

Leitlinienreport zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Thera- pie und Nachsorge des Lungenkarzinoms

Version 2.1 - Dezember 2022
AWMF-Registernummer: 020/0070L

Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport.....	5
1.1.	Autoren des Leitlinienreports	5
1.2.	Herausgeber	5
1.3.	Federführende Fachgesellschaften der Leitlinie	5
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	5
1.5.	Kontakt.....	5
1.6.	Bisherige Änderungen an der Version 2	5
1.7.	Zitierweise des Leitlinienreports	5
1.8.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	6
1.9.	Abkürzungsverzeichnis	7
2.	Geltungsbereich, Zweck der Leitlinie und Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	8
3.	Gliederung und Fragestellungen	8
4.	Methodisches Vorgehen.....	19
4.1.	Leitlinienadaptation.....	19
4.2.	Systematische Recherchen.....	19
5.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	21
5.1.	Festlegung des Empfehlungsgrades.....	24
6.	Aktualisierung der Qualitätsindikatoren	26
6.1.	Bestandsaufnahme	26
6.2.	Vorbereitung 1. Online-Sitzung (Erstellung einer Primärliste potentieller Qualitätsindikatoren)	26
6.3.	1. Online-Sitzung (Diskussion und primäre Sichtung)	26
6.4.	Bewertung.....	28

6.5.	2. Online-Sitzung.....	29
7.	Reviewverfahren und Verabschiedung	30
7.1.	Kommentare zu Empfehlungen/Statements	31
7.2.	Kommentare zu Empfehlungen/Statements	57
8.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	92
9.	Abbildungsverzeichnis	94
10.	Tabellenverzeichnis.....	94
11.	Anlagen	95
11.1.	Aktualisierungsrecherchen zu Arzneimitteln im Stadium IV.....	95
11.1.1.	Ein- und Ausschlusskriterien	95
11.1.2.	Suchstrategie (CGS-Usergroup).....	95
11.1.3.	Ergebnisse der Recherche	97
11.1.4.	Evidenztabelle der eingeschlossenen Studien	98
11.2.	Evidenzbewertungen zu neuen Arzneimitteln (primär auf der Grundlage von AMNOG-Daten).....	232
11.2.1.	Evidenzprofil Nivolumab & Ipilimumab (CheckMate 9LA).....	232
11.2.2.	Evidenzprofil Pembrolizumab (Keynote 407- AMNOG	238
11.2.3.	Evidenzprofil Nivolumab plus Ipilimumab (Checkmate 816).....	247
11.2.4.	Evidenzprofil Sotorasib (CodeBreak100).....	253
11.2.5.	Evidenzprofil Amivantamab (CHRYSALIS)	257
11.2.6.	Evidenzprofil Lorlatinib.....	264
11.2.7.	Evidenzprofil_Cemiplimab.....	282
11.2.8.	Evidenzprofil Tepotinib (VISION).....	306
11.2.9.	Evidenzprofil Selpercatinib (LIBRETTO-001).....	314
11.2.10.	Evidenzprofil Capmatinib (GEOMETRI mono-1).....	319
11.3.	AMNOG-Verfahren zum Lungenkarzinom 2015-2022	334
11.4.	Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen Aktualisierung 2022	345
11.5.	Recherche nach bestehenden Qualitätsindikatoren zum Lungenkarzinom für die Version 2	383
11.5.1.	Rechercheauftrag.....	383
11.5.2.	Recherchestrategien	384
11.5.3.	Rechercheergebnisse	386

12. Literatur.....	421
--------------------	-----

1. Informationen zum Leitlinienreport

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Prof. Dr. Wolfgang Schütte, Halle, Katja Maertins, Thomas Langer, Monika Nothacker

1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.3. Federführende Fachgesellschaften der Leitlinie



Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V.

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.



1.4. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 2

Dezember 2022; Version 2.1: Ergänzung von Evidenzprofilen zu neuen Arzneimitteln (siehe Kapitel 11.2) – wegen eines Übertragungsfehlers fehlten diese in der Version 2.0.

1.7. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport Version 2.1, 2022, AWMF Registernummer 020/007 OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>, (abgerufen am TT.MM.JJJJ).

1.8. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um den Leitlinienreport zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022, die im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie erfolgte.

Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie -Start der Erstellung 2022)
- Evidenzberichte
- Englische Version (geplant)

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>)
- AWMF (www.awmf.org/leitlinien/)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Dokumente zu den Vorgängerversionen der Leitlinie sind im Leitlinienarchiv unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/> abrufbar.

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app>



1.9. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
G-I-N	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OL	Leitlinienprogramm Onkologie

2. Geltungsbereich, Zweck der Leitlinie und Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Adressaten und Ziele der Leitlinie sind im Kapitel 2 der Langversion beschrieben. Des Weiteren sind dort die Gültigkeitsdauer und das geplante Aktualisierungsverfahren beschrieben.

Die Leitliniengruppe war multidisziplinär und multiprofessionell unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern zusammengesetzt. Alle beteiligten Personen und Organisationen, die an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt waren, sind in der Langversion aufgeführt.

3. Gliederung und Fragestellungen

Die Gliederung der Leitlinie kann der Langversion 2.1 entnommen werden. Von der Steuergruppe (siehe Langversion) wurden für die Aktualisierung der Leitlinie die folgenden Themen priorisiert:

- Früherkennung
- Diagnostik
- Pathologie
- Therapie des NSCLC alle Stadien
- Therapie des SCLC alle Stadien
- Palliativmedizinische Behandlung (Palliative Care)

Insgesamt stellt damit diese Aktualisierung ein umfangreiches Update der bisherigen Leitlinie dar und bildet die Grundlage für das geplante jährliche Update der Leitlinie.

Nach der Auftakt-Telefonkonferenz der Leitliniengruppe am 26.03.2019 wurden zu den priorisierten Themen PICO-Fragen definiert und externe Kooperationspartner mit der Recherche und Evidenzbewertung beauftragt. Im Folgenden werden die Fragestellung aufgelistet.

Fragestellung: Ist bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) im Stadium I/II in Ergänzung zur Systemtherapie eine der beiden lokalen Therapiemaßnahme Operation oder Strahlentherapie bezüglich des Überlebens oder der Rezidiv-Freiheit überlegen.

Patienten	Patienten mit SCLC im Stadium I/II (early or locally advanced) und systemischer Therapie
Intervention	Primäre Operation (lung resection, lobectomy, segmentectomy, wedge resection, sublobar resection, pneumonectomy) oder lokaler Strahlentherapie (Strahlentherapie, Chemostrahlentherapie, Irradiation)
Kontrolle	Behandlung ohne /mit einer anderen (weniger intensiven lokalen) Operation oder einer lokalen Strahlentherapie
Zielkriterien (Outcomes)	Kritisch: Prognose: Überleben (OS, DFS), Rezidiv Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4)
Studiendesign	Metaanalysen / systematische Übersichten RCTs oder prospektive und retrospektive Kohortenstudien mit Konfounderkontrolle (oder propensity-score matching) und mit mindestens 50 Patienten und Volltextveröffentlichung ab 2010

DFS: Krankheitsfreies Überleben (disease-free survival); SCLC: Small cell lung cancer; OS: Overall survival (Gesamtüberleben); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Fragestellung: Welchen Stellenwert hat die video-assistierte thoroskopische (VATS) Lobektomie im Vergleich zur offenen Lobektomie

Patienten	Patienten (m/w) mit NSCLC im Stadium I/II mit Indikation zur anatomischen Resektion (Lobektomie)
Intervention	VATS-Lobektomie
Kontrolle	offene Lobektomie
Zielkriterien (Outcomes)	rezidivfreies Überleben Gesamtüberleben postoperative Komplikationsraten (incl. Letalität) innerhalb von 30 Tagen postoperativ
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeiten mit Volltextveröffentlichung ab 2019 RCTs mit Volltextveröffentlichung ab 2008

NSCLC: Non-small cell lung cancer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VATS: video-assistierte thoroskopische Lobektomie

Fragestellung: Ist die stereotaktische Strahlentherapie eine klinische Alternative zur Lobektomie im frühen Stadium bei funktioneller Operabilität?

Patienten	Patienten (m/w) mit NSCLC im Stadium I/II, bei denen eine funktionelle Operabilität und Indikation zur anatomischen Resektion (Lobektomie) bestehen
Intervention	stereotaktische Strahlentherapie
Kontrolle	Lobektomie (VATS oder offen)
Zielkriterien (Outcomes)	rezidivfreies Überleben Gesamtüberleben Komplikationsraten (incl. Letalität) innerhalb von 90 Tagen postoperativ
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeiten mit Volltextveröffentlichung ab 2019 RCTs mit Volltextveröffentlichung ab 2008

NSCLC: Non-small cell lung cancer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VATS: video-assistierte thoroskopische Lobektomie

Fragestellung: Sind stereotaktische Strahlentherapie und parenchymsparende Operationen (Segment-/Keilresektionen) im Ergebnis gleichwertig? (Frage 2.9)

Patienten	Patienten (m/w) mit NSCLC im Stadium I/II, bei denen aufgrund eingeschränkter funktioneller Operabilität keine Lobektomie, jedoch eine parenchymsparende (sublobäre) Resektion durchgeführt werden kann (Segment-/Keilresektion)
Intervention	stereotaktische Strahlentherapie
Kontrolle	Segmentresektion oder Keilresektion (separate Betrachtung)
Zielkriterien (Outcomes)	rezidivfreies Überleben Gesamtüberleben Komplikationsraten (incl. Letalität) innerhalb von 90 Tagen postinterventionell
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeiten mit Volltextveröffentlichung ab 2019 Propensity-Matched- Studien und multizentrische (prospektive und retrospektive) Kohortenstudien mit Volltextveröffentlichung ab 2008

NSCLC: Non-small cell lung cancer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SBRT: VATS: video-assistierte thoroskopische Lobektomie

Fragestellung: Ist bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang p.a. und seitlich) als initiales radiologisches Verfahren wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung?

Patienten	Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom
Intervention	Röntgen- Untersuchung der Thoraxorgane als initiales radiologisches Verfahren
Kontrolle	Biopsie mit histologischer Untersuchung
Zielkriterien (Outcomes)	<u>kritisch</u> : Diagnosesicherung, Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig</u> : Sensitivität / Spezifität (Diagnose Lungenkarzinom)
Studiendesign	systematische Übersichten oder RCTs, Publikation nach 2010

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Fragestellung: Ist bei Patienten mit Verdacht auf nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom eine zytologische Diagnose (via Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren oder Sputum) wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung für das therapeutische Management?

Patienten	Patienten mit Verdacht auf NSCLC
Intervention	zytologische Diagnose (via Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren oder Sputum)
Kontrolle	Biopsie mit histologischer Untersuchung
Zielkriterien (Outcomes)	<u>kritisch</u> : Diagnosesicherung, Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig</u> : Sensitivität / Spezifität
Studiendesign	systematische Übersichten oder RCTs, Publikation nach 2010

NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Fragestellung: Ist bei Patienten mit zentralem Tumor, bei denen definierte Verfahren zur Tumorsicherung nicht eingesetzt werden können (z.B. wegen Komorbidität) eine Sputum-Zytologie wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung?

Patienten	Patienten mit zentralem Tumor der Lunge, bei denen definierte Verfahren zur Tumorsicherung nicht eingesetzt werden können
Intervention	Sputum-Zytologie
Kontrolle	Biopsie mit histologischer Untersuchung
Zielkriterien (Outcomes)	<u>kritisch</u> : Diagnosesicherung, Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig</u> : Sensitivität / Spezifität
Studiendesign	systematische Übersichten oder RCTs, Publikation nach 2010
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Fragestellung: Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom die Thorax-Sonographie oder MRT wirksamer als die alleinige CT-Untersuchung zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe wie auch der Brustwand?

Patienten	Patienten mit Lungenkarzinom
Intervention	Thorax-Sonographie oder MRT
Kontrolle	alleinige CT-Untersuchung
Zielkriterien (Outcomes)	<u>kritisch</u> : Diagnosesicherung, Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) <u>wichtig</u> : Sensitivität / Spezifität (Infiltration des Mediastinum bzw. mediastinaler Organe)
Studiendesign	systematische Übersichten oder RCTs, Publikation nach 2010
CT: Computer-Tomographie; MRT: Magnetresonanztomographie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Fragestellung: Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom mit einer in der CT nachweisbaren Infiltration des Mediastinums (T4-Tumor) eine zusätzliche invasive Bestätigung wirksamer als keine weitere invasive Bestätigung?

Patienten	Patienten mit Lungenkarzinom mit einer in der CT nachweisbaren Infiltration des Mediastinums (T4-Tumor)
Intervention	Zusätzliche invasive Bestätigung
Kontrolle	Keine zusätzliche Bestätigung
Zielkriterien (Outcomes)	kritisch: Diagnosesicherung, Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) wichtig: Sensitivität / Spezifität (Infiltration des Mediastinun bzw, mediastinaler Organe)
Studiendesign	systematische Übersichten oder RCTs, Publikation nach 2010

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Fragestellung: Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom im klinischen Stadium IB-IIIB und IVA mit M1B auch bei negativem klinischem Untersuchungsbefund eine Untersuchung mittels MRT Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich der Detektion extrathorakaler Metastasen?

Patienten	Patienten mit Lungenkarzinom im klinischen Stadium IB-IIIB und im metastasierten Stadium IVA mit M1B (solitäre Metastase) und negativem klinischen Untersuchungsbefund
Intervention	MRT Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT
Kontrolle	andere diagnostische Optionen
Zielkriterien (Outcomes)	kritisch: Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) wichtig: Sensitivität / Spezifität (Detektion extrathorakale Metastasen und Bestimmung des Tumorstadiums)
Studiendesign	systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien, Publikation ab 2010

CT: Computer-Tomographie; FDG: Fluordesoxyglycose; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Fragestellung: Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom bei Verdacht auf Fernmetastasen ohne gesichertes M1-Stadium („extensive disease“) eine FDG-PET-Diagnostik wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich der Bestimmung des Tumorstadiums und der Detektion von Fernmetastasen?

Patienten	Patienten mit Lungenkarzinom ohne gesichertes Ma-Stadium bei Verdacht auf Fernmetastasen
Intervention	FDG-PET Diagnostik
Kontrolle	andere diagnostische Optionen
Zielkriterien (Outcomes) CT: Computer-Tomographie;	kritisch: Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) wichtig: Sensitivität / Spezifität (Detektion extrathorakale Metastasen und Bestimmung des Tumorstadiums)
Studiendesign	systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien, Publikation ab 2010
FDG: Fluordesoxyglycose; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Fragestellung: Ist bei diesen Patienten, wenn aus medizinischen Gründen keine FDG-PET-Untersuchung durchgeführt werden kann eine Untersuchung mittels Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder plus Sonografie Abdomen oder Ganzkörper-MRT wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich der Detektion extrathorakaler Metastasen?

Patienten	Patienten mit Lungenkarzinom, bei denen aus medizinischen Gründen keine FDG-PET-Untersuchung durchgeführt werden kann
Intervention	Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder Knochenszintigrafie plus Sonografie Abdomen oder Ganzkörper-MRT
Kontrolle	andere diagnostische Optionen
Zielkriterien (Outcomes)	kritisch: Therapieentscheidungen, Nebenwirkungen, Prognose (z.B. Überleben, Lebensqualität) wichtig: Sensitivität / Spezifität (extrathorakale Metastasen)
Studiendesign	systematische Übersichten und randomisierte kontrollierte Studien ab 2014
FDG: Fluordesoxyglycose; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Fragestellung: Ist die Histologie einschließlich molekularer Analysen im Stadium III für die Therapie-Wahl relevant?

Patienten	Patienten mit NSCLC im Stadium III mit vorliegenden Ergebnissen zur Histologie bzw. molekularer Analysen
Intervention	Therapiewahl oder Prognose auf Grundlage von Histologie (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) molekularen Analysen (EGFR mutation, ALK translocation, ROS1 mutation)
Kontrolle	Therapiewahl ohne Informationen zu Histologie oder molekularer Analysen / andere Ausürägung der prognostischen Faktoren
Zielkriterien (Outcomes)	<u>Kritische Endpunkte:</u> Überleben (OS, DFS), Lebensqualität Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4), Studienabbruch <u>wichtige Endpunkte:</u> Response
Studiendesign	Systematische Übersichten und RCTs mit Veröffentlichung der finalen Ergebnisse im Volltext ab 2000

ALK: anaplastic lymphoma kinase; DFS: Krankheitsfreies Überleben (disease-free survival); EGFR: epidermal growth factor receptor; NSCLC: Non-small cell lung cancer; OS: Overall survival (Gesamtüberleben); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ROS1: Receptor tyrosine kinase

Fragestellung: Welche adjuvante Chemotherapie ist im Stadium III nach kompletter Resektion sinnvoll?

Patienten	Patienten mit NSCLC im Stadium III nach kompletter Resektion
Intervention	Operation und adjuvante Chemotherapie: Cisplatin plus (vinorelbine or navelbine or etoposide or pemetrexet or gemcitabine or paclitaxel or taxol or docetaxel) Carboplatin plus (vinorelbine or navelbine or etoposide or pemetrexet or gemcitabine or paclitaxel or taxol or docetaxel) Monochemotherapie Platin plus all chemotherapeutic regimes postoperative chemoradiotherapy (gleichzeitig) sequential chemo radiotherapy
Kontrolle	Operation und Best supportive care, Plazebo oder einer anderen adjuvanten Chemotherapie
Zielkriterien (Outcomes)	Kritisch: Prognose: Überleben (OS, DFS), Lebensqualität Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4), Studienabbruch
Studiendesign	Systematische Übersichten und RCTs mit Veröffentlichung der finalen Ergebnisse im Volltext ab 2000

DFS: Krankheitsfreies Überleben (disease-free survival); NSCLC: Non-small cell lung cancer; OS: Overall survival (Gesamtüberleben); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Fragestellung: Welche neoadjuvante oder Induktions-Chemotherapie ist im Stadium III sinnvoll?

Patienten	Patienten mit NSCLC im Stadium III vor einem geplanten chirurgischen Eingriff
Intervention	neoadjuvante oder Induktionstherapie Chemotherapie und Operation: Cisplatin oder Carboplatin plus (Vinorelbine, Navelbine, Etoposid, Pemetrexet, Gemcitabine, Paclitaxel, Taxol oder Docetaxel) Monochemotherapie Platin plus alle anderen chemotherapeutischen Regime preoperative gleichzeitige oder sequentielle Chemoradiotherapie
Kontrolle	Best supportive care, Plazebo oder einer anderen neoadjuvanten Chemotherapie und Operation
Zielkriterien (Outcomes)	Kritisch: Prognose: Überleben (OS, DFS), Lebensqualität Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4), Studienabbruch

Fragestellung: Welche neoadjuvante oder Induktions-Chemotherapie ist im Stadium III sinnvoll?

	Complete resection (R0) wichtig: Response
Studiendesign	Systematische Übersichten und RCTs mit Veröffentlichung der finalen Ergebnisse im Volltext ab 2000
DFS: Krankheitsfreies Überleben (disease-free survival); NSCLC: Non-small cell lung cancer; OS: Overall survival (Gesamtüberleben); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Fragestellung: Sind VATS oder RATS im resektablen Stadium III der Thoraktomie gleichwertig?

