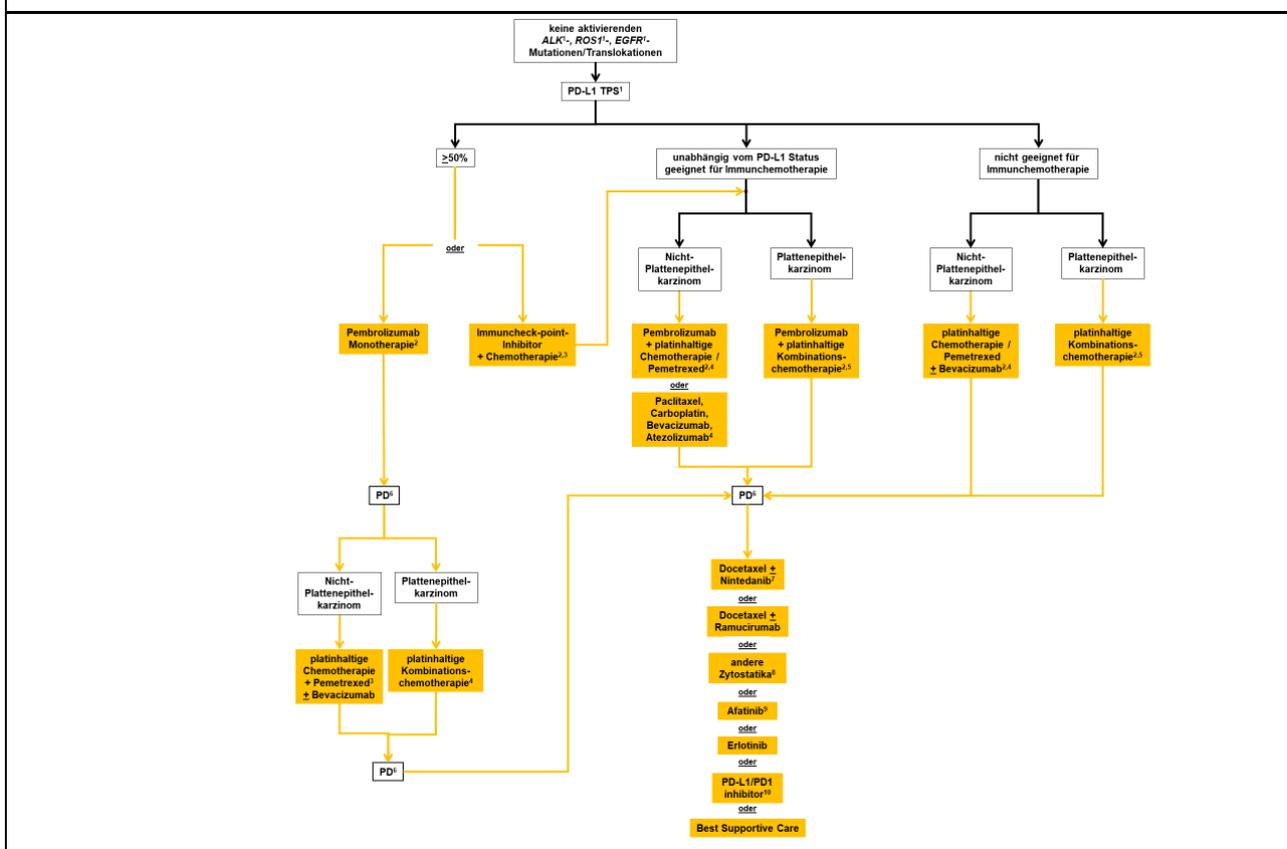
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

„Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR Exon 20 Insertionsmutation nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie.“



Legende: ; ¹PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS); ²wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch Onkopedia Lungenkarzinom Zulassung; ³ Kombination aus einem Anti-PD1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; ⁴ Kombination aus Cis- oder Carboplatin mit Pemetrexed; ⁵ Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; ⁶ CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁷ Nintedanib nur bei Adenokarzinom; ⁸ Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom; ⁹ Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom; ¹⁰ PD-1/PD-L1 Inhibitor: Azetolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab (TPS ≥1%); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, die in der Erstlinientherapie mit einem Immunecheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind; ¹¹ PD-1/PD-L1 Inhibitor: Azetolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab (TPS ≥1%);

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

„Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR Exon 20 Insertionsmutation nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie.“

Fast alle zugelassenen Arzneimittel wurden gegen Docetaxel- oder Pemetrexed-Monotherapie getestet. Hintergrund dieser Vergleichstherapien ist, dass eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Best Supportive Care für Docetaxel, Erlotinib sowie Pemetrexed gezeigt worden war. Daten aus direkt vergleichenden Studien oder aus Studien zu Sequenztherapien mit den neuen Substanzen liegen noch nicht vor. Die aktuellen Ergebnisse können so zusammengefasst werden:

- Die gegen PD-1 bzw. PD-L1 gerichteten Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab führen im Vergleich zu Docetaxel-Monotherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit, in der Mehrzahl der Studien nicht zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [5, 6, 7]. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Checkpoint-Inhibitoren niedriger als unter Docetaxel. 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. Patienten mit *EGFR*-Mutation hatten in allen Zweitlinien-Therapie-Studien keinen OS Vorteil gegenüber der Chemotherapie.
- Bei Patienten 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) [8]. Der Einfluss von Nintedanib auf die klinische Symptomatik ist gering.
- Der antiangiogen wirksame Antikörper Ramucirumab führte bei Patienten in der Zweitlinientherapie des NSCLC, unabhängig von der Histologie, zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,86; median 1,2 Monate) [9, 10]. Symptomatik und Lebensqualität werden nicht signifikant beeinflusst.
- Afatinib und Erlotinib sind, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus, zugelassen für Patienten mit Plattenepithelkarzinom nach Versagen einer platinhaltigen 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 [11, 12]. Diarrhoe und Stomatitis im CTCAE Grad $\geq 3/4$ traten häufiger unter Afatinib, Exanthem (Rash) häufiger unter Erlotinib auf.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von
„Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR Exon 20 Insertionsmutation nach Versagen einer

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

„Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR Exon 20 Insertionsmutation nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie.“

Platin-basierten Chemotherapie.“, **die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja, diese sind in einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes enthalten.

Referenzen

- Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
- Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
- Planchard D, Popat S, Kerr K et al.: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28 Suppl4:iv192-237, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy275](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275)
- Non-small lung cancer, Version 8.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2018. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 373:123-135, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627)
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 373:1627-1639, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643)
- Mazieres J, Drilon A, Lusque A et al.: Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol 30:1321-1328, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>
- Reck M, Kaiser R, Mellemaard A et al.: Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. Lancet Oncol 15:143-155, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70586-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70586-2)
- Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al.: Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

„Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR Exon 20 Insertionsmutation nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie.“

on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet* 384:665-673, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60845-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60845-X)

- Hosomi Y, Yoh K, Kasahara K et al.: Docetaxel + ramucirumab (DR) versus docetaxel + placebo (D) as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, phase II, double-blind, multicenter trial in Japan. ASCO Annual Meeting 2015, Abstract 8054. <http://meetinglibrary.asco.org/content/147547-156>
- Garassino MC, Martelli O, Brogini M et al.: Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type *EGFR* tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14:981-988, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70310-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70310-3)
- Soria JC, Felip E, Cobo M et al.: Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:897-907, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00006-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00006-6)

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ATO)

Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

„Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR Exon 20 Insertionsmutation nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie.“