Patienten	Patienten mit NSCLC (≥ 20 je Gruppe) im resektablen Stadium III
Intervention	Chirurgische Exploration mit minimal invasiven Eingriffen (Minimal invasive surgery): VATS RATS
Kontrolle	Thoraktomie (nicht minimal invasiv)
Zielkriterien (Outcomes)	<u>Kritisch:</u> Prognose: Überleben (OS, DFS), Lebensqualität Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4, Wechsel zur offenen Operation, Blutverlust, Blutung nach den ISTS- Kriterien) Resection (R0 oder R1) <u>wichtig:</u> Response, postoperative Schmerzen, Operationszeit, Aufenthaltsdauer im Krankenhausl
Studiendesign	Systematische Übersichten auf der Basis vergleichender Studien und vergleichende Studien mit adäquater Konfounderadjustierung (oder Propensity-score Analysen) mit Veröffentlichung der finalen Ergebnisse im Volltext ab 2000
DFS: Krankheitsfreies Überleben (disease-free survival); NSCLC: Non-small cell lung cancer; OS: Overall survival (Gesamtüberleben); RATS: Robotic assisted thoracic surgery; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VATS: Video assisted thoracic surgery	

Fragestellung: Ist eine Konsolidierungstherapie nach definitiver Therapie im Stadium III (bimodal oder trimodal) von Vorteil?

Patienten	Patienten mit NSCLC im Stadium III nach definitiver (bimodaler oder trimodaler) Therapie
Intervention	Konsolidierungstherapie Chemotherapie Immuntherapie
Kontrolle	Best supportive care, Plazebo oder keine weitere Behandlung
Zielkriterien (Outcomes)	Kritisch: Überleben (OS, DFS), Lebensqualität Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4), Studienabbruch wichtig: Response
Studiendesign	Systematische Übersichten und RCTs mit Veröffentlichung der finalen Ergebnisse im Volltext ab 2000

DFS: Krankheitsfreies Überleben (disease-free survival); NSCLC: Non-small cell lung cancer; OS: Overall survival (Gesamtüberleben); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Fragestellung: Welche Arzneimittel können bei Patienten mit einem Lungenkarzinom im Stadium IV angeboten werden?

Patienten	Alle Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium IV
Intervention	Alle Arzneimittel inklusive multimodale Ansätze
Kontrolle	Alle Interventionen inkl. Dosisvergleiche, Plazebo, und Kombinationstherapien (Chemo+Strahlentherapie)
Zielkriterien (Outcomes)	Mortalität Morbidität Lebensqualität
Studiendesign	RCTs

Anmerkung: Zur Nutzung der Suchergebnisse für konkrete Subfragen war eine Verschlagwortung der Treffer nach den folgenden Aspekten vorgesehen: Plattenepithel/AdenoCa; SCLC/NSCLC; Erhaltungstherapie: ja/nein; Performance Status (1-4) und Karnofsky-Index (Abstufung 10er); Arzneimittel; Molekularpathologischer Ansatz (MET, RET, EGFR, ALK, ROS, etc)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4. Methodisches Vorgehen

4.1. Leitlinienadaptation

Für die Aktualisierung der Leitlinie wurde ein Evidenzbericht zu bestehenden evidenzbasierten Leitlinien erstellt. Ingesamt wurden Empfehlungen zu den Themenbereichen Bildgebung und Diagnostik (Lymphknotenstaging, Detektion von Fernmetastasen, zur Therapie des NSCLC im Stadium IIIA, im Stadium III bei N2-Befall sowie zu systemischen Therapien im Stadium III aus qualitativ hochwertigen Leitlinien extrahiert. Die extrahierten Empfehlungen entstammen zum größten Teil der aktuellen Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence Leitlinie (NICE 2019) sowie der Cancer Care Ontario Society (CCO 2018). Im weiteren Aktualisierungsprozess erfolgte keine formale Adaptation der identifizierten Leitlinienempfehlungen innerhalb der Leitlinien-Arbeitsgruppen aufgrund des Alters der zugrundeliegende Evidenzrecherchen, fehlender Übereinstimmung mit den Einschränkungen bzgl. der Fragestellungen sowie aktuelle Evidenzberichten zum gleichen Thema (z.B. PET-CT).

4.2. Systematische Recherchen

Detaillierte Angaben zu Recherchestrategien, Ein- und Ausschlusskriterien sowie den Suchergebnissen können den Evidenzberichten (siehe Kapitel 1.8) bzw. den Anlagen in Kapitel 11.1. entnommen werden.

Fragestellungen	Angaben zu Evidenzrecherchen
Fragestellung: Ist bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) im Stadium I/II in Ergänzung zur Systemtherapie eine der beiden lokalen Therapiemaßnahme Operation oder Strahlentherapie bezüglich des Überlebens oder der Rezidiv-Freiheit überlegen.	Evidenzbericht SCLC Stadium I/II
Fragestellung: Welchen Stellenwert hat die video-assistierte thoroskopische (VATS) Lobektomie im Vergleich zur offenen Lobektomie	Evidenzbericht NSCLC Stadium I/II
Fragestellung: Ist die stereotaktische Strahlentherapie eine klinische Alternative zur Lobektomie im frühen Stadium bei funktioneller Operabilität?	Evidenzbericht NSCLC Stadium I/II
Fragestellung: Sind stereotaktische Strahlentherapie und parenchymsparende Operationen (Segment-/Keilresektionen) im Ergebnis gleichwertig?	Evidenzbericht NSCLC Stadium I/II
Fragestellung: Ist bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane (Strahlengang p.a. und seitlich) als initiales radiologisches Verfahren wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung?	Evidenzbericht Diagnostik
Fragestellung: Ist bei Patienten mit Verdacht auf nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom eine zytologische Diagnose (via Bronchoskopie, Nadelpunktionsverfahren oder Sputum) wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung für das therapeutische Management?	Evidenzbericht Diagnostik
Fragestellung: Ist bei Patienten mit zentralem Tumor, bei denen definierte Verfahren zur Tumorsicherung nicht eingesetzt werden können (z.B. wegen	Evidenzbericht Diagnostik

Fragestellungen	Angaben zu Evidenzrecherchen
Komorbidität) eine Sputum-Zytologie wirksamer als andere Instrumente zur Diagnosesicherung?	
Fragestellung: Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom die Thorax-Sonographie oder MRT wirksamer als die alleinige CT-Untersuchung zur Beurteilung der Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe wie auch der Brustwand?	Evidenzbericht Diagnostik
Fragestellung: Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom mit einer in der CT nachweisbaren Infiltration des Mediastinums (T4-Tumor) eine zusätzliche invasive Bestätigung wirksamer als keine weitere invasive Bestätigung?	Evidenzbericht Diagnostik
Fragestellung: Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom im klinischen Stadium IB-IIIB und IVA mit M1B auch bei negativem klinischem Untersuchungsbe- fund eine Untersuchung mittels MRT Schädel und Ganzkörper-FDG-PET/CT wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich der Detektion extrathorakaler Metastasen?	Evidenzbericht Diagnostik
Fragestellung: Ist bei Patienten mit Lungenkarzinom bei Verdacht auf Fern- metastasen ohne gesichertes M1-Stadium („extensive disease“) eine FDG- PET-Diagnostik wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich der Bestimmung des Tumorstadiums und der Detektion von Fernmetasta- sen?	Evidenzbericht Diagnostik
Fragestellung: Ist bei diesen Patienten, wenn aus medizinischen Gründen keine FDG-PET-Untersuchung durchgeführt werden kann eine Untersuchung mittels Knochenszintigrafie plus CT Abdomen oder plus Sonografie Abdomen oder Ganzkörper-MRT wirksamer als andere diagnostische Optionen hinsichtlich der Detektion extrathorakaler Metastasen?	Evidenzbericht Diagnostik
Fragestellung: Ist die Histologie einschließlich molekularer Analysen im Sta- dium III für die Therapie-Wahl relevant?	Evidenzbericht NSCLC Stadium III
Fragestellung: Welche adjuvante Chemotherapie ist im Stadium III nach kompletter Resektion sinnvoll?	Evidenzbericht NSCLC Stadium III
Fragestellung: Welche neoadjuvante oder Induktions-Chemotherapie ist im Stadium III sinnvoll?	Evidenzbericht NSCLC Stadium III
Fragestellung: Sind VATS oder RATS im resektablen Stadium III der Thorak- tomie gleichwertig?	Evidenzbericht NSCLC Stadium III
Fragestellung: Ist eine Konsolidierungstherapie nach definitiver Therapie im Stadium III (bimodal oder trimodal) von Vorteil?	Evidenzbericht NSCLC Stadium III
Fragestellung: Welche Arzneimittel können bei Patienten mit einem Lungen- karzinom im Stadium IV angeboten werden?	Siehe Kapitel 12.1.

5. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen.

Hinsichtlich der Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2022“) werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (A/B/0), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln. Für die Empfehlungen, die nicht im Rahmen der Aktualisierung bearbeitet wurden (gekennzeichnet mit „2010“) gelten weiterhin die Empfehlungsgraduierung der Version aus 2010. Diese sieht vier Empfehlungsgrade (A/B/C/D) vor, die in Kapitel 2.3.2 der Langversion erläutert wird.

Für die Ableitung der Empfehlungsstärken galt das in Kapitel 0 dargestellte Vorgehen entsprechend dem AWMF-Regelwerk [1].

Die Empfehlungen inklusive der Empfehlungsstärken wurden von der Leitliniengruppe unter Nutzung formaler Konsensverfahren formuliert. Dies waren maßgeblich Konsensuskonferenzen (durchgehend als Online-Konferenz), die durch AWMF-zertifizierte Leitlinienberater*innen moderiert wurden sowie Online-Konsentierungen mittels DELPHI-Abstimmungen (siehe Tabelle 1).

Empfehlungen und Statement mussten ein Konsens von mehr als 75 % erreichen, um angenommen zu werden. Ein starker Konsens war bei mehr als 95% erreicht.

Zur Vorbereitung der Konsensuskonferenzen wurden Online-Vorabstimmungen (über die Rückmeldeplattform des Leitlinienprogramms) durchgeführt. Empfehlungen, die mit einer Beteiligung von mind. 70% der Leitliniengruppe und einer Zustimmung von >90% ohne inhaltlich relevante Kommentare abgestimmt wurden, wurden in der Konferenz als final abgestimmt betrachtet.

Die Abstimmungen bei den Online-Konsensuskonferenzen erfolgten unter Verwendung eines elektronischen Abstimmungssystems (Vevox), um ein anonymisiertes Abstimmungsverhalten zu gewährleisten.

Im Nachgang der letzten Konferenz wurden Online-Nachabstimmungen (ebenfalls über die Rückmeldeplattform des Leitlinienprogramms) getätigt. Hier galten die Zustimmungsregeln wie für die Vorabstimmung.

Für alle Empfehlungen der aktualisierten Fassung konnte im Ergebnis ein Konsens oder starker Konsens erreicht werden.

Die Abfolge der Konsensverfahren ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ablauf der Konsensfindungsprozesse

Prozess	Datum/ Zeitraum	Themen
Auftakt-Telefonkonferenz	26.03.2019	Vorstellung der Themen für die Aktualisierung Einteilung der Arbeitsgruppen (AGs) Weitere Organisation der Formulierung PICO-Fragen für die externe Recherche
Kick-off	07.07.2020	Vorstellung der anstehenden Prozesse (Vorgehen bei der Erstellung einer S3-Leitlinie, Interessenkonfliktmanagement, externe Literaturrecherche, Ableitung von Qualitätsindikatoren, Erstellen einer Patientenleitlinie) Zusammensetzung der Steuergruppe und der Arbeitsgruppen/AG-Leiter Status der bisherigen Literaturrecherche und Kapitelüberarbeitungen Annahme der Leitlinienadaptation Palliativmedizin für Kapitel 7.; 8.2 und 14
Webmeetings der Steuergruppe und AGs	25.08.2020 bis 31.05.2021	Besprechung der Ergebnisse der Literaturrecherchen. Formulierung von Überarbeitungs- und Ergänzungsvorschlägen für die Recherche bzw. Empfehlungen Definition von Arbeitspaketen für die AGs.
1. Konsensuskonferenz	14.06.2021	Molekularpathologie Pancoast-Tumor NSCLC IV Nicht-Plattenepithel first-line
2. Konsensuskonferenz	28.06.2021	NSCLC IV mit therapierbaren genetischen Alterationen
3. Konsensuskonferenz	05.07.2021	NSCLC Stadium I und II NSCLC IV Plattenepithel komplett NSCLC IV Nicht-Plattenepithel second-line
4. Konsensuskonferenz	12.07.2021	NSCLC Stadium IV oligometastasiert SCLC Stadium I und II SCLC Stadium III
5. Konsensuskonferenz	19.07.2021	SCLC Stadium III (Rest) NSCLC Stadium III SCLC Stadium IV first line

Prozess	Datum/ Zeitraum	Themen
6. Konsensuskonferenz	16.08.2021	Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen Inzidenteller Lungenrundherd SCLC Rezidivtherapie SCLC Stadium IV Strahlentherapeutische Indikation bei fernmetastasierten Patienten
7. Konsensuskonferenz	06.09.2021	Pathologie Grading (1 offene Empfehlung) Inzidenteller Lungenrundherd (Rest) Diagnostik SCLC Rezidiv (1 offene Empfehlung) SCLC Stadium IV Strahlentherapeutische Indikation bei fernmetastasierten Patienten (Rest) SCLC ältere Patienten Grundsätze des Therapiemanagements
Online-Nachabstimmungen im DELPHI-Vefahren	Bis Anfang 2022	Grundsätze des Therapiemanagements NSCLC IV Plattenepithel first-line, Patienten mit PD-L1 >50% und ECOG 2 NSCLC IV Plattenepithel second-line, nach 1rst-line Atezo/Pembro oder Cemiplimab NSCLC IV Nicht-Plattenepithel Gesamtlänge der Chemo-ICI-Therapie bzw. der ICI-Monotherapie
Öffentliche Konsultationsphase	Ab Ende Mai 2022	Alle Themen
Review durch die beteiligten Fachgesellschaften	Ab Ende Mai 2022	Alle Themen
Online-Nachabstimmungen nach Konsultation im DELPHI-Vefahren.	Oktober 2022	Empfehlungen 6.61, 8.23 8.28, 8.46, 8.64, 8.72, 8.78., 8.109 (Details siehe Tabelle 4)

5.1. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe Abbildung 1), d.h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohen Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrads berücksichtigt. Die folgenden Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- Konsistenz der Studienergebnisse, Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.
- Nutzen-Risiko-Verhältnis, Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht in relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.
- Ethische Verpflichtungen, Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.
- Patientenpräferenzen, Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung, Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann

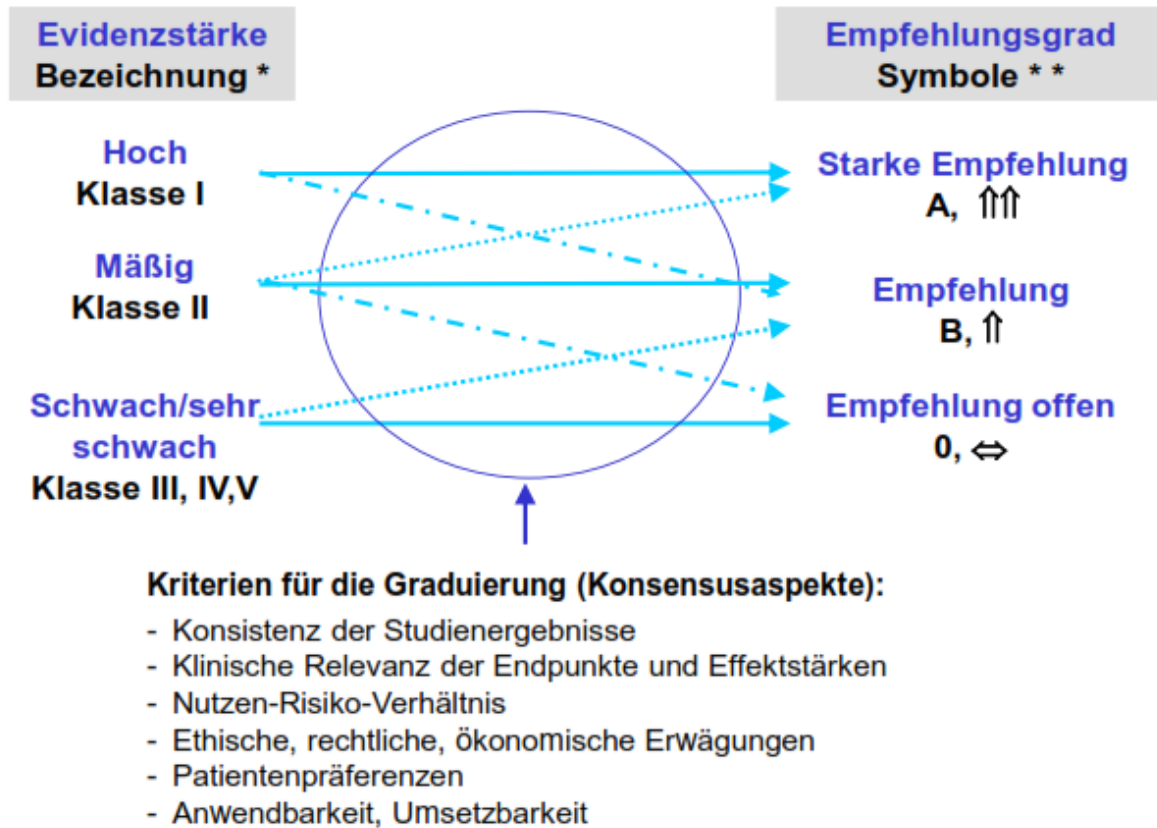


Abbildung 1: : Schema zur Darstellung der Kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

** : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [1]

6. Aktualisierung der Qualitätsindikatoren

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie [2].

Die Generierung der neuen Qualitätsindikatoren wurde in folgenden Schritten durchgeführt.

6.1. Bestandsaufnahme

Bei der Suche nach bereits definierten internationalen und nationalen Qualitätsindikatoren außerhalb des OL-Verfahrens erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums auf die Zeit von Juni 2016 (Ende Suchzeitraum der Vorgängerversion der Leitlinie) bis Dezember 2021. Es erfolgte eine Einschränkung auf die Sprachen Deutsch und Englisch.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced>
Cochrane: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>
- Webseiten nationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/ Qualitätsmessung/ Qualitätsindikatoren
- Webseiten internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/ Qualitätsmessung/ Qualitätsindikatoren
- Internetrecherche via www.google.de

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle. Sie wurden entsprechend modifiziert und sind mit den internationalen Qualitätsindikatoren in Kapitel 11.5 dargelegt.

6.2. Vorbereitung 1. Online-Sitzung (Erstellung einer Primärliste potentieller Qualitätsindikatoren)

Soweit möglich, wurden im Vorfeld der ersten Online-Sitzung (siehe 6.3) aus den im Update der Leitlinie neu hinzugekommenen starken Empfehlungen (n= 48) potentielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Zudem wurden die den bestehenden Qualitätsindikatoren zugrunde liegenden Empfehlungen auf Änderungen geprüft. Diese Liste und das Dokument mit den internationalen Qualitätsindikatoren wurden den Mitgliedern der Arbeitsgruppe im Vorfeld des Online-Treffens zugesandt.

6.3. 1. Online-Sitzung (Diskussion und primäre Sichtung)

Die 1. Sitzung der Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren (AG QI), die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe und Vertretenden der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems, der AWMF und des onkologischen Leitlinienprogramms (OL) bestand, fand am 31.01.2022 COVID-bedingt online und nicht als Anwesenheitssitzung statt. In dem Treffen wurde den Teilnehmenden zunächst der Prozessablauf der Erstellung von Qualitätsindikatoren sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert.

Zu den bereits bestehenden Qualitätsindikatoren wurden den Teilnehmenden die Ergebnisse aus dem Jahresbericht der Lungenkrebszentren vorgestellt. Auf Basis dieser Informationen aus der klinischen Versorgung und der ggf. im Aktualisierungsverfahren geänderten zugrundeliegenden Empfehlung wurde durch die Arbeitsgruppe entschieden, ob der Qualitätsindikator, ggf. modifiziert, bestehen bleiben soll oder nicht.

Ergebnisse der Diskussion und Bewertung der bisherigen 8 Qualitätsindikatoren (2018):

- QI 1: Molekularpathologische Untersuchung bei Patienten NSCLC Stadium IV. Für Update der LL soll überprüft werden, ob ein Panel der molekularpathologischen Untersuchungen auf Basis NGS (next generation sequencing) definiert werden kann. Empfehlung für Sollvorgabe in den zertifizierten Zentren: 80%.
- QI 2: Erstlinientherapie bei Patienten NSCLC Stadium IV mit aktivierender EGFR-Mutation und ECOG 0-2. Empfehlung für Sollvorgabe in den zertifizierten Zentren: 80%. In der zugrundeliegenden Empfehlung sollte redaktionell „behandelt“ in „angeboten“ verändert werden (to do: LL-Gruppe).
- QI 4: Erstlinientherapie mit ROS-spezifischer TKI-Therapie im Stadium IV. Das kleine Patientenkollektiv (kleiner Nenner) macht eine valide Auswertung nicht möglich. Der QI wird daher aus dem Set gestrichen.
- QI 6: Adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie bei NSCLC Stadium II-III A1/A2. Es wird ausschließlich die Applikation einer Cisplatin-basierten Adjuvans für den Zähler gezählt; eine Kombinationstherapie mit Carboplatin darf im Zähler nicht berücksichtigt werden.
- QI 8: kombinierte Radiochemotherapie bei SCLC Stadium IIB[T3] – IIIC (limited disease). Redaktionelle Änderung des Empfehlungsgrades in EG A (to do: LL-Gruppe)

Darüber hinaus wurde die unter 1.2 generierte Zusammenstellung aus den weiteren starken Empfehlungen der Leitlinie diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potentieller Qualitätsindikator generiert werden könne. Folgende Ausschlusskriterien kamen dabei zur Anwendung:

Tabelle 2: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen Qualitätsindikatoren

Nr.	1	2	3	4
Begründung	Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben)	Fehlender Hinweis auf Verbesserungspotential	Fehlende Verständlichkeit u/o großer Erhebungsaufwand in Verhältnis zu Nutzen	Sonstiges (mit Freitexteingabe in Liste der Empfehlungen)

Auf Basis der neuen starken Empfehlungen der Leitlinie wurden 8 neue QI definiert.

Die Diskussion der Empfehlungen und der internationalen QI-Recherche ergab weitere Punkte, die in den nächsten Sitzungen der Zertifizierungskommission der Lungenkrebszentren (LZ) und der Leitliniengruppe besprochen werden sollen:

- Eingabe an Leitliniengruppe: In die Empfehlung 6.60 soll der kurative Therapieansatz der Tumorresektion aufgenommen werden.

- Eingabe an Leitliniengruppe: In die Empfehlung 9.17 soll der Geltungsbereich (Tumorstadien) der Empfehlung aufgenommen werden.
- Eingabe an die Zertifizierungskommission: Die Umsetzung der LL-Empfehlungen zur Strahlentherapie, insbesondere der stereotaktischen Bestrahlung, soll in der nächsten Sitzung der Kommission betrachtet werden.
- Im nächsten Update der Leitlinie sollen das Ausmaß der LK-Dissektion (Anzahl der dissezierten Lymphknoten/-stationen) definiert und Wartezeiten (u.a. zwischen Empfehlung der Tumorkonferenz und Behandlungsbeginn) adressiert werden.

6.4. Bewertung

Die potentiellen Qualitätsindikatoren wurden mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie durch die Mitglieder der AG QI bewertet. Jeweils mit dem unten abgebildeten Bogen erhielten die Bewertenden seitens der Krebsregister und des Zertifizierungssystems der DKG für den Indikatorvorschlag die Informationen zur Datenverfügbarkeit. Angenommen wird ein Qualitätsindikator, wenn mind. 75% der Teilnehmenden die Kriterien 1,2,3 und 5 mit „Ja“ und das Kriterium 4 mit „Nein“ bewertet haben. Die Auswertung dieser Abstimmungen erfolgte durch einen Methodiker, der nicht am Qualitätsindikatoren-Entwicklungsprozess teilgenommen hatte.

Tabelle 3: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie

QI-Nr.	Möglicher Qualitätsindikator	Empfehlung		
1.	Z			
	N			
Information zur Datenverfügbarkeit (Stand 02/2022):				
Die Erfassung ist seitens der Klinischen Krebsregister über den einheitlichen Onkologischen Basisdatensatz und seiner Module gewährleistet: ja / nein				
Die Erfassung ist Teil des Zertifizierungssystems der DKG: ja / nein				
Ggf. welche Ergänzungen wären erforderlich?				
			Nein	Ja
Kriterium: Der Qualitätsindikator erfasst für den Patienten relevante Verbesserungspotentiale.				
Kriterium: Der Indikator ist klar und eindeutig definiert.				
Kriterium: Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den Leistungserbringern beeinflusst werden kann.				
Kriterium: Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?				

QI-Nr.	Möglicher Qualitätsindikator	Empfehlung	
Kriterium: Die Daten werden beim Leistungsbringer routinemäßig dokumentiert oder eine zusätzliche Erhebung erfordert einen vertretbaren Aufwand			

Zusätzlich bestand die Möglichkeit, zu den im Folgenden genannten Kriterien Kommentare abzugeben:

	Kommentar
Risikoadjustierung Können spezifische Merkmale von Patienten z.B. Alter, Komorbidität oder Schweregrad der Erkrankung die Ausprägung des QI beeinflussen?	
Implementierungsbarrieren Gibt es Implementierungsbarrieren, die es zu beachten gilt?	

6.5. 2. Online-Sitzung

Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte am 21.02.2022 eine zweite moderierte Online-Sitzung, in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert wurden. Auf Basis der Bewertungen und der Diskussion wurde das finale Set von 15 Qualitätsindikatoren konsentiert.

Die Primärliste der potentiellen Qualitätsindikatoren inklusive der Ausschlussgründe, die o.g. Zusammenstellung der internationalen Qualitätsindikatoren und die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat oder Office des Leitlinienprogramms Onkologie erhältlich.

7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Während des Erstellungszeitraums der Leitlinie wurden die Kapitelentwürfe durch die Koordinatoren und die Methodikerinnen/en, vertreten durch das AWMF-IMWi und durch das Leitlinienprogramm Onkologie, inhaltlich und redaktionell begleitet. Die resultierenden Änderungsvorschläge wurden fortlaufend an die Arbeitsgruppen weitergegeben. Nach Abschluss der Leitlinienarbeit erfolgte ein abschließendes internes Review.

Im Anschluss erfolgt die formale Freigabe durch die Vorstände der involvierten Fachgesellschaften und ein öffentliches Konsultationsverfahren der vorläufigen Langversion und Zusatzdokumente zur Methodik (Leitlinienreport und Evidenzberichte). Die Konsultationsfassung wurde auf den Internetseiten der AWMF und des Leitlinienprogramms Onkologie veröffentlicht und können innerhalb von 6 Wochen (27.05. – 10.07.2022) von der (Fach)Öffentlichkeit kommentiert werden. Die eingegangenen Kommentare wurden nach Ende der Konsultationsphase hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz (Empfehlungen betreffend, Hintergrundtexte betreffend, redaktionell) strukturiert und pseudonymisiert zusammengestellt. Anschließend sichtete die Steuergruppe die Kommentare und erarbeitete Vorschläge zum Umgang mit den Kommentaren und konsentiert diese mit der Leitliniengruppe. Die eingegangenen Kommentare sowie deren Bewertung durch die Leitliniengruppe können den folgenden Tabellen entnommen werden.

7.1. Kommentare zu Empfehlungen/Statements

Tabelle 4: Kommentare zu Empfehlungen/Statements

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
8.3.3 Seite 176	Im Stadium II kann interdisziplinär diskutiert werden, ob eine Cisplatin-basierte Induktionschemotherapie gefolgt von Resektion als alternative Möglichkeit vorgenommen werden kann. Entscheidungskriterien sind Risiken R1/R2, Komorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.	Wird im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden. <u>Bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.</u>	In einer Metaanalyse der NSCLC Collaboration Group zur neoadjuvanten Behandlung wurde in einer Subgruppenanalyse kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Carbo-basierten und Cis-basierten Therapien festgestellt. Daher sollte Carboplatin als alternative Chemotherapie in Erwägung gezogen werden können. Auch in der DGHO Leitlinie werden beide Platin-Komponenten für die Induktionschemotherapie empfohlen. Quelle: NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. <i>Lancet (London, England)</i> . 2014;383(9928):1561-1571. Griesinger F et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand Juli 2021. <a 249="" 770="" 912="" 932"="" data-label="Page-Footer" href="https://www.onkope-</td> <td>Empfehlung bleibt bestehen

Die Option des Carboplatins bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin ist im Hintergrundtext ergänzt worden.</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div data-bbox="> <p>© Leitlinienprogramm Onkologie S3-Leitlinie Lungenkarzinom - Leitlinienreport Version 2.1 Dezember 2022</p> 	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			<p>dia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html</p>	
8.5.3. S.207	<p>Wird im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden.</p>	<p>Wird im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden. <u>Bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.</u></p>	<p>(1) In einer Metaanalyse der NSCLC Collaboration Group zur neoadjuvanten Behandlung wurde in einer Subgruppenanalyse kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Carbo-basierten und Cis-basierten Therapien festgestellt. Daher sollte Carboplatin als alternative Chemotherapie in Erwägung gezogen werden können.</p> <p>(2) Auch in der DGHO Leitlinie werden beide Platin-Komponenten für die Induktionstherapie empfohlen.</p> <p>Quelle: NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. <i>Lancet (London, England)</i>. 2014;383(9928):1561-1571.</p> <p>Griesinger F et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand Juli 2021. https://www.onkope-</p>	<p>Empfehlung nicht geändert.</p> <p>Auf die Möglichkeit der Carboplatin-Kombination bei Kontraindikation gegenüber Cisplatin ist jetzt im Hintergrundtext zusätzlich hingewiesen worden.</p>

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			dia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/@@guideline/html/index.html	
8.6.2.1./22 8	Pembrolizumab (200 mg i. v. alle 3 Wochen) mit Chemotherapie oder Chemotherapie plus Nivolumab und Ipilimumab	Pembrolizumab (200 mg i. v. alle 3 Wochen) mit Chemotherapie oder Chemotherapie plus Nivolumab (360 mg i.v. alle 3 Wochen) und Ipilimumab (1 mg/kg i.v. alle 6 Wochen) mit Chemotherapie	Einheitliche Darstellung. Siehe Fachinformation Opdivo	<p>Empfehlung wurde redaktionell überarbeitet (siehe auch andere Kommentare). Darstellung vereinheitlicht.</p> <p>Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll</p> <ul style="list-style-type: none"> eine Monotherapie mit Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				<ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab mit Chemotherapie oder Nivolumab und Ipilimumab mit Chemotherapie <p>als Erstlinientherapie angeboten werden.</p>
8.75/239	Cisplatin/Carboplatin +Pemetrexed+ Nivolumab +Ipilimumab für 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab+Ipilimumab für zwei Jahre		Die Chemotherapiekomponenten sind im Rahmen der Zulassung frei wählbar. Eventuell könnte man diese Information ergänzen. Siehe Fachinformation OPDIVO	Empfehlung 8.78 geändert und neu abgestimmt Bei NSCLC-Patienten mit nicht-platteneithelialer Histologie im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Immuntherapie angeboten werden. In der Regel erfolgt diese als Chemo-Immuntherapie: <ul style="list-style-type: none"> Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed + Pemb-

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				<p>rolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Pembrolizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab, alle 3 Wochen über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Atezolizumab • Carboplatin + nab-Paclitaxel + Atezolizumab alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab +I

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				pilimumab über 2 Jahre
8.6./323	Nivo+Ipi in Kombination mit Cis-/Carboplatin + Pemetrexed aufgeführt	Laut Fachinformation kann die Chemotherapie-Komponente frei gewählt werden und ist nicht auf Pemetrexed festgelegt.	Siehe Fachinfo OPDIVO	Empfehlung 8.78 geändert und neu abgestimmt siehe oben
8.6./323	Nivo+Ipi in Kombination mit Cis-/Carboplatin + Taxan aufgeführt	Laut Fachinformation kann die Chemotherapie-Komponente frei gewählt werden und ist nicht auf ein Taxan festgelegt.	Siehe Fachinfo OPDIVO	Empfehlung 8.72 geändert und neu abgestimmt Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 Expression < 50% sowie einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden, z.B. eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Taxan kombiniert mit Pembrolizumab oder eine Therapie mit platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab/Ipilimumab.
8.3.4, 8.3.6, 8.5.2, 8.5.4,			Es wird vorgeschlagen, die Empfehlung zur adjuvanten ICI mit Atezolizumab nach operativer kompletter Resektion	neue Empfehlungen aufgenommen und abgestimmt 8.28

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
8.5.5, und 8.5.7			<p>und platinhaltiger Chemotherapie zu ergänzen. Die Zulassung erfolgte im Juli 2022. Die Daten für die Zulassungspopulation finden sich in der Fachinformation und dem European Public Assessment Report.</p> <p>Entsprechende Änderungen sollten auch in den Therapiealgorithmen für die Stadien I/II (8.3.6) und für das Stadium III (8.5.7) vorgenommen werden.</p>	<p>Patienten im Stadium II mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.</p> <p>8.46</p> <p>Patienten im Stadium IIIA mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.</p>
6.6.10	Empfehlung 6.6.10: Eine Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 soll anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes nach Tumorresektion auch bei NSCLC in frühen Tumorstadien (IB – IIIA) vorgenommen werden.	Empfehlung 6.6.10: Eine Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 und ALK-Fusion soll anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes nach Tumorresektion auch bei NSCLC in frühen Tumorstadien sofern therapeutisch relevant (IB – IIIA) vorgenommen werden.	Analog zu der Empfehlung zur Testung auf EGFR entsprechend der Zulassung von Osimertinib (ADAURA) in den frühen Stadien sollte entsprechend der Zulassung von Atezolizumab (IMpower010) PD-L1, ALK und EGFR Testung empfohlen werden. Außerdem erscheint es sinnvoll auch entsprechend der Zulassung von Durvalumab (PACIFIC) im Stadium III	Empfehlung ergänzt und neu abgestimmt In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
		<p>Eine Testung der PD-L1 Expression sollte für alle Erstdiagnosen eines NSCLC vorgenommen werden.</p>	<p>auf PD-L1 zu testen. Entsprechende Änderungen sollten auch in den Therapiealgorithmen für die Stadien I/II (8.3.6) und für das Stadium III (8.5.7) vorgenommen werden.</p>	<p>PD-L1-Expression durchgeführt werden.*</p> <p>Soweit nur zytologische Präparate mit Tumorzellen zur Verfügung stehen, soll bei entsprechenden Patienten eine Aufarbeitung in Zellblocktechnik mit nachfolgender immunzytochemischer Untersuchung auf PD-L1-Expression (TPS, s.u.) erfolgen.</p> <p>Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (Tumour Proportion Score, TPS) und als Prozentsatz positiver Immunzellen (Immun Cell Score, IC-Score) anzugeben. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden.</p> <p>Eine entsprechende Untersuchung (TPS) soll auch bei Patienten im Stadium III bei geplanter definitiver Strahlentherapie erfolgen.</p>

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				<p><u>Auch bei Patienten in frühen Stadien nicht kleinzelliger Lungenkarzinome nach vollständiger Resektion soll eine entsprechende Untersuchung (TPS) vorgenommen werden. Nach Bestimmung eines therapeutisch relevanten TPS-Wertes soll bei diesen Tumoren eine Testung auf EGFR-Mutationen (Exone 18-21) und ALK-Fusionen durchgeführt werden.</u></p> <p><u>*Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV)</u></p>
8.5.2 bis 8.5.5.			Es bleibt unklar, weshalb sich die Empfehlungen in den Stadien IIIA3 (Kapitel 8.5.3) deutlich von den Empfehlungen im Stadium IIIA4/IIIB (Kapitel 8.5.5.) unterscheiden. Da bei Tumoren mit N2 Deskriptor in der Leitlinie ein multimodales Konzept empfohlen wird, sollten bei den entsprechenden Empfehlungen unter	Da eine Zulassung für die präoperative Chemoimmuntherapie noch nicht ausgesprochen wurde ist bereits eine Nennung und Beschreibung der randomisierten Studie aufgeführt, auf eine klare Empfehlung muss aber im nächsten

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			8.5.2 bis 8.5.5 eine ausgewogene Nennung aller Optionen (primäre Operation, Neoadjuvantes Konzept, Radiochemotherapie) erfolgen. Des Weiteren sollten entsprechende Verweise zum Vorgehen in Bezug auf diese Therapiekonzepte eingefügt werden, um Dopplungen zu vermeiden.	<p>Jahr in der Living Guideline verwiesen werden.</p> <p>Bei Patienten mit primär nachgewiesenem N2-Befall ist die primäre Operation zwar möglich aber nicht als Standard und prinzipiell gleichwertig neben Radiochemotherapie gefolgt von Durvalumab und Induktion gefolgt von Operation zu nennen. Natürlich kann in Einzelfällen so eine Entscheidung im präoperativen Tumorboard bei komplikationsloser Resektabilität entschieden werden und ist damit nicht ausgeschlossen.</p>
8.3.4, S. 178	<p>Empfehlung 8.26</p> <p>Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.</p>	<p>Empfehlung 8.26</p> <p>Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen. Sie kann bei verzögertem Genesungsprozess auch bis zu 4 Monate nach Abschluss der Operation begonnen werden.</p>	<p>1) Es fehlt eine Referenz für die beschriebene Aussage.</p> <p>Die Empfehlung zum letzten möglichen Beginn der adjuvanten Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung von weiteren Daten diskutiert werden. In einer Analyse von 12473 Patienten mit NSCLC aus der <i>National Cancer Database</i> der</p>	<p>Empfehlung belassen, aber Hintergrundtext ändern.</p> <p><u>Antwort:</u></p> <p>Die Referenz für das 60-Tage Fenster leitet sich aus den Einschlusskriterien der großen</p>

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			<p>USA zeigte sich, dass ein späterer Beginn der adjuvanten Chemotherapie nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden war und die Patienten auch von einer späteren Gabe der adjuvanten Chemotherapie profitierten (Salazar MC et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. JAMA Oncol; 3(5):610-9, 2017. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5829).</p> <p>Diese Daten werden auch in den <i>clinical practice guidelines</i> der ESMO angeführt (ESMO clinical practice guidelines, Annals of Oncology, 2021, Vol 28, Suppl 4).</p>	<p>randomisierten Adjuvanz-Studien ab (IALT: 60 Tage (N Engl J Med 2004;350:351-60), ANITA: 42 Tage (Lancet Oncol 2006; 7: 719-27). Die NCDB Daten sind als retrospektive Analyse nicht hinreichend für eine (geänderte) Empfehlung.</p> <p><u>Der Hintergrundtext wird wie folgt ergänzt:</u></p> <p>Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen. Sie kann bei verzögertem Genesungsprozess auch bis zu 4 Monate nach Abschluss der Operation begonnen werden. Die Referenz für das 60-Tage Fenster leitet sich aus den Einschlusskriterien der großen randomisierten Adjuvanz-Studien ab (IALT: 60 Tage (N Engl J Med 2004;350:351-60), ANITA: 42</p>

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				Tage (Lancet Oncol 2006; 7: 719–27). In einer Analyse von 12473 Patienten mit NSCLC aus der National Cancer Database der USA zeigte sich, dass ein späterer Beginn der adjuvanten Chemotherapie nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden war und die Patienten auch von einer späteren Gabe der adjuvanten Chemotherapie profitierten (Salazar MC et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. JAMA Oncol; 3(5):610–9, 2017. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5829).
8.3.6, S. 184	Algorithmus Stadium I/II	Algorithmus Stadium I/II	Folgende Änderungen sollten in der Abbildung vorgenommen werden. 1) Der Hinweis, gekennzeichnet mit *** sollte nicht nach der R0 Resektion sondern ganz oben angegeben werden, da Pancoast Tumore nicht primär operiert werden und es verwirrend ist, wenn dieser Hinweis erst nach "R0-Resektion" gegeben wird.	Änderungen vorgenommen und neu abgestimmt: 1) Der Hinweis auf Pancoast-Tumore wurde komplett gestrichen, da eigener Algorithmus

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			<p>2) Patienten im Stadium I sollten keine adjuvante Chemotherapie erhalten (entsprechend der Empfehlungen 8.25), daher sollten T2a N0 Tumore entsprechend zusammen mit T1N0 Tumoren ausschließlich eine Nachsorge erhalten.</p> <p>Diskutieren kann man die adjuvante Chemotherapie für die Patienten im Stadium IIA (T2bN0). Diese Patientengruppe entspricht den Patienten im Stadium IB >4cm nach UICC7.</p> <p>3) Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie ergibt sich aus dem postoperativen pathologischen Stadium. Da es Unterschiede zwischen dem klinischen und dem pathologischen Stadium gibt, insbesondere durch einen unerwarteten N2 Befall, sollten die Deskriptorenkombinationen pT4N0, pT4N1, pT1-T4N2 ergänzt werden. Auch wenn man bei Patienten im klinischen Stadium IIIA und IIIB-N2 nicht primäre eine Resektion durchführt, so können diese Stadien dennoch postoperativ vorliegen. Hierfür sollte dem Leser entsprechende Empfehlungen gegeben werden.</p>	<p>2) Änderung wurde umgesetzt: Es wird differenziert zwischen pT1 – 2a pN0 und pT2b pN0)</p> <p>3) Änderung wird abgelehnt, im Sinne des Erhalts der Übersichtlichkeit. Die weiteren möglichen pTNM-Konstellationen sind im Algorithmus für das Stadium III abgebildet.</p>

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
8.6.2.3./S. 232	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeprobe eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen sollte Pembrolizumab, Cemiplimab oder Atezolizumab; bei $\geq 10\%$ PD-L1 Expression der tumorinfiltrierenden Lymphozyten Atezolizumab als Erstlinientherapie angeboten werden.	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeprobe eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen soll Atezolizumab, Cemiplimab oder Pembrolizumab ; bei $\geq 10\%$ PD-L1 Expression der tumorinfiltrierenden Lymphozyten Atezolizumab als Erstlinientherapie angeboten werden.	Bei Gleichwertigkeit alphabetische Reihenfolge	<p>Zustimmung – Redaktionelle Änderung der Empfehlung.: Empfehlungsgrad B „sollte“ beibehalten</p> <p>Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeprobe eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Monotherapie mit Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab mit Chemotherapie oder Ni-

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				<p>volumab und I-pilimumab mit Chemotherapie</p> <p>als Erstlinientherapie angeboten werden.</p>
8.76 /S. 241	<p>Patienten, deren Tumor einen PD-L1-Status $\geq 50\%$ (TPS-Score) bzw. TC3 und/oder IC3 score aufweisen, soll eine Monotherapie mit Pembrolizumab, Cemiplimab oder Atezolizumab angeboten werden,</p>	<p>Patienten, deren Tumor einen PD-L1-Status $\geq 50\%$ (TPS-Score) bzw. TC3 Score aufweisen, soll eine Monotherapie mit Atezolizumab, Cemiplimab oder Pembrolizumab angeboten werden, bei $\geq 10\%$ PD-L1 Expression der tumorinfiltrierenden Lymphozyten bzw. IC3 Score soll Atezolizumab als Erstlinientherapie angeboten werden.</p>	<p>Bei Gleichwertigkeit alphabetische Reihenfolge</p> <p>Therapie bei IC3 nur mit Atezolizumab</p>	<p>Formulierung der Empfehlung redaktionell angepasst.</p> <p>Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.
8.82 / S.242	Bei Patienten mit ECOG 2 und einem PD-L1 Status von $\geq 50\%$ bzw. IC3 und/oder TC3 kann eine Therapie mit Pembrolizumab, Cemiplimab oder Atezolizumab Mono angeboten werden.	Bei Patienten im Stadium IV mit nicht-plattenepithelialer Histologie und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen, soll Atezolizumab, Cemiplimab oder Pembrolizumab; bei $\geq 10\%$ PD-L1 Expression der tumorinfiltrierenden Lymphozyten Atezolizumab als Erstlinientherapie angeboten werden.	Nicht-Plattenepitheliale Histologie. Bei Gleichwertigkeit alphabetische Reihenfolge Therapie bei $\geq 10\%$ PD-L1 Expression der tumorinfiltrierenden Lymphozyten nur mit Atezolizumab	Formulierung der Empfehlung redaktionell angepasst. Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen)

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
				als Erstlinientherapie angeboten werden.
8.5.7. / 222f	Abbildung 15 und Abbildung 16 Therapieoptionen für Patienten, die für eine definitive Radiochemotherapie ungeeignet sind: „RT oder alleinige sequentielle CT-RT“	Ergänzung einer Cemiplimab Monotherapie für Patienten im Stadium III, die nicht für eine definitive CT-RT in Frage kommen, als zusätzliche Option neben der reinen Radiotherapie oder der sequentiellen Chemo- und Radiotherapie (s. unten) „RT oder alleinige sequentielle CT-RT Checkpoint-Inhibitor****“ (s. Vorschlag unten)	Für Patienten im Stadium III, die nicht für eine definitive CT-RT geeignet sind, liefert die Zulassungsstudie von Cemiplimab prospektive Daten zur Immuntherapie (PD-L1 \geq 50 %, keine Treiberaberrationen). Basierend auf insgesamt 87 Patienten im Stadium III konnte ein Nutzen der Immuntherapie gezeigt werden (Bondarenko et al., 2021): PFS HR 0,49, 95 % KI 0,27-0,88; $p_{\text{nomi-nell}}=0,02$) OS HR 0,48, 95 % KI 0,20-1,14, $p_{\text{nomi-nell}}=0,09$). Patienten konnten in der Studie während der Cemiplimab-Behandlung eine palliative Radiotherapie erhalten. Die Checkpoint-Inhibitor-Therapie könnte die Behandlungsoptionen für diese Patienten erweitern. Referenzen: Sezer A et al., Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label,	neue Empfehlung aufgenommen, Algorithmus angepasst und neu abgestimmt 8.64 Patienten im Stadium III, die nach Entscheidung im Thorax-Onkologischen Tumorboard, nicht für eine Operation oder Radio-Chemotherapie geeignet sind und eine PD-L1 Expression \geq 50 % aufweisen, kann eine Therapie mit dem PD-1-Antikörper Cemiplimab angeboten werden

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			<p>global, phase 3, randomised, controlled trial; Lancet, 2021; 397(10274):592-604</p> <p>Bonkarenko I et al., Clinical Benefit of First Line Cemiplimab in Patients with Locally Advanced NSCLC: Subgroup Analysis from EMPOWER Lung 1; IASCLC-WCLC 2021; Abstract und Präsentation #FP4.03</p> <p>Fachinformation Libtayo®, Stand Januar 2022</p> <p>Sezer A et al., Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial; Lancet, 2021; 397(10274):592-604; Supplementary Appendix</p>	
8.5.7. / 222f	Abbildung 15 und Abbildung 16, Fußnote zu Cemiplimab „***derzeit ist Cemiplimab Monotherapie bei PD-L1 \geq 50 % zugelassen“	Ergänzung der Fußnote um den Zulassungsstatus klar abzubilden: „***derzeit ist Cemiplimab Monotherapie bei PD-L1 \geq 50 % zugelassen, für Patienten mit lokal fortgeschrittenen NSCLC, die nicht für eine definitive Chemoradiotherapie geeignet sind“	Eindeutige Definition des Anwendungsgebiets von Cemiplimab im Stadium III um einen möglichen Fehleinsatz zu vermeiden. Referenz: Fachinformation Libtayo®, Stand Januar 2022	Algorithmus angepasst und neu abgestimmt

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
Empfehlung 8.23 Seite 183	Im Stadium II kann interdisziplinär diskutiert werden ob eine Cisplatin-basierte Induktionschemotherapie gefolgt von Resektion als alternative Möglichkeit vorgenommen werden kann. Entscheidungskriterien sind Risiken R1/R2, Komorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.	Im Stadium II und in den operablen Stadien IIIA soll interdisziplinär die Option einer systemischen, antineoplastischen Induktionstherapie, gefolgt von Resektion, diskutiert werden. Entscheidungskriterien sind Expression von PD-L1, Risiken R1/R2, Komorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.	Die Argumente für die Induktionschemotherapie sind bereits im Hintergrundtext aufgeführt. Zusätzlich wurden im März 2022 die Ergebnisse von CheckMate 816 zur Wirksamkeit einer präoperativen Immunchemotherapie mit Einsatz einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie + Nivolumab publiziert [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2202170]. Eingeschlossen wurden operable Patient*innen in den Stadien IB-III A. Die Immunchemotherapie führte zur signifikanten Steigerung der Rate kompletter Remissionen und zur signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens. Auch wenn – entsprechend den Regularien dieses Leitlinienprogramms - eine erneute Evidenzrecherche und -bewertung zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich ist, halten wir eine Anpassung der Empfehlung mit Erläuterung im Hintergrundtext für unerlässlich.	Empfehlung 8.23 geändert und neu abgestimmt Im Stadium II sollte interdisziplinär diskutiert werden, ob eine systemische, antineoplastische Induktionstherapie, gefolgt von Resektion, als alternative Therapieoption durchgeführt wird. Entscheidungskriterien sind Expression von PD-L1, Risiken R1/R2-Resektion, Komorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.
8.6.7.1. Seite 287	„NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen	„NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-In-	Der Wortlaut der vorgeschlagenen Änderung (Nennung von Alectinib, Brigatinib und Lorlatinib als bevorzugte Substanzen) lässt sich wie folgt begründen:	Empfehlung 8.109 geändert und neu abgestimmt „NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
	ALK-Inhibitor (Alectinib oder Brigatinib oder andere) angeboten werden.“	hibitor (Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib oder andere) angeboten werden.“	<p>Der aktuelle Entwurfstext besagt, dass in der Erstlinie eine zugelassene und ZNS-wirksame Substanz gegeben werden soll, beides trifft auf Lorlatinib zu:</p> <p>Lorlatinib ist aktuell als Monotherapie zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphokinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. (Quelle: Fachinformation Lorlatinib, Stand April 2022). Die Zulassung erfolgte im Januar 2022 (Quelle: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/european-commission-approves-lorviquar-lorlatinib-first, Datum des letzten Aufrufs: 09.06.2022)</p> <p>Die ZNS-Wirksamkeit von Lorlatinib in der Erstlinienbehandlung konnte in der CROWN Studie belegt werden. Bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen lag die intrakranielle Ansprechrate im Lorlatinib-Arm bei 82% (95% KI: 57%-</p>	mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (bevorzugt Alectinib, Brigatinib oder Lorlatinib) angeboten werden.“

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			<p>96%), im Crizotinib-Arm bei 23% (95% KI: 5%-54%). Eine Komplettremission zeigte sich unter Lorlatinib bei 71% der Patienten, unter Crizotinib lag die Rate der Komplettremissionen bei 8%. Die Hazard Ratio für die Zeit bis zur intrakraniellen Progression von Lorlatinib im Vergleich zu Crizotinib lag bei 0,07 (95% KI: 0,03-0,17)</p> <p>(Quelle: Shaw et al. N Engl J Med 2020;383:2018-29. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187). Bei einem Update der CROWN Studie nach einem medianen Follow-up von 36,7 Monaten blieben diese Zahlen annähernd unverändert (Quelle: Kongresspräsentation Solomon et al. AACR 2022 Abstract CT223, Vollpublikation ausstehend.)</p> <p>Auch systemisch hat Lorlatinib einen Vorteil gegenüber der früheren Standardtherapie Crizotinib gezeigt, in der CROWN Studie lag die PFS-Hazard Ratio bei 0,28 (95% KI: 0,19-0,41; p<0.001). Bzgl. der Sicherheit zeigte sich in der CROWN Studie eine toxizitätsbedingte Abbruchrate von 7% im Vergleich zu 9%</p>	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			<p>unter Crizotinib (Quelle: Shaw et al. N Engl J Med 2020;383:2018-29. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187). Auch diese Werte blieben nach 3 Jahren medianem Follow-up annähernd konstant (Quelle: Solomon et al. AACR 2022 Abstract CT223)</p> <p>Nachdem Lorlatinib, wie Alectinib und Brigatinib, gegenüber Crizotinib deutliche Vorteile bei der Wirksamkeit zeigen konnte (bei guter Verträglichkeit) sind diese drei Optionen in der Erstlinie als bevorzugt anzusehen. Auch in aktuellen amerikanischen Leitlinien sind diese drei Substanzen als bevorzugt („preferred“) genannt. (Quelle: NCCN Guidelines NSCLC, März 2022)</p>	
8.6.16. Seite 321	„2nd Generations-ALK Inhibitor bevorzugt (Alectinib oder Brigatinib) oder Crizotinib oder Ceritinib“	2nd oder 3rd Generations-ALK Inhibitor bevorzugt (Alectinib oder Brigatinib oder Lorlatinib) oder Crizotinib oder Ceritinib	Auf Seite 321 unten findet sich bereits der Hinweis, dass die Indikationserweiterung von Lorlatinib für den Einsatz bei Patienten mit ALK+ NSCLC ohne vorherige TKI-Therapie im Rahmen der Konsultationsphase erfreulicherweise noch berücksichtigt werden kann. Somit wäre die hier vorgeschlagene Änderung ggf. ohnehin erfolgt.	Algorithmus geändert und neu abgestimmt

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			<p>Es handelt sich um die grafische Darstellung der Empfehlung in Abschnitt 8.6.7.1., zu der oben ein entsprechender Änderungsvorschlag gemacht wurde. Die Begründung für die Nennung von Lorlatinib als eine der bevorzugten Therapien ist, neben der nun vorliegenden Zulassung, die überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Crizotinib, inkl. einer überlegenen ZNS-Wirksamkeit, bei guter Verträglichkeit (s. oben für genaue Daten und Literaturangaben).</p> <p>Der Hinweis zur „3rd Generation“ ist in dieser Darstellung zu ergänzen, da es sich bei Lorlatinib um einen ALK-Inhibitor der 3. Generation handelt (Quelle: Shaw et al. N Engl J Med 2020;383:2018-29. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187)</p>	
8.4. S. 158	Evidenzbasierte Empfehlung	Die palliative Versorgung sollte durch palliativmedizinische qualifizierte Fachkräfte in allen palliativmedizinisch relevanten Dimensionen (physische, <u>pflegerische</u> , psy-	Zur Patientenberatung sollte regelhaft die Onkologische Fachpflege oder APN hinzugezogen werden. Diese sind eine niederschwellige Anlaufstelle für Patienten, die die Patienten durch die verschiedenen Therapieschritte begleiten kann	Prüfen und Aufnahme des Themas in der nächsten Aktualisierung im Zuge der geplanten Living Guideline

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
		chische, soziale und spirituelle Bedürfnisse) erfolgen und dokumentiert werden.	<p>und offene Fragen mit den Patienten besprechen kann. Patienten können ihre individuellen Ängste benennen. Nebenwirkungen der Therapie können besprochen werden, sowie deren pflegerische Einflussnahme/Maßnahmen.</p> <p>Quellen:</p> <p>Artikel ‚APN in zertifizierten Organkrebszentren in Deutschland‘, ONKOLOGISCHE PFLEGE1, März 2019, S. 49ff, Maria Gerz</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Erhebungsbögen, Abschnitt 1.8</p> <p>NKP Handlungsfeld 4: Stärkung der Patientenorientierung im stationären Setting.</p> <p>Artikel ‚Patientenorientierung in der onkologischen Fachpflege‘, ONKOLOGISCHE PFLEGE3, September 2020, S. 35ff, Franziska Stoll</p> <p>Basch et al. Überlebensvorteil durch Symptommanagement und Beratung – STAR Studie (siehe Anhang)</p> <p>Prof. Patrick Jahn, Dissertation: Der Einfluss auf das Schmerzmanagement (SCION PAIN) (siehe Anhang)</p>	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
8.63 S. 224	Konsensbasierte Empfehlung	Neben der medizinischen Behandlung sollten die Möglichkeiten zur Rehabilitation, <u>spezialpflegerischen Unterstützung</u> , psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen und der frühen palliativen Therapie angesprochen werden.	<p>Zur Patientenberatung sollte regelhaft die Onkologische Fachpflege oder APN hinzugezogen werden. Diese sind eine niederschwellige Anlaufstelle für Patienten, die die Patienten durch die verschiedenen Therapieschritte begleiten kann und offene Fragen mit den Patienten besprechen kann. Patienten können ihre individuellen Ängste benennen. Nebenwirkungen der Therapie können besprochen werden, sowie deren pflegerische Einflussnahme/Maßnahmen.</p> <p>Quellen:</p> <p>Artikel ‚APN in zertifizierten Organkrebszentren in Deutschland‘, ONKOLOGISCHE PFLEGE1, März 2019, S. 49ff, Maria Gerz</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Erhebungsbögen, Abschnitt 1.8</p> <p>NKP Handlungsfeld 4: Stärkung der Patientenorientierung im stationären Setting.</p> <p>Artikel ‚Patientenorientierung in der onkologischen Fachpflege‘, ONKOLOGISCHE PFLEGE3, September 2020, S. 35ff, Franziska Stoll</p>	Prüfen und Aufnahme des Themas in der nächsten Aktualisierung im Zuge der geplanten Living Guideline

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			Basch et al. Überlebensvorteil durch Symptommanagement und Beratung – STAR Studie (siehe Anhang) Prof. Patrick Jahn, Dissertation: Der Einfluss auf das Schmerzmanagement (SCION PAIN) (siehe Anhang)	

7.2. Kommentare zu Empfehlungen/Statements

Tabelle 5: Kommentare zu Hintergrundtexten

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
Seite 177	Zitat aus der Leitlinie: Aktuelle Studien untersuchen den neoadjuvanten Einsatz von Checkpointinhibitoren. Ergebnisse stehen noch aus. Es ist zu erwarten, dass sich bei positiven Ergebnissen auch der gegenwärtige Stellenwert einer neoadjuvanten Therapie ändern wird.	Diese Studienergebnisse liegen nun vor und sollten berücksichtigt werden. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylor GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jarkowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022 May 26;386(21):1973-1985. doi: 10.1056/NEJMoa2202170. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35403841.		Änderungen vorgenommen: Die Checkmate 816 Studie ist im Hintergrundtext jetzt ergänzt worden
8.3.3. Seite 177	Aktuelle Studien untersuchen den neoadjuvanten Einsatz von Checkpointinhibitoren. Ergebnisse stehen noch aus. Es ist zu erwarten, dass sich bei positiven	Aktuelle Studien untersuchen den neoadjuvanten Einsatz von Checkpointinhibitoren. <u>In einer randomisierten Phase III-Studie wurde durch die neoadjuvante Therapie für ope-</u>	Ergebnisse aus der Phase III-Studie CheckMate 816 liegen seit 2022 (AACR 2022) vollständig vor. In dieser Studie wurde die neoadjuvante Therapie mit einer Kombination aus Nivolumab und Pt-	Änderungen vorgenommen: Die Checkmate 816 Studie ist im Hintergrundtext jetzt ergänzt worden

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
	Ergebnissen auch der gegenwärtige Stellenwert einer neoadjuvanten Therapie ändern wird.	<u>nable Tumoren > 4 cm bzw. N+ Tumoren mit drei Zyklen Nivolumab plus Chemotherapie die signifikante Verlängerung des medianen EFS (Event Free Survival) auf 31,6 Monate (HR 0,63) sowie eine signifikante Erhöhung der pCR-Rate auf 24% (odds ratio 13,94) beobachtet. Es wird vermutet, dass sich darauf basierend der gegenwärtige Stellenwert einer neoadjuvanten Therapie ändern wird.</u>	basierter CTx gegen eine CTx als Vergleich geprüft. Beide primäre Endpunkte der Studie (EFS und pCR) wurden getroffen. Quelle: Forde et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer New Engl J Med 2022	
8.3.3. Seite 177	Präoperative Chemotherapie (Überschrift)	Präoperative Systemtherapie	Inzwischen sind auch weitere Daten verfügbar.	Änderungen vorgenommen: Präoperative und postoperative Systemtherapie
8.5.2. Seite 197	Bisher nicht erwähnt	<u>In einer randomisierten Phase III-Studie wurde durch die neoadjuvante Therapie für operable Tumoren > 4 cm bzw. N+ Tumoren mit drei Zyklen Nivolumab plus Chemotherapie die signifikante Verlängerung des medianen EFS (Event Free Survival) auf 31,6 Monate (HR 0,63) sowie eine signifikante Erhöhung der pCR-Rate auf 24% (odds ratio 13,94) beobachtet.</u>	Ergebnisse aus der Phase III-Studie CheckMate 816 liegen seit 2022 (AACR 2022) vollständig vor. In dieser Studie wurde die neoadjuvante Therapie mit einer Kombination aus Nivolumab und Pt-basierter CTx gegen eine CTx als Vergleich geprüft. Beide primäre Endpunkte der Studie (EFS und pCR) wurden getroffen. Quelle: Forde et al. Neoadjuvant Nivolumab plus	Änderungen vorgenommen: Die Checkmate 816 Studie ist im Hintergrundtext jetzt ergänzt worden

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			Chemotherapy in Resectable Lung Cancer New Engl J Med 2022	
8.5.3. Seite 204	Bisher nicht erwähnt	<u>In einer randomisierten Phase III-Studie wurde durch die neoadjuvante Therapie für operable Tumoren > 4 cm bzw. N+ Tumoren mit drei Zyklen Nivolumab plus Chemotherapie die signifikante Verlängerung des medianen EFS (Event Free Survival) auf 31,6 Monate (HR 0,63) sowie eine signifikante Erhöhung der pCR-Rate auf 24% (odds ratio 13,94) beobachtet.</u>	Ergebnisse aus der Phase III-Studie CheckMate 816 liegen seit 2022 (AACR 2022) vollständig vor. In dieser Studie wurde die neoadjuvante Therapie mit einer Kombination aus Nivolumab und Pt-basierter CTx gegen eine CTx als Vergleich geprüft. Beide primäre Endpunkte der Studie (EFS und pCR) wurden getroffen. Quelle: Forde et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer New Engl J Med 2022	Änderungen vorgenommen: Die Checkmate 816 Studie ist im Hintergrundtext jetzt ergänzt worden
8.5.4. Seite 210	Bisher nicht erwähnt	<u>In einer randomisierten Phase III-Studie wurde durch die neoadjuvante Therapie für operable Tumoren > 4 cm bzw. N+ Tumoren mit drei Zyklen Nivolumab plus Chemotherapie die signifikante Verlängerung des medianen EFS (Event Free Survival) auf 31,6 Monate (HR</u>	Ergebnisse aus der Phase III-Studie CheckMate 816 liegen seit 2022 (AACR 2022) vollständig vor. In dieser Studie wurde die neoadjuvante Therapie mit einer Kombination aus Nivolumab und Pt-basierter CTx gegen eine CTx als Vergleich geprüft. Beide primäre Endpunkte der Studie (EFS und pCR) wurden getroffen.	Änderungen vorgenommen: Die Checkmate 816 Studie ist im Hintergrundtext jetzt ergänzt worden

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
		<u>0,63) sowie eine signifikante Erhöhung der pCR-Rate auf 24% (odds ratio 13,94) beobachtet.</u>	Quelle: Forde et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer New Engl J Med 2022	
8.6.2.1./22 9	In einer Phase-III-Studie (CheckMate 026; [942]) wurden 541 Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC randomisiert	Abschnitt der CheckMate 026 durch Abschnitt mit CheckMate 9LA ersetzen.	Die Empfehlung Nivo + Ipi + Chemo für dieses Kapitel basiert auf der CheckMate 9LA und nicht auf der CheckMate 026. Paz-Ares, L, Ciuleanu, TE, Cobo, M, Schenker, M, Zurawski, B, Menezes, J, et.al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial., 2021. 22 (2)(2): p. 198-211., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476593	Änderung vorgenommen: CM 9LA eingefügt.
8.6.2.2./23 1	Bei diesem, gesamten Patientenkollektiv findet sich eine	Bei diesem, gesamten Patientenkollektiv findet sich eine Verbesserung	In der CheckMate 9LA wurden die Patienten je nach Histologie mit Paclitaxel	Änderungen vorgenommen

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
	Verbesserung des Gesamtüberlebens von 15,6 Monaten versus 10,9 Monaten (HR 0,66) eine Verbesserung gegenüber der Standardchemotherapie von Platin/(nab) Paclitaxel.	des Gesamtüberlebens von 15,6 Monaten versus 10,9 Monaten (HR 0,66) eine Verbesserung gegenüber der Standardchemotherapie von Platin/ (nab) Paclitaxel oder Pemetrexed	oder Pemetrexed jeweils plus Platin behandelt. Im Text bezieht man sich auf die Gesamtpopulation und nicht nur auf Plattenepithelkarzinompatienten, sodass beide Optionen aufgeführt werden sollten. Im Rahmen der Studie durfte nab-Paclitaxel nicht gegeben werden (, kann aber nach Zulassung verabreicht werden). Paz-Ares, L, Ciuleanu, TE, Cobo, M, Schenker, M, Zurawski, B, Menezes, J, et.al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial., 2021. 22 (2)(2): p. 198-211., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476593	
8.6.2.2./23 1	... einer Expression von 1 - 49 % sind die Ansprechraten sowohl für das Triple-Regime (Keynote 407) als auch für das Quadruple-Regime (Checkmate9LA) niedriger anzusetzen als für die Gruppe der > 50 % PD-L1-	... einer Expression von 1 - 49 % sind die Ansprechraten sowohl für das Triple-Regime (Keynote 407) als auch für das Quadruple-Regime (Checkmate9LA) niedriger anzusetzen als für die Gruppe der > 50 % PD-L1-exprimierenden Plattenepithelkarzinom patienten.	In der CheckMate wurde beide Histologien eingeschlossen und es gibt keine Aussage zur ORR nach PD-L1 und Histologie in der angegebenen Literatur, sodass Spezifizierung gestrichen werden sollte. Paz-Ares, L, Ciuleanu, TE, Cobo, M, Schenker, M, Zurawski, B, Menezes, J,	Änderungen vorgenommen

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
	exprimierenden Plattenepithelkarzinompatienten.		et.al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial., 2021 . 22 (2)(2): p. 198-211., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476593	
8.6.2.2./231	... bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) siehe das folgende Kapitel.	... bei Patienten mit schlechteren Allgemeinzustand (ECOG 2) siehe das folgende Kapitel.	Im nachfolgenden Kapitel werden Therapieoptionen bei Patienten mit ECOG 2 aufgezeigt nicht ECOG 1-2.	Verweis gestrichen. Ist überflüssig.
8.6.3./239	Immun-Checkpoints, die vor allem durch die Interaktion zwischen den Zell Oberflächenproteinen CTLA-4 und PD-1 sowie dessen Liganden PD-L1 repräsentiert werden, hemmen die T-Zell Funktion.	Immun-Checkpoints, die vor allem durch die Interaktion zwischen den durch die Zell Oberflächenproteinen CTLA-4 und PD-1 sowie dessen Liganden PD-L1 repräsentiert werden, hemmen die T-Zell Funktion.	CTLA-4 und PD-1/PD-L1 interagieren nicht miteinander. Pardoll DM. <i>Nat Rev Cancer</i> 2012;12:252-264. Wei SC, et al. <i>Cancer Discov</i> 2018;8:1069-1086. Wei SC, et al. <i>Immunity</i> 2019;50:1084-1098	Änderung vorgenommen
8.82/245	Verglichen wurde diese Immun-Immun-Therapie mit Nivolumab Monotherapie (in der ≥ 1 PDL-1 exprimierenden Kohorte) sowie mit Nivolumab+Chemotherapie in der Kohorte ohne PDL-1	Verglichen wurde diese Immun-Immun-Therapie mit Chemotherapie . In der $\geq 1\%$ PDL-1 exprimierenden Kohorte gab es einen weiteren Arm mit Nivolumab Monotherapie. In	Primär wurde gegen Chemotherapie verglichen. Hellmann, MD, Paz-Ares, L, Bernabe Caro, R, Zurawski, B, Kim, SW, Carcereny Costa, E, et.al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell	Hintergrundtext überarbeitet

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
	Expression. In beiden Kohorten war außerdem ein dritter Arm mit einer abschließlichen Chemotherapie vorhanden.	der <1% PDL-1 Kohorte war ein weiterer Arm mit Nivolumab+Chemotherapie vorhanden.	Lung Cancer., 2019. 381 (21)(21): p. 2020-2031., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562796	
8.82/245	Das mediane PFS betrug 5,6 Monate im Chemotherapie+ Nivolumab-Arm und 4,7 Monate im Chemotherapie-Arm (HR 0,74; 95%KI 0.58-0,94).	Das mediane PFS betrug 5,6 Monate im Chemotherapie+ Nivolumab-Arm und 4,7 Monate im Chemotherapie-Arm (HR 0,73; 95%KI 0.56-0,93).	Hellmann, MD, Paz-Ares, L, Bernabe Caro, R, Zurawski, B, Kim, SW, Carcereny Costa, E, et.al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer., 2019. 381 (21)(21): p. 2020-2031., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562796	Hintergrundtext überarbeitet
8.82/245	Zudem zeigte sich eine Signifikanz für das PFS von Tumoren mit einer TMB ≥ 10 mut/MB (HR 0,56; 95%KI 0.35-0.91). In Tumoren mit einer niedrigeren TMB <10 mut/MB verliefen die Kaplan-Meier-Kurven des PFS nahezu identisch mit einer HR von 0,87 (95 KI 0,57-1,33). Das längste PFS wies mit 7,7 Monaten die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab (bei Vorliegen einer TMB ≥ 10 mut/MB) auf (HR 0,48; 95	Zudem zeigte sich für Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie eine Signifikanz für das PFS von Tumoren mit einer TMB ≥ 10 mut/MB (0.58 (97.5% CI, 0.41-0.81)). In Tumoren mit einer niedrigeren TMB <10 mut/MB verliefen die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS für Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie des PFS nahezu identisch mit einer HR von 1,07 (95 KI 0,84-1,35). Das längste mediane PFS lag bei 7,2 Monaten für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab (bei Vorliegen einer TMB ≥ 10 mut/MB) auf (HR 0,48; 95-KI 0.27-	Signifikanz bezieht sich auf Nivo+Ipi vs. Chemotherapie. Dopplungen wurden gestrichen. Es wäre passender, wenn die Aussage zum OS in den nächsten Abschnitt integriert wird. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. N Engl J Med 2018; 378: 2093-104. (Quelle noch nicht hinterlegt)	Hintergrundtext überarbeitet

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
	KI 0.27-0.85). Dagegen zeigte sich bei einer TMB Rate < 10 mut/MB kein PFS Vorteil für die Immun-Immun-Kombination. Das PFS betrug 3,1 Monate versus 4,7 Monate unter Chemotherapie (HR 1.17; 95%KI 0.76-1,81). Das Gesamtüberleben der Nivo-Ipi Kohorte mit einer PD-L1 Expression <1% lag bei 17.2 Monaten versus 12.2 Monaten für die Chemo-Kohorte (HR 0.62; 95%CI 0.48-0.78).	0.85). Dagegen zeigte sich bei einer TMB Rate < 10 mut/MB kein PFS Vorteil für die Immun-Immun-Kombination. Das PFS betrug 3,1 Monate versus 4,7 Monate unter Chemotherapie (HR 1.17; 95%KI 0.76-1,81). Das Gesamtüberleben der Nivo-Ipi Kohorte mit einer PD-L1 Expression <1% lag bei 17.2 Monaten versus 12.2 Monaten für die Chemo-Kohorte (HR 0.62; 95%CI 0.48-0.78).		
8.82/249	In der Nivolumab Studie war ein Maximum von 2 Jahren Behandlungsdauer festgelegt, in der Pembrolizumab Studie konnte bis zum Progress behandelt werden. Beide Studien zeigten ein 5-Jahres Überleben von 15 %	Welche Studie ist hier bezüglich Nivolumab gemeint?		Satz gestrichen. Herkunft der Daten nicht nachvollziehbar.
8.6.3/256	Verweis auf CM 163 und RWD Studie mit Nivolumab	Referenzen ergänzen		Verweis auf CheckMate 153 korrigiert, Referenzen ergänzt

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
8.6.12 Seite 304	Zwei spezifische MET-Inhibitoren, Capmatinib und Tepotinib, sind in den USA und weiteren Ländern, allerdings noch nicht in der EU, für die Erstlinien- und Rezidivbehandlung des fortgeschrittenen METex14 NSCLC zugelassen.	Zwei spezifische MET-Inhibitoren, Capmatinib und Tepotinib, sind in den USA und weiteren Ländern für die Erstlinien- und Rezidivbehandlung des fortgeschrittenen METex14 NSCLC zugelassen. Tepotinib ist seit dem 16.02.22 auch in der EU für die Behandlung des fortgeschrittenen METex14 NSCLC nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie zugelassen.	Zulassung von Tepotinib in der EU Tepotinib ist seit dem 16.02.22 auch in der EU für die Behandlung des METex14 NSCLC zugelassen (siehe: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepmetko). In den Ausführungen zum Zulassungsstatus von Erstlinien- und Rezidivbehandlung des fortgeschrittenen METex14 NSCLC sollte die Zulassung von Tepotinib durch die EMA aufgenommen werden.	Zulassungsstatus Tepotinib und Capmatinib aktualisiert
8.6.12 Seite 304	In der GEOMETRY mono-1 Phase II Studie wurden in 69 vorbehandelten METex14 Patienten mit Capmatinib eine ORR von 41% (95% CI 29-53) beobachtet, die mediane Ansprechdauer (mDOR) betrug 9.7 Mon. (95% CI 5.6 – 13). In 28 Behandlungs-naiven Patienten war die ORR 68% (95% CI 48-84), die mDOR 12.6 Mon. (95% CI 5.6 – n.e.). Das	In der GEOMETRY mono-1 Phase II Studie.... In die VISION-Studie (Phase II) zu Tepotinib wurden Behandlungs-naive sowie vorbehandelte Patienten mit METex14 NSCLC eingeschlossen, der Nachweis der METex14-Mutation erfolgte entweder durch Gewebebiopsie oder durch Flüssigbiopsie (<i>Liquid Biopsy</i>) [1]. Für 275 Patienten, die teils Behandlungs-naiv (137) und teils vorbehandelt	Aktualisierung der Daten zur VISION-Studie Die in der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie Lungenkrebs dargestellten Daten zur VISION-Studie (ORR und mDOR) sind Daten eines älteren Datenschnittes der VISION-Studie aus dem Januar 2020 [3]. Mittlerweile gibt es aktuellere Daten eines Datenschnittes aus dem Februar 2021, welche im European Public Assessment Report (EPAR) der EMA [1] und der Fachinformation von Tepotinib (Tepmetko®) [4] dargestellt sind und z.B. auch auf der DGHO-Tagung 2021 [5] präsentiert wurden. Somit sollten diese Daten zu Tepotinib auch in die S3-Leitlinie Lungenkrebs aufgenommen werden.	Daten zur VISION-Studie aktualisiert

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
	<p>PFS war in den vorbehandelten Patienten 5.42 Mon. und in der Erstlinie 9.7 Mon. Von 13 Patienten mit ZNS-Metastasen sprachen 7 (54%) gut an. Die Behandlung war relativ gut verträglich, die häufigsten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme in 42% der Patienten (7% Grad 3,4) und Übelkeit in 45% der Patienten, zumeist Grad 1,2. [1169]. In 11% der Patienten musste die Therapie wg. Nebenwirkungen dauerhaft abgebrochen werden.</p> <p>In der VISION Phase II Studie wurde für Tepotinib in 99 Patienten, zum größten Teil vorbehandelt, eine ORR von 46% (95% CI 36-57) mit einer medianen Ansprechdauer von 11.1 Mon. (95% CI 7.2 - n.e.) berichtet. Das Toxizitätsprofil war dem für Capmatinib vergleichbar [1168].</p>	<p>(138) waren, zeigte sich unter Tepotinib-Therapie eine Gesamt-ORR von 49.1 % (95% CI 43 - 55.2), die mediane Ansprechdauer (mDOR) betrug 13.8 Mon. (95% CI 9.9 - 19.4). In 137 Behandlungs-naiven Patienten war die ORR 54% (95% CI 45.3 - 62.6), die mDOR 32.7 Mon. (95% CI 9.0 - n.e). In vorbehandelten Patienten war die ORR 44.2% (95% CI 35.8 - 52.9), die mDOR 11.1 Mon. (95% CI 8.4 - 18.5) [1].</p> <p>Das mediane PFS (gesamt) betrug 10.8 Mon. (95% CI 8.5 - 12.4), in der Erstlinie 10.4 Mon. (95% CI 8.4 - 15.3) und bei den vorbehandelten Patienten 11.0 Mon. (95% CI 8.2 - 12.4) [1]. Von 15 Patienten mit ZNS-Metastasen (evaluiert mittels RANO-BM-Kriterien) erreichten 13 Patienten (87%) eine intrakranielle Krankheitskontrolle [2]. Von 7 Patienten mit messbaren Zielläsionen zeigten 5 Patienten (71%) ein Ansprechen, bei 3 Patienten verschwanden die Zielläsionen vollständig [2].</p>	<p>Zudem werden für Capmatinib sehr viel mehr detaillierte Daten in der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie dargestellt als zu Tepotinib. Somit soll der Abschnitt zu den Daten der VISION-Studie zu Tepotinib ähnlich dem Abschnitt zu der GEOMETRY-mono-1-Studie zu Capmatinib ausgebaut werden, z.B. mit Daten zum PFS sowie zu Nebenwirkungen. Außerdem sollten ORR, mDOR und PFS differenziert zwischen Behandlungs-naiven und vorbehandelten Patienten dargestellt werden, wie auch für Capmatinib geschehen. Auch für Tepotinib existieren zudem Daten zum Ansprechen bei ZNS-Metastasen [2], die hier dargestellt werden sollten.</p> <p><i>Daten zur VISION-Studie für die Aktualisierung der Leitlinie:</i></p> <p>Die hier im vorgeschlagenen Text verwendeten Daten sind hauptsächlich dem EPAR zu Tepotinib [1] entnommen, die Daten zu ZNS-Metastasen aus Le et al [2].</p> <p><i>Wirksamkeit:</i></p> <p>Siehe EPAR [1], Table 20 (Seite 89), Kohorten A + C (n=275).</p> <p>ORR (Gesamt): 49.1 % (95% CI 43 - 55.2)</p> <p>ORR (1L): 54% (95% CI 45.3 - 62.6)</p> <p>ORR (2L+): 44.2% (95% CI 35.8 - 52.9)</p>	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
		<p>Die Behandlung war relativ gut verträglich, die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme in 60.1% der Patienten (10.0% Grad 3,4) sowie Übelkeit (22.7% der Patienten) und Durchfall (21.3% der Patienten), beides zumeist Grad 1,2. In 14.2% der Patienten musste die Therapie wg. Nebenwirkungen dauerhaft abgebrochen werden [1].</p>	<p>mDOR (Gesamt): 13.8 Mon. (95% CI 9.9 – 19.4) mDOR (1L): 32.7 Mon. (95% CI 9.0 – n.e) mDOR (2L+): 11.1 Mon. (95% CI 8.4 – 18.5) mPFS (Gesamt): 10.8 Mon. (95% CI 8.5 – 12.4) mPFS (1L): 10.4 Mon. (95% CI 8.4 – 15.3) mPFS (2L+): 11.0 Mon. (95% CI 8.2 – 12.4)</p> <p><i>Nebenwirkungen:</i></p> <p>Siehe EPAR [1], Table 36 (Seite 113), Spalte 3 (Related TEAEs ≥ 5%). Die drei häufigsten Nebenwirkungen sind:</p> <p>Periphere Ödeme: 60.1% (10.0% Grad ≥ 3) Übelkeit: 22.7% (0.3% Grad ≥ 3) Durchfall: 21.3% (0.3% Grad ≥ 3)</p> <p><i>ZNS-Metastasen:</i></p> <p>Siehe Le et al. [2], Seite 1122, Zitat:</p> <p>„A total of 15 patients had brain lesions that were considered eligible by independent reviewers for intracranial response assessment, according to RANO-BM criteria. Of these, 12 received prior radiotherapy with a median time between radiotherapy and tepotinib of 6.4 weeks (range 2.6–44). Intracranial disease control was achieved in 13 patients. Seven patients had measurable brain lesions that</p>	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			<p>were evaluable for response; all had received prior radiotherapy. Intracranial best objective responses (BOR) were partial response (PR; n = 5, including 3 with complete disappearance of target lesions), stable disease (SD; n = 1), and PD (n = 1).</p> <p>Erwähnung der Flüssigbiopsie (Liquid Biopsy)</p> <p>Außerdem schlagen wir vor zu erwähnen, dass sowohl Patienten mit METex14-Mutation nachgewiesen durch Gewebebiopsie als auch Patienten mit METex14-Mutation nachgewiesen durch Flüssigbiopsie (<i>Liquid Biopsy</i>) in die VISION-Studie eingeschlossen wurden, da dies bei der Testung einzelner Patienten in der klinischen Anwendung relevant werden kann.</p> <p>[1] European public assessment report tepmetko (EMA/36625/2022), European Medicines Agency, 16.12.21. (Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepmetko-epar-public-assessment-report_en.pdf)</p> <p>[2] Le et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. Clin Cancer Res. 2022 Mar 15;28(6):1117-1126. doi: 10.1158/1078-</p>	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			<p>0432.CCR-21-2733. (Abrufbar unter: (Abrufbar unter: https://aacrjournals.org/clincancerres/article/28/6/1117/682037/Tepotinib-Efficacy-and-Safety-in-Patients-with-MET)</p> <p>[3] Paik et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):931-943. doi: 10.1056/NEJMoa2004407. Epub 2020 May 29. (Abrufbar unter: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2004407)</p> <p>[4] Fachinformation Tepotinib (Tepmetko®). (Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepmetko-epar-product-information_de.pdf)</p> <p>[5] Thomas et al., Tepotinib in patients with MET exon 14 skipping non small cell lung cancer: Interim analysis of VISION Cohorts A and C. Presented at the 2021 German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO) Annual Meeting, 2021. (Abrufbar unter: https://medpub-poster.merck-group.com/DGHO2021_Oral_52.pdf)</p>	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
8.3.2 / S.171	Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für das postoperativ gesicherte Stadium IA 69 % bis 89 % [591], für das Stadium IB 52 % bis 75 % [592]. Das Stadium IIA, IIB (N1-Status) beschreibt den Befall intrapulmonaler und/oder hilärer Lymphknoten in Gegenwart eines T1,2- oder T3-Tumors. Die Operation in Form der Lobektomie, ergänzt durch ipsi-laterale Lymphknoten-dissektion, ist Bestandteil der Behandlung im Stadium I und II. Das 5-Jahresüberleben beträgt 45 % [591] bis 52 % [592] für das Stadium IIA, 33 % für das Stadium IIB (N1) [591] (Evidenzgrad 3a).	Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für das postoperativ gesicherte Stadium IA 69 % bis 89 % [591], für das Stadium IB 52 % bis 75 % [592]. Das Stadium IIA, IIB (N1-Status) beschreibt den Befall intrapulmonaler und/oder hilärer Lymphknoten in Gegenwart eines T1,2- oder T3-Tumors. Die Operation in Form der Lobektomie, ergänzt durch ipsi-laterale Lymphknoten-dissektion, ist essentieller Bestandteil der Behandlung im Stadium I und II. Das 5-Jahresüberleben beträgt 68% bis 92% für das postoperative Stadium I und 53 bis 60% für das postoperative Stadium II.	1) Der Satz zur Erläuterung der Stadien in Bezug auf die Lymphknotenausbreitung und T-Deskriptor in Bezug auf die UICC 8 ist fehlerhaft. Richtig wäre: Das Stadium IIA, IIB (N1-Status) beschreibt den Befall intrapulmonaler und/oder hilärer Lymphknoten in Gegenwart eines T1- oder T2-Deskriptors. Das Stadium IIB (N0-Status) beschreibt den Befall intrapulmonaler Lymphknoten in Gegenwart eines T3-Deskriptors. Die Relevanz des Satzes an dieser Stelle bleibt unklar. 2) Da die Leitlinie den aktuellen Standard angeben, sollte auch bei Angaben zu Überlebenszeiten in Bezug auf Stadien die aktuell gültige UICC 8 Klassifikation verwendet werden. Die im Text angegebenen Referenzen Nr. 591 und 592 wurden jedoch bereits 1997 bzw. 2004 publiziert und beziehen sich auf ältere Versionen. Die Auswertungen der IASLC zur Neueinteilung der Stadien für die UICC Version 8 bieten aktuellere Daten. Peter Goldstraw et al, The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the	Änderungen vorgenommen: Die Stadienbeschreibung im Entwurfstext ist irreführend und die zitierten Referenzen 591 und 592 sind in der Tat veraltet. Es wird – wie vorgeschlagen – auf die Überlebensdaten der 8. Edition der TNM Klassifikation Bezug genommen (Goldstraw et al., 2016, Ref #335). Die Indikation zur Operation im Stadium I und II ist im Hintergrund-Text 8.14, Seite 171 in den ersten 3 Absätzen bereits hinreichend begründet. Es kann daher auf eine Wiederholung verzichtet werden. Der Hintergrundtext wurde wie folgt geändert: Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für das postoperative Stadium IA 80% bis 90%, für das Stadium IB 73% und für

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			TNM Classification for Lung Cancer; J Thorac Oncol, 2015, Vol. 11, Nr. 1:39-51	das Stadium II 56% bis 65%. (Goldstraw et al., 2016, Ref #335)
8.5.1 /S 191-2	<p>Für den klinischen Alltag hat das American College of Chest Physicians in ihren Leitlinien nach den Ausführungen von Robinson und Kollegen folgende Einteilung vorgeschlagen [339], [338]: [...]</p> <p>Das American College of Chest Physicians hat auch anhand dieser Klassifikation die Literatur zur Therapie des Stadium III aufgearbeitet und ihre Empfehlungen erstellt. Da die Klassifikation klinisch gut anwendbar ist und sich für die klinischen Therapiestrategien eignet, wird diese Klassifikation zusätzlich zur TNM-Klassifikation nach Version 8 empfohlen.</p>		<p>Anmerkung: Es wird die ursprüngliche Publikation von Robinson und die 2te Ausgabe der Therapieempfehlungen des American College of Chest Physicians von 2007 referenziert. Es liegt bereits seit 2013 eine 3te Version der Empfehlungen vor. In dieser wird kein Bezug zu der Einteilung nach Robinson genommen. (Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, Chest, 2013;143(5 Suppl):e314S-e340S. doi: 10.1378/chest.12-2360).</p> <p>Insbesondere durch die Verschiebungen zwischen den UICC Klassifikationen über die Jahre hinweg ist es fraglich, ob die Einteilung nach Robinson noch die gleiche Relevanz hat. Die amerikanischen Leitlinien führen diese Einteilung nicht mehr an. Insbesondere, da in der UICC 8 ein N2 Befall sowohl das Stadium IIIA als auch IIIB sein kann, erscheint eine Einteilung</p>	Prüfen und Aufnahme des Themas in der nächsten Aktualisierung im Zuge der geplanten Living Guideline

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			lung alleinig bezogen auf IIIA nicht hilfreich für den Leser. Besser verständlich wäre möglicherweise eine Unterteilung nach bekanntem klinischen N2 Befall und erst post-operativ pathologisch bestätigtem N2 Befall.	
8.5.2, S.199	Typische Regime zur postoperativen Chemotherapie als adjuvante Chemotherapie sind die Kombinationen aus Cisplatin und Vinorelbin und die (alte) Kombination aus Cisplatin und Etoposid. Cisplatin und Pemetrexed ist leider für diese Indikation nicht zugelassen worden [662], [770], [769].	Am häufigsten wird in Deutschland die Kombination aus Cisplatin mit Vinorelbin verwendet. Alternativ kann Carboplatin verwendet werden. Weitere Kombinationspartner sind Pemetrexed, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabine und Etoposid.	Pemetrexed ist nicht in der Adjuvanz zugelassen. Allerdings sind ebenfalls Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Etoposid und Vinorelbin nicht in den frühen Stadien zugelassen (da Vinorelbin seit 1996 auf dem deutschen Markt ist und die Fachinfo sehr weit gefasst ist, und bleibt in Bezug auf "Stadium 3" etwas unklar). Explizit zugelassen in der adjuvanten Behandlung des NSCLC ist keine dieser Substanzen.	Änderung abgelehnt Die Evidenz der LACE Metaanalyse bezieht sich auf Cisplatin/Vinorelbin und Cisplatin/Etoposid. Ausserhalb diese Kombinationen kann momentan keine evidenz-basierte Empfehlung ausgesprochen werden. Carboplatin ist in den Studien nur bei intolerablen Nebenwirkungen der Cisplatintherapie eingesetzt worden. Dennoch war bei allen randomisierten Studien bei Komplikationen die Weiterführung als Carboplatinkombination (Carboplatin/Vinorelbin, Carboplatin/Etoposid) möglich.

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
8.5.3, S. 207/8	Die unter F14 a genannten Argumente aus der SAKK - und der ESPATUE-Studie sprechen eindeutig für die Induktions-Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel, wenn danach eine Operation oder weitere Lokaltherapien geplant sind [680], [784], [774]. Carboplatinhaltige Protokolle im Stadium III haben bekannterweise nicht die adäquaten Remissionsergebnisse, sodass eine Cisplatinhaltige Induktions-Chemotherapie vor Lokaltherapie gesetzt ist [680], [784], [845]. Selbst die Kombination Carboplatin und Paclitaxel, die in Nordamerika sehr häufig genutzt wird, oder Kombinationen aus Carboplatin und Pemetrexed für Nicht-Plattenepithelkarzinome zeigen aber in Studien keine eindeutigen Remissions-	Die unter F14a zuvor genannten Argumente aus der SAKK - und der ESPATUE-Studie sprechen eindeutig für die Induktions-Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel, wenn danach eine Operation oder weitere Lokaltherapien geplant sind [680], [784], [774]. Carboplatinhaltige Protokolle im Stadium III haben bekannterweise nicht die adäquaten Remissionsergebnisse, sodass eine Cisplatinhaltige Induktions-Chemotherapie vor Lokaltherapie gesetzt ist können bei nicht Eignung für Cisplatin eingesetzt werden [680], [784], [845]. Selbst die Die Kombination Carboplatin und Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel , die in Nordamerika sehr häufig genutzt wird, oder Kombinationen aus Carboplatin und Pemetrexed für Nicht-Plattenepithelkarzinome zeigen aber in Studien keine eindeutigen Remissions- und Überlebensergebnisse [842], [846], [843], [844]. Evidenzbasiert ist Die obige Aus-	Aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Daten, der Erhebung der Daten in unterschiedlichen Zeiträumen, an unterschiedlichen Patientenkollektiven, unter unterschiedlichen UICC Versionen, teilweise sehr kleinen Patientenzahlen in den Publikationen sowie fehlender Zulassung für alle genannten Arzneimittel wäre eine etwas differenzierte Ausführung wünschenswert.	Änderungen vorgenommen

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
	<p>und Überlebensergebnisse [842], [846], [843], [844]. Evidenzbasiert ist die obige Aussage abgesichert im Vergleich zu den Daten, die z.B. für Carboplatin und Paclitaxel, Carboplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Gemcitabin sowie Carboplatin und Vinorelbin vorliegen [842], [846], [843], [844]. Auch die Daten für Cisplatin und Pemetrexed sowie Cisplatin und Gemcitabin sind in der Induktion im Stadium III nicht besonders günstig beobachtet worden [842], [846], [843], [844]. Es ist erstaunlich, dass diese klaren Befunde - bei den aktuellen Studienprojekten in Nordamerika - einfach und konsequent negiert werden. Wir können aufgrund der vorliegenden Studiendaten deshalb evidenzbasiert nur eine Induktions-</p>	<p>sage abgesichert ergibt sich im Vergleich zu den Daten, die z.B. für Carboplatin und Paclitaxel, Carboplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Gemcitabin sowie Carboplatin und Vinorelbin vorliegen [842], [846], [843], [844]. Auch die Daten für Cisplatin und Pemetrexed sowie Cisplatin und Gemcitabin sind in der Induktion im Stadium III nicht sicher überzeugend besonders günstig beobachtet worden [842], [846], [843], [844].</p> <p>Es ist erstaunlich, dass diese klaren Befunde bei den aktuellen Studienprojekten in Nordamerika einfach und konsequent negiert werden. Wir empfehlen können aufgrund der vorliegenden Studiendaten deshalb evidenzbasiert nur eine Induktions-Chemotherapie mit Cisplatin und Taxan empfehlen.</p>		

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
	Chemotherapie mit Cisplatin und Taxan empfehlen.			
8.6.2.1, S. 229	<p>In einer Phase-III-Studie (Impower 110, [937]) wurden 572 Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC zu einer Monotherapie mit Atezolizumab (1200mg i.v. alle 3 Wochen) oder Platin-basierter Chemotherapie (4 oder 6 Zyklen) mit Cisplatin 75mg/m² oder Carboplatin AUC 6 in Kombination mit Gemcitabine (1000mg/m²) bei einer Plattenepithelhistologie oder Pemetrexed (500mg/m²) bei einer nicht-plattenepithelen Histologie.</p> <p>(HR, 0.59; 95% confidence interval [CI], 0.40 to 0.89; P=0.01.</p>	<p>In einer Phase-III-Studie (Impower 110, [937]) wurden 572 Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC randomisiert zu einer Monotherapie mit Atezolizumab (1200mg i.v. alle 3 Wochen) oder Platin-basierter Chemotherapie (4 oder 6 Zyklen) mit</p> <p>Cisplatin 75mg/m² bzw. Carboplatin AUC 5 in Kombination mit Gemcitabine (1250mg/m² bei Kombination mit Cisplatin, 1000mg/m² bei Kombination mit Carboplatin) bei einer Plattenepithelhistologie oder Cisplatin 75mg/m² bzw. Carboplatin AUC 6 in Kombination mit Pemetrexed (500mg/m²) bei einer nicht-plattenepithelen Histologie.</p> <p>(HR, 0.59; 95% confidence interval [CI], 0.40 to 0.89; P=0.01).</p>	Falsche Dosierung im Vergleichsarm	Änderung vorgenommen

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
8.6.3/ S.238	<p>Bei der Auswahl der geeigneten Medikamente müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden: Histologie (Plattenepithel-Karzinom versus nicht-Plattenepithel-Karzinom) Nachweis einer therapierbaren Mutation oder Translokation (z.B. EGFR, BRAF, ALK, ROS1, NTRK), die immunhistochemische PD-L1 Expression sowie Alter, Ko-Morbiditäten und der Allgemeinzustand (nach Karnofsky oder ECOG).</p>	<p>Bei der Auswahl der geeigneten Medikamente müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden: Histologie (Plattenepithel-Karzinom versus nicht-Plattenepithel-Karzinom) Nachweis einer therapierbaren Mutation oder Translokation(z.B. EGFR, BRAF, ALK, ROS1, NTRK, RET, MET, KRAS), die immunhistochemische PD-L1 Expression sowie Alter, Ko-Morbiditäten und der Allgemeinzustand (nach Karnofsky oder ECOG).</p>	ergänzt um weitere therapierbare Alterationen	Änderungen vorgenommen: ebenfalls ergänzt: NRG1 Und HER2
8.671, S. 290	<p>Beim Datenschluss waren 35 Patienten (23 %) im Alectinib-Arm und 40 Patienten (26 %) im Crizotinib-Arm verstorben. Die 12 Monate Überlebensraten betragen 84,3 % (95% CI, 78,4 bis 90,2) für Alectinib und 82,5</p>	<p>Bitte aktuellsten Datenschnitt ergänzen (Mok et al. 2020):</p> <p>Das mediane Follow Up des OS betrug 48,2 Mon. bei Alectinib und 23,3 Monate bei Crizotinib. Die OS-Daten verbleiben noch unreif (37%</p>	<p>Aktuellster Datenschnitt mit längerem Follow Up</p> <p>(Mok, T et al., Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study, ESMO Annals of Oncology, Vol. 31, Issue 8, pp 1056-</p>	Änderungen vorgenommen

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
	<p>% (95 % CI 76,1 bis 88,9) für Crizotinib. Die HR für das OS betrug 0,76 (95 % CI, 0,48 bis 1,20) und war nicht signifikant unterschiedlich. Die medianen Überlebensraten waren in beiden Armen nicht erreicht.</p>	<p>Events). Das mOS wurde mit Alectinib nicht erreicht vs. 57,4 Monate mit Crizotinib (stratified HR 0,67, 95% CI, 0,46-0,98). Das 5-Jahres-Überleben war 62,5% (95% CI 54,3-70,8) mit Alectinib und 45,5% (95% CI 33,6-57,4) mit Crizotinib, mit 34,9%, bzw. 8,6% der Patienten in der Studienbehandlung verbleibend. Der OS-Vorteil von Alectinib bestand auch bei Patienten mit ZNS-Metastasen bei Beginn der Studie [HR 0,58 (95% CI 0,34-1,00)] und bei Patienten ohne ZNS-Metastasen [HR 0,76 (95% CI 0,45-1,26)].</p>	<p>1064, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478 2020)</p>	
8.6.11/ S. 303	<p>Der RET-Inhibitor Pralsetinib zeigte in einer Phase-II-Studie vergleichbare Ergebnisse [1167]. In der EU liegt eine Zulassung für Pralsetinib unabhängig von der Therapielinie vor.</p>	<p>Der RET-Inhibitor Pralsetinib zeigte in einer Phase-I/II-Studie vergleichbare Ergebnisse [1167]. In der EU liegt eine Zulassung für Pralsetinib und Selpercatinib unabhängig von der Therapielinie vor.</p> <p>Vorschlag für Referenz:</p>	<p>Die Studie, auf die verwiesen wird, ist die Arrow-Studie, eine Phase I/II Studie Vorschlag zur Publikation: Die aktuelle Referenz bezieht sich auf eine Publikation vom ASCO 2019. Mit neueren Datenschnitten wird eine größere Patientenpopulation betrachtet. Die aktuelle Fachinformation zeigt die Daten einer größeren Patientenpopulation (Abschnitt 5.1. der Fachinformation Gavarreto, Stand Juni 2022: [...] 233 Patienten</p>	<p>Änderungen vorgenommen: Referenzen ergänzt</p>

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
		aktuelle Fachinformation von Gavreto	<i>mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer Anfangsdosis von 400 mg oral einmal täglich behandelt wurden, darunter 75 behandlungsnaive und 136 Patienten, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten[...]</i>	
3.1/S. 31, 2. Satz	Rund ein Viertel entfällt auf das Plattenepithelkarzinom, knapp ein Fünftel auf das kleinzellige Lungenkarzinom (siehe die folgende Abbildung).	Rund ein Viertel entfällt auf das Plattenepithelkarzinom, knapp ein Fünftel auf das kleinzellige Lungenkarzinom. Die folgende Abbildung gibt die Verteilung der Lungentumoren nach histologischem Typ und Geschlecht wider (Abbildung 1).	Aus der Abbildung ist das Viertel nicht ablesbar, da keine Gesamtangabe gezeigt wird.	Änderungen vorgenommen
3.4/S. 34	Low HDI (Afghanistan, Republiken Zentralafrikas, Süd Sudan, Sudan, Syrian Arab Republic, Yemen) ...	Aufzählung der Länder weglassen	Kann in Referenz 8 nachgeschlagen werden	Änderungen vorgenommen
3.4/S. 32	Das Lungenkrebsrisiko ist nicht nur innerhalb Deutschlands invers korreliert mit Ausbildung und Einkommen [3], [4], [5], [11], [10], [9].	Das Lungenkrebsrisiko ist nicht nur innerhalb Deutschlands invers korreliert mit dem sozioökonomischen Status [3], [4], [5], [10], [11].	Vollständigkeit: In der vorherigen Formulierung war der Berufsstatus als dritte Dimension des SES ausgeblendet. Falsche Referenz: Referenz [9] macht keine Aussage zum sozioökonomischen Status. Bitte entfernen.	Änderungen vorgenommen

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
3.4/S. 32	Bei Frauen lässt sich zumindest in Deutschland mit kleinräumigen Daten keine signifikante Beziehung zwischen regionalem sozioökonomischem Status und Lungenkrebs nachweisen.	Auf regionaler Ebene in Deutschland ist die Inzidenz des Lungenkrebses nur bei Männern in Gegenden mit niedrigem sozioökonomischen Status erhöht [3]. Bei Frauen lässt sich mit kleinräumigen Daten keine signifikante Beziehung zwischen regionalem sozioökonomischem Status und Lungenkrebs nachweisen.	Vollständigkeit: Bis zu dieser Stelle ist keine Aussage zur Assoziation des regionalen sozioökonomischen Status mit der Inzidenz bei Männern vorhanden [3].	Änderungen vorgenommen
3.4/S. 32	(Ergänzung am Ende des ersten Absatzes)	Letztlich korreliert der sozioökonomische Status mit dem Überleben nach Diagnose. Das individuelle Einkommen ist invers mit der Letalität assoziiert [5]. Ein niedriger regionaler sozioökonomischer Status geht in Deutschland außerdem mit einer geringeren 5-Jahres Überlebensrate einher [Finke et al. 2018, Finke et al. 2021].	Ergänzung: Daten zur Letalität und zum Überleben fehlen bislang. Bitte neue Referenzen einfügen: Finke I, Behrens G, Weisser L, Brenner H, Jansen L. Socioeconomic Differences and Lung Cancer Survival-Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Oncol.</i> 2018;8:536. Finke I, Behrens G, Maier W, Schwettmann L, Pritzkeleit R, Holleczeck B, et al. Small-area analysis on socioeconomic inequalities in cancer survival for 25 cancer sites in Germany. <i>Int J Cancer.</i> 2021;149(3):561-72.	Änderungen vorgenommen

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
8.5.7. / 222f	Abbildung 15 und Abbildung 16 (siehe unten) Entscheidungsknoten 1: „ECOG 0-1 u. keine Komorbidität u. KRR hinreichend?“ Entscheidungsknoten 2: „ECOG 2 und/oder Komorbidität und KRR hinreichend?“	Zusammenführung in nur einem Entscheidungsknoten mit dem Inhalt: „ECOG 0-1 u. voll geeignet für definitive CT/RT“ (siehe Abbildungen unten)	Wie in der konsensbasierten Empfehlung auf S. 214 zusammengefasst ist, soll eine simultane definitive Radiochemotherapie bei Patienten im Stadium IIIA4, IIIB und IIIC durchgeführt werden. Einige Patienten können die Therapie nicht erhalten. Die Gründe hierfür sind vielfältig, wie z.B.: Allgemeinzustand, Tumorausdehnung, Komorbiditäten, kardiorespiratorische Reserve, Einschränkungen beim Strahlenfeld (voll-dosierte Radiotherapie bei Feldgröße nicht durchführbar), begrenzte Lebenserwartung (Patient könnte Therapieeffektivität nicht mehr erleben), volle geplante Dosisintensität der Chemotherapie nicht möglich. Eine Entscheidung über die Eignung für eine definitive CT-RT unabhängig von der Nennung bestimmter Faktoren könnte die Situation besser darstellen.	Änderung abgelehnt: Algorithmus beibehalten, da Übersicht gegeben
8.6.7.1. Seiten 287- 290	Abschnitt „Hintergrund“	Lorlatinib Lorlatinib in einer Dosierung von 100 mg tgl. p.o. wurde in der randomisierten Phase-III-Studie CROWN mit Crizotinib (2x250mg tgl. p.o.)	Da Lorlatinib in diesem Kapitel bislang nicht erwähnt war, findet sich im Abschnitt „Hintergrund“ noch keine Beschreibung der CROWN Studie. Der hier vorgeschlagene Text basiert auf Shaw et al. N Engl J Med 2020;383:2018-29.	Änderung vorgenommen: Hintergrundtext zu Lorlatinib ergänzt

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
		<p>verglichen (n = 296). Primärer Endpunkt war das durch ein zentrales verblindetes Komitee beurteilte progressionsfreie Überleben. Die primäre Analyse erfolgte nach einem medianen Follow-up für das PFS von 18,3 Monaten, auf dem AACR 2022 wurde ein Update mit einem medianen Follow-up von 36,7 Monaten präsentiert. [Shaw et al. N Engl J Med 2020;383:2018-29. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187, Solomon et al. AACR 2022 Abstract CT223]</p> <p>Beim verblindet beurteilten PFS zeigte sich in der primären Analyse ein signifikanter Vorteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib, die Hazard Ratio lag bei 0,28 (95% KI: 0,19-0,41; p<0.001). Die objektive Ansprechrate lag im Lorlatinib-Arm bei 76% (95% KI: 68%-83%), im Crizotinib-Arm bei 58% (95% KI: 49%-66%). Bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen lag die intrakranielle Ansprechrate bei Patienten die Lorlatinib erhielten bei 82% (95% KI: 57%-96%), bei Patienten die</p>	<p>https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187, sowie Solomon et al. AACR 2022 Abstract CT223.</p>	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
		<p>Crizotinib erhielten lag sie bei 23% (95% KI: 5%-54%). Eine Komplettremission zeigte sich unter Lorlatinib bei 71% der Patienten, unter Crizotinib bei 8% der Patienten. Die Hazard Ratio für die Zeit bis zur intrakraniellen Progression unter Lorlatinib im Vergleich zu Crizotinib lag bei 0,07 (95% KI: 0,03-0,17). Die häufigsten unter Lorlatinib aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren Hyperlipidämien, Ödeme, Gewichtszunahme, periphere Neuropathie und kognitive Effekte. Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 traten unter Lorlatinib häufiger auf als unter Crizotinib (72% vs. 56%), mehr als die Hälfte der Grad 3-4 Ereignisse im Lorlatinib-Arm waren hierbei Erhöhungen von Cholesterin, Triglyceriden oder beidem. Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen lag bei Lorlatinib bei 7%, bei Crizotinib bei 9%. [Shaw et al. N Engl J Med 2020;383:2018-29. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187]</p>		

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
		<p>Die Analyse, die beim AACR 2022 vorgestellt wurde, bestätigte die zuvor gezeigte Wirksamkeit mit einem medianen Follow-up von 36,7 Monaten. Die PFS Hazard Ratio lag in dieser Analyse bei 0,27 (95% KI: 0,184-0,388), eine Landmarkanalyse bei 36 Monaten zeigte eine PFS-Rate von 63,5%. Die Hazard Ratio für die Zeit bis zur intrakraniellen Progression lag bei 0,08 (95% KI: 0,040-0,174). In dieser Analyse wurden Ergebnisse auch separat nach dem Stratifizierungsfaktor Baseline-Hirnmetastasen präsentiert. Von den Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn hatten nach 36 Monaten 72,8% noch keine zerebrale Progression erlitten (Hazard Ratio: 0,10; 95% KI: 0,037-0,268), von den Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn waren nach 36 Monaten noch 99,1% frei von einer intrazerebralen Progression (Hazard Ratio: 0,02; 95% KI: 0,002-0,136). Es zeigten sich in dieser Analyse keine neuen Sicherheitssignale, die Raten von Grad 3-</p>		

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
		4 unerwünschten Ereignissen lagen bei 76% vs. 57% für Lorlatinib bzw. Crizotinib, die toxisitätsbedingten Abbruchraten bei 7% vs. 10% für Lorlatinib bzw. Crizotinib. [Solomon et al. AACR 2022 Abstract CT223]		
Kapitel 14.2		2. Ggfs. kann Dyspnoe in dem Kapitel 14.2. einheitlich durch den Begriff Atemnot ersetzt werden.		Dyspnoe ist der allgemein und international gültige Fachbegriff und sollte daher belassen werden. Der Begriff Atemnot wird in die Patientenleitlinie aufgenommen.
7 S. 147 7.1.	Patientenaufklärung Einleitung'Im Rahmen der Aufklärung sollte auch auf weiterführende Hilfen hingewiesen werden, vor allem auf Unterstützung durch Onkologische Fachpflegende oder Advance Practice Nurses (APN), Psychoonkologen, Seelsorge oder Selbsthilfegruppen	Zur Patientenberatung sollte regelhaft die Onkologische Fachpflege oder APN hinzugezogen werden. Diese sind eine niederschwellige Anlaufstelle für Patienten, die die Patienten durch die verschiedenen Therapieschritte begleiten kann und offene Fragen mit den Patienten besprechen kann. Patienten können ihre individuellen Ängste benennen. Nebenwirkungen der Therapie können besprochen werden, sowie deren pflegerische Einflussnahme/Maßnahmen. Quellen:	Prüfen und Aufnahme des Themas in der nächsten Aktualisierung im Zuge der geplanten Living Guideline

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			<p>Artikel ‚APN in zertifizierten Organkrebszentren in Deutschland‘, ONKOLOGISCHE PFLEGE1, März 2019, S. 49ff, Maria Gerz</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Erhebungsbögen, Abschnitt 1.8</p>	
7.3.2. S. 153	Aufklärung über Behandlungsmaßnahmen	<p>„... ,wie auch vorhandene Angebote psychoonkologischer, spezialpflegerischer, spiritueller und sozialrechtlicher Unterstützung sowie Leistungen durch Selbsthilfegruppen.“</p>		Prüfen und Aufnahme des Themas in der nächsten Aktualisierung im Zuge der geplanten Living Guideline
8.6. S. 227	Stadium IV	<p>....Dafür sollte der Zugang zu einem entsprechend ausgerichteten Zentrum (Einbindung von Pneumologie; Radioonkologie; Thoraxchirurgie; Onkologie; Ernährungsberatung und -therapie; <u>Begleitung durch die Onkologische Fachpflege/APN</u>, psychologische Beratung und Betreuung; Sozialdienst; Palliativmedizin; sowie im Bedarfsfall Tumororthopädie und Neurochirurgie)</p>	<p>Zur Patientenberatung sollte regelhaft die Onkologische Fachpflege oder APN hinzugezogen werden. Diese sind eine niederschwellige Anlaufstelle für Patienten, die die Patienten durch die verschiedenen Therapieschritte begleiten kann und offene Fragen mit den Patienten besprechen kann. Patienten können ihre individuellen Ängste benennen. Nebenwirkungen der Therapie können besprochen werden, sowie deren pflegerische Einflussnahme/Maßnahmen.</p> <p>Quellen:</p>	Prüfen und Aufnahme des Themas in der nächsten Aktualisierung im Zuge der geplanten Living Guideline

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			<p>Artikel ‚APN in zertifizierten Organkrebszentren in Deutschland‘, ONKOLOGISCHE PFLEGE1, März 2019, S. 49ff, Maria Gerz</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Erhebungsbögen, Abschnitt 1.8</p> <p>NKP Handlungsfeld 4: Stärkung der Patientenorientierung im stationären Setting.</p> <p>Artikel ‚Patientenorientierung in der onkologischen Fachpflege‘, ONKOLOGISCHE PFLEGE3, September 2020, S. 35ff, Franziska Stoll</p> <p>Basch et al. Überlebensvorteil durch Symptommanagement und Beratung – STAR Studie (siehe Anhang)</p> <p>Prof. Patrick Jahn, Dissertation: Der Einfluss auf das Schmerzmanagement (SCION PAIN) (siehe Anhang)</p>	
12. S. 380	Supportive Behandlung beim Lungenkarzinom	<p>Zusätzlichen Punkt einfügen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Möglichkeit der speziellen pflegerischen Unterstützung zur Prophylaxe und komplementären pflegerischen Maßnahmen bei Nebenwirkung der Therapie durch die 	<p>Zur Patientenberatung sollte regelhaft die Onkologische Fachpflege oder APN hinzugezogen werden. Diese sind eine niederschwellige Anlaufstelle für Patienten, die die Patienten durch die verschiedenen Therapieschritte begleiten kann</p>	<p>Prüfen und Aufnahme des Themas in der nächsten Aktualisierung im Zuge der geplanten Living Guideline</p>

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
		Onkologische Fachpflege (oder Advance Practice Nurse)	<p>und offene Fragen mit den Patienten besprechen kann. Patienten können ihre individuellen Ängste benennen. Nebenwirkungen der Therapie können besprochen werden, sowie deren pflegerische Einflussnahme/Maßnahmen.</p> <p>Quellen:</p> <p>Artikel ‚APN in zertifizierten Organkrebszentren in Deutschland‘, ONKOLOGISCHE PFLEGE1, März 2019, S. 49ff, Maria Gerz</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Erhebungsbögen, Abschnitt 1.8</p> <p>NKP Handlungsfeld 4: Stärkung der Patientenorientierung im stationären Setting.</p> <p>Artikel ‚Patientenorientierung in der onkologischen Fachpflege‘, ONKOLOGISCHE PFLEGE3, September 2020, S. 35ff, Franziska Stoll</p> <p>Basch et al. Überlebensvorteil durch Symptommanagement und Beratung – STAR Studie (siehe Anhang)</p> <p>Prof. Patrick Jahn, Dissertation: Der Einfluss auf das Schmerzmanagement (SCION PAIN) (siehe Anhang)</p>	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
14.2.3.2. S. 391	Nichtmedikamentöse Therapie	<p>Zusätzlichen Punkt einfügen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Möglichkeit der speziellen pflegerischen Unterstützung zur Prophylaxe und komplementären pflegerischen Maßnahmen bei Nebenwirkung der Therapie durch die Onkologische Fachpflege (oder Advance Practice Nurse) 	<p>Zur Patientenberatung sollte regelhaft die Onkologische Fachpflege oder APN hinzugezogen werden. Diese sind eine niederschwellige Anlaufstelle für Patienten, die die Patienten durch die verschiedenen Therapieschritte begleiten kann und offene Fragen mit den Patienten besprechen kann. Patienten können ihre individuellen Ängste benennen. Nebenwirkungen der Therapie können besprochen werden, sowie deren pflegerische Einflussnahme/Maßnahmen.</p> <p>Quellen:</p> <p>Artikel ‚APN in zertifizierten Organkrebszentren in Deutschland‘, ONKOLOGISCHE PFLEGE1, März 2019, S. 49ff, Maria Gerz</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Erhebungsbögen, Abschnitt 1.8</p> <p>NKP Handlungsfeld 4: Stärkung der Patientenorientierung im stationären Setting.</p> <p>Artikel ‚Patientenorientierung in der onkologischen Fachpflege‘, ONKOLOGISCHE PFLEGE3, September 2020, S. 35ff, Franziska Stoll</p>	Prüfen und Aufnahme des Themas in der nächsten Aktualisierung im Zuge der geplanten Living Guideline

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			<p>Basch et al. Überlebensvorteil durch Symptommanagement und Beratung – STAR Studie (siehe Anhang)</p> <p>Prof. Patrick Jahn, Dissertation: Der Einfluss auf das Schmerzmanagement (SCION PAIN) (siehe Anhang)</p>	
14.4. S. 393	Betreuung im Terminalstadium	<p>Zusätzlichen Punkt einfügen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Möglichkeit der speziellen pflegerischen Unterstützung zur Prophylaxe und komplementären pflegerischen Maßnahmen bei Nebenwirkung der Therapie und im Palliativstadium durch die Onkologische Fachpflege (oder Advance Practice Nurse) 	<p>Zur Patientenberatung sollte regelhaft die Onkologische Fachpflege oder APN hinzugezogen werden. Diese sind eine niederschwellige Anlaufstelle für Patienten, die die Patienten durch die verschiedenen Therapieschritte begleiten kann und offene Fragen mit den Patienten besprechen kann. Patienten können ihre individuellen Ängste benennen. Nebenwirkungen der Therapie können besprochen werden, sowie deren pflegerische Einflussnahme/Maßnahmen.</p> <p>Quellen:</p> <p>Artikel ‚APN in zertifizierten Organkrebszentren in Deutschland‘, ONKOLOGISCHE PFLEGE1, März 2019, S. 49ff, Maria Gerz</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Erhebungsbögen, Abschnitt 1.8</p>	Prüfen und Aufnahme des Themas in der nächsten Aktualisierung im Zuge der geplanten Living Guideline

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Leitliniengruppe
			<p>NKP Handlungsfeld 4: Stärkung der Patientenorientierung im stationären Setting.</p> <p>Artikel ‚Patientenorientierung in der onkologischen Fachpflege‘, ONKOLOGISCHE PFLEGE3, September 2020, S. 35ff, Franziska Stoll</p> <p>Basch et al. Überlebensvorteil durch Symptommanagement und Beratung – STAR Studie (siehe Anhang)</p> <p>Prof. Patrick Jahn, Dissertation: Der Einfluss auf das Schmerzmanagement (SCION PAIN) (siehe Anhang)</p>	
14.4.3. S. 396	Kommunikation im terminalen Krankheitsstadium und in der Sterbephase	Zusammenarbeit im interdisziplinären Team, v.a. mit Palliative Care Nurses und Onkologischen Fachpflegenden muss im terminalen Stadium/Sterbephase ‚best supportive care‘ sein.	<p>Da am Lebensende das Wichtigste ‚best supportive care‘ ist, muss interdisziplinär nach der individuell besten Pflegesituation gesucht werden. Die Onkologischen Fachpflege mit ihrer Vernetzung im stationären und ambulanten Setting ist dabei ärztlicher Partner und unterstützt die Entscheidung mit ihrer Fachexpertise.</p> <p>Die Onkologische Fachpflege kann für Patient und Angehörige die fachübergreifende niedrigschwellige Ansprechstation sein.</p>	Prüfen und Aufnahme des Themas in der nächsten Aktualisierung im Zuge der geplanten Living Guideline

8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Moderatorenhonorare). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind in Kapitel 11.3 aufgeführt.

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde in der konstituierenden Sitzung der Steuergruppe am 17.06.2020 und beim Kick-off-Meeting am 07.07.2020 sowie zu den Konsensuskonferenzen thematisiert. Die Bewertung der offengelegten Interessenkonflikte und die Festlegung von protektiven Maßnahmen erfolgte zunächst durch die Steuergruppe und anschließend durch die gesamte Leitliniengruppe beim Kick-off-Meeting am 07.07.2020 und bei der Konsensuskonferenz am 14.06.2021. Folgende Beschlüsse zum Umgang mit den offengelegten Interessenkonflikten wurden getroffen:

Hohe thematische Interessenkonflikte

- Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)

Konsequenz: Stimmenthaltung/keine Beteiligung an Diskussionen

Moderate thematische Interessenkonflikte bei Verbindungen zur Industrie in Form von:

- Berater-/Gutachtertätigkeit
- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)
- Durchführung klinischer Studien

Konsequenz: Stimmenthaltung, beschränkt auf die Themen mit Interessenkonflikt in Form einer Doppelabstimmung (verblindete Abstimmung mit und ohne Personen mit Interessenkonflikt)

Geringe thematische Interessenkonflikte bei Verbindungen zur Industrie in Form von:

- - Vortrags-/oder Schulungstätigkeit
- - Autoren-/oder Co-Autorenschaft

Konsequenz: Ggf. Einschränkung der Leitungsfunktion – in dieser Leitlinie aufgrund der Schutzfaktoren systematische Recherche, Review der Kapitel und neutrale Moderation nicht erfolgt.

Darüber hinaus gehende Regeln zu Stimmenthaltungen wurden nicht festgelegt. Es wurde jedoch angeregt, dass sich Personen, die für sich bei Einzelfragen einen Interessenkonflikt sehen, diesen anzeigen und sich nicht an der Abstimmung beteiligen. Dies erfolgte bei den Empfehlungen zur Molekularpathologie durch eine Person.

Protektive Faktoren

Als Schutzfaktoren vor einem verzerrten Gruppenurteil können die unabhängige, systematische Evidenzrecherche und - Bewertung, der Review der Kapitel durch jeweils die gesamte Leitliniengruppe, die neutrale Moderation und eine multiperspektivische Leitliniengruppenzusammensetzung sowie die öffentliche Konsultation geltend gemacht werden.

Im Ergebnis wurden geringe und moderate Interessenkonflikte zu verschiedenen Themen festgestellt. Die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und die Konsequenzen sind der Tabelle in Kapitel 11.3 zu entnehmen.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: : Schema zur Darstellung der Kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.	25
--	----

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ablauf der Konsensfindungsprozesse	22
Tabelle 2: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen Qualitätsindikatoren	27
Tabelle 3: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie.....	28
Tabelle 4: Kommentare zu Empfehlungen/Statements.....	31
Tabelle 5: Kommentare zu Hintergrundtexten.....	57

11. Anlagen

11.1. Aktualisierungsrecherchen zu Arzneimitteln im Stadium IV

11.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden bei der Studiauswahl angewendet:

- Thematische Übereinstimmung mit Fragestellung entsprechend den PICO-Kriterien:
 - Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium IV
 - Alle Arzneimittel inklusive multimodale Ansätze
 - Alle Interventionen inkl. Dosisvergleiche, Placebo, und Kombinationstherapien (Chemo+Strahlentherapie)
 - Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität
 - Studiendesign – RCTs
- Sprache: deutsch oder englisch
- Ausschluss: AMNOG Bewertung liegt vor (siehe Erläuterung in Kapitel 11.1.3), Therapie ist in Europa nicht zugelassen, monozentrisch, Vollpublikation/Volltext liegt nicht vor,

11.1.2. Suchstrategie (CGS-Usergroup)

Recherche Pubmed (01.12.2020) Welche Arzneimittel können bei Patienten mit einem Lungenkarzinom im Stadium IV angeboten werden?

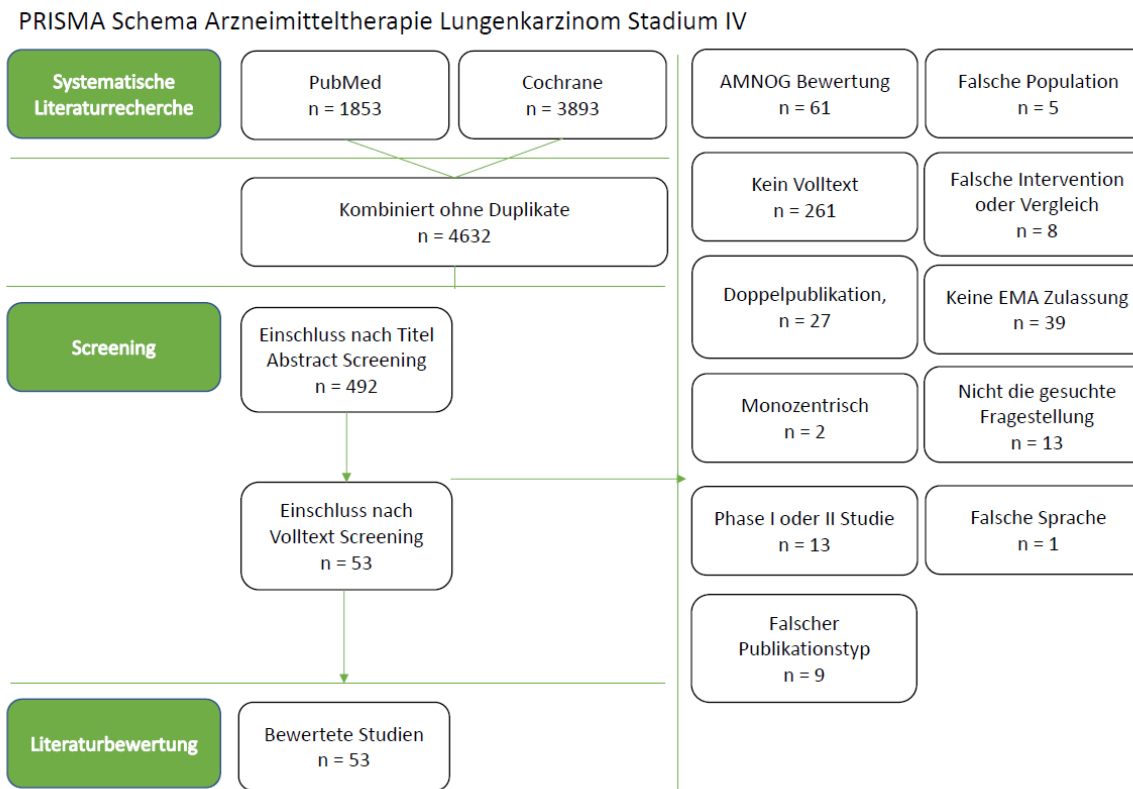
Population

#1	"Neoplasms"[Mesh] OR neopla*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR cancer*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR carcinoid*[tiab] OR sarcom*[tiab] OR malignan*[tiab] OR oncolog*[tiab]	4.454.191
#2	"Lung"[Mesh] OR lung*[tiab] OR pulmon*[tiab] OR bronch*[tiab] OR respirat*[tiab]	1.617.074
#3	#1 AND #2	416.698
#4	"Lung Neoplasms"[Mesh]	236.258

#5	#3 OR #4	454.069
#6	"Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR metast*[tiab] OR "stage 4"[tiab] OR "stage IV"[tiab] OR advanc*[tiab]	1.379.433
#7	#5 AND #6	139.700
Intervention		
#8	"Drug Therapy"[Mesh] OR "drug therap*"[tiab] OR drug*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR "Antineoplastic Agents"[Mesh] OR ((antineoplastic*[tiab] OR antitumor*[tiab] OR anticancer*[tiab]) AND (agent*[tiab] OR drug*[tiab])) OR chemotherap*[tiab] OR "Cytostatic Agents"[Mesh] OR cytostatic*[tiab] OR "Immunotherapy"[Mesh] OR immuno-therap*[tiab]	3.472.714
#9	"Bevacizumab"[Mesh] OR Bevacizumab[tiab] OR Aybintio[tiab] OR Zirabev[tiab] OR Mvasi[tiab] OR Avastin[tiab] OR "entrectinib" [Supplementary Concept] OR entrectinib[tiab] OR RXDX-101[tiab] OR NMS-E628[tiab] OR Rozlytrek[tiab] OR "lorlatinib" [Supplementary Concept] OR lorlatinib[tiab] OR PF-06463922[tiab] OR PF06463922[tiab] OR Lorviqua[tiab] OR "Paclitaxel"[Mesh] OR Paclitaxel[tiab] OR NSC-125973[tiab] OR NSC 125973[tiab] OR NSC125973[tiab] OR Pazenir[tiab] OR Abraxane[tiab] OR "dacomitinib" [Supplementary Concept] OR dacomitinib[tiab] OR PF 00299804[tiab] OR PF00299804[tiab] OR PF-00299804[tiab] OR Vizimpro[tiab] OR "brigatinib" [Supplementary Concept] OR brigatinib[tiab] OR AP26113[tiab] OR Alunbrig[tiab] OR "Gefitinib"[Mesh] OR Gefitinib[tiab] OR ZD1839[tiab] OR ZD 1839[tiab] OR Gefitinib Mylan[tiab] OR Iressa[tiab] OR "durvalumab" [Supplementary Concept] OR durvalumab[tiab] OR MEDI4736[tiab] OR MEDI-4736[tiab] OR Imfinzi[tiab] OR "Pemetrexed"[Mesh] OR Pemetrexed[tiab] OR LY 231514[tiab] OR LY-231,514[tiab] OR LY231514[tiab] OR LY 231,514, LY[tiab] OR LY-231514[tiab] OR Pemetrexed Krka[tiab] OR Pemetrexed Pfizer[tiab] OR Pemetrexed Fresenius Kabi[tiab] OR Armisarte[tiab] OR Alimta[tiab] OR "atezolizumab" [Supplementary Concept] OR atezolizumab[tiab] OR anti-PDL1 [tiab] OR Pemetrexed	117.732

11.1.3. Ergebnisse der Recherche

Zu den Ein- und Ausschlusskriterien siehe auch Kapitel 3. Da zu Studien zu neuen Arzneimitteln im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) einer eingehenden methodischen Bewertung unterzogen werden, wurden Studien, zu den bereits eine AMNOG-Bewertung vorlag, ausgeschlossen. Im Kapitel 11.3 sind die seit 2015 durchgeführten Bewertungsverfahren zum Lungenkarzinom tabellarisch zusammengefasst.



11.1.4. Evidenztabelle der eingeschlossenen Studien

Die Bewertungen erfolgten mit dem OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT

Clinical effectiveness of pemetrexed combined with cisplatin chemotherapy for advanced and maintenance treatment for patients with non-small-cell lung cancer. European review for medical and pharmacological sciences. 22. 1943?1947. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 240 patients</p> <p>Recruitment Phase: From January 2014 to June 2016</p> <p>Inclusion Criteria: Inclusion criteria were age 18 to 75 years old, a pathological diagnosis with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score ≤ 2 points, at least one measurable lesion, chemotherapy completed according to grouping result, completed clinical follow-up material, radiotherapy or surgery at least four weeks prior, an expected survival time of at least 12 weeks and signed an informed consent.</p> <p>Exclusion Criteria: Patients were excluded who had lung metastases or other organs' primary malignant tumors, comorbid conditions to preclude treatment, participated in other research</p>	<p>Intervention: Pemetrexed combined with cisplatin (N = 120). Pemetrexed was given by intravenous drip at 500 mg/m² for >10 min on treatment day 1. Cisplatin was given by intravenous drip at 75 mg/m² for 30-120 min on treatment day 1; One week before administration of pemetrexed, vitamin B12 was administered by intramuscular injection at 1000 μg/time and repeated every nine weeks. Oral administration of folic acid (400 μg/d) was given and discontinued after treatment day 21. Patients were given oral dexamethasone at 8 mg/per day (separated into two doses) on the day before, on the day of, and one day after the administration of pemetrexed. Before chemotherapy, patients were given 5-HT receptor antagonists to prevent vomiting. Patients suffering myelosuppression above level II were treated with G-CSF. If patients suffered above a level III adverse reaction, the amount of pemetrexed and platinum-based medicine during next cycle was reduced 25% or held. Patients were treated for 21 days for each cycle and underwent between 4 to 6 treatment cycles.</p>	<p>Primary: Objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), and chemotherapy toxic reaction rate) and progression-free survival (PFS), median survival time, and one-year survival rates.</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Objective Response Rate (ORR) and Disease Control Rate The observation group had a statistical significance ($p < 0.05$) greater ORR and DCR than the control group (Table II). Observation group ORR = 93 (77.5), control group ORR = 78 (65.0) $p = 0.032$. Observation group DCR = 107 (89.2), control group DCR = 95 (79.2), $p = 0.034$</p> <p>Adverse events Comparison of the prevalence of toxic reactions above level III between the two groups revealed no statistical difference ($p > 0.05$)</p> <p>Progression-free survival time and one-year survival rate</p>

Clinical effectiveness of pemetrexed combined with cisplatin chemotherapy for advanced and maintenance treatment for patients with non-small-cell lung cancer. European review for medical and pharmacological sciences. 22. 1943?1947. 2018

protocols or failed to complete the treatment protocol.

Comparison: Gemcitabine combined with cisplatin (N = 120). Gemcitabine was given by intravenous drip at 1000 mg/m² for 30 min on treatment days 1 and 8. Cisplatin was given by intravenous drip at 75 mg/m² for 30-120 min on treatment day 1.

The PFS, median survival time and the one-year survival rate of the observation group were statistically significantly ($p < 0.05$) longer than the control group. Observation group PFS = 12.5 month, control group = 8.2 month, $p = 0.000$; Median survival time observation group = 18.6, control group = 13.5, $p = 0.000$. One year survival rate observation group = 82%, control group = 65% ($p = 0.024$)

Author's Conclusion: Pemetrexed combined with cisplatin was both safe and efficacious for the first-line chemotherapy of NSCLC patients at a progressive stage and for maintenance treatment.

Methodical Notes

Funding Sources: Not described

COI: None

Randomization: Yes, but method of randomization and allocation concealment was not specified

Blinding: Unclear, if blinding was performed

Dropout Rate/ITT-Analysis: Unclear, if ITT-Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Clinical effectiveness of pemetrexed combined with cisplatin chemotherapy for advanced and maintenance treatment for patients with non-small-cell lung cancer. European review for medical and pharmacological sciences. 22. 1943?1947. 2018

Downgrading to EL 3 due to methodical weakness:

Limits:

- Single center experience
- Method of randomization was not described
- Method of allocation concealment was not described
- Blinding was not described
- Unclear, if intention-to-treat analysis was performed
- Funding was not described

. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: checkMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. Journal of thoracic oncology. . . 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 504</p> <p>Recruiting Phase: Between December 2015 and November 2016</p> <p>Inclusion Criteria: Patients included in the study had stage IIIB or IV or recurrent squamous or nonsquamous NSCLC progressing during or after one previous platinumbased doublet chemotherapy regimen. Patients were included regardless of tumor PD-L1 expression. Eligible patients were 18 years of age or</p>	<p>Intervention: Nivolumab (3 mg/kg every 2 weeks) until disease progression, discontinuation owing to toxicity, or other reasons (N = 338).</p> <p>Comparison: Docetaxel (75 mg/m² every 3 weeks) until disease progression, discontinuation owing to</p>	<p>Primary: Overall survival (OS), defined as the time from randomization to the date of death.</p> <p>Secondary: Secondary endpoints included objective response rate (ORR), PFS, efficacy (OS, ORR, and PFS) in predefined subgroups of Chinese versus non-Chinese patients, tumor histology (squamous versus nonsquamous), and tumor PD-L1 expression (1% versus <1% or not quantifiable), time-to-treatment failure, rates of select treatment-related AEs and serious treatment-related AEs, and the proportion of patients with disease related symptom deterioration measured by the Lung Cancer Symptom Scale at weeks 12 and 24.</p> <p>Results: The minimum follow-up for this analysis was 8.8</p>

. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: checkMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. *Journal of thoracic oncology*. . . 2019

older, had ECOG PS of 0 or 1, and measurable disease per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. Tumor tissue samples obtained from patients before treatment were required for use in biomarker analyses. Patients with treated, stable brain metastases were eligible.

Exclusion Criteria: Patients with EGFR-mutation?positive tumors or known ALK receptor tyrosine kinase (ALK) translocation? positive tumors were excluded. Prior treatment with an EGFR or anaplastic lymphoma kinase inhibitor was not permitted. Key exclusion criteria were active autoimmune disease, symptomatic interstitial lung disease, and systemic immunosuppression. Patients previously treated with an antitumor vaccine, immunostimulatory antitumor agent, immune checkpoint inhibitor, or docetaxel were also excluded from the trial.

toxicity, or other reasons (N = 166).

months; median follow-up was 10.4 (range: 0.2 to 21.1) months in the nivolumab arm and 8.8 (range: 0 to 18.7) months in the docetaxel arm. Overall, 89% of patients were from China, 79% were male, 30% were never smokers, and 60% had nonsquamous NSCLC; 55% of patients with quantifiable PD-L1 had 1% or greater tumor PD-L1 expression. Tumor PD-L1 expression was not quantifiable in 9% of all randomized patients.

Overall survival

OS was significantly improved with nivolumab (n = 338) versus docetaxel (n = 166); median OS (95% confidence interval): 12.0 (10.4?14.0) versus 9.6 (7.6?11.2) months, respectively; hazard ratio (97.7% confidence interval): 0.68 (0.52?0.90); p = 0.0006 and estimated 1-year OS rates were 50% and 39% with nivolumab and docetaxel, respectively. HR for death was less than 0.855, thus meeting the criterion for consistency in OS benefit with CheckMate 017 and 057. Among those with squamous histology, median OS was 12.3 months with nivolumab versus 7.9 months with docetaxel (HR: 0.61; 95% CI: 0.42? 0.89) for patients with nonsquamous histology, median OS was 11.9 months with nivolumab and 10.2 months with docetaxel (HR: 0.76; 95% CI: 0.56?1.04). In the subgroup of patients with 1% or greater tumor PD-L1 expression, median OS was 12.3 months with nivolumab and 7.9 months with docetaxel (HR: 0.62; 95% CI: 0.45?0.87); in the subgroup with less than 1% tumor PD-L1 expression, median OS was 11.4 months with nivolumab and 10.2 months with docetaxel (HR: 0.75; 95% CI: 0.52?1.09)

Objective response rate

. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: checkMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. Journal of thoracic oncology. . . 2019

Objective response rate was 17% with nivolumab versus 4% with docetaxel; median duration of response was not reached versus 5.3 months.

Progression free survival

Although the median PFS in all randomized patients was identical for nivolumab and docetaxel (2.8 months), the PFS curves began to separate at 3 months, resulting in a significant PFS advantage for patients treated with nivolumab (HR: 0.77; 95% CI: 0.62-0.95; p = 0.0147). The estimated 6-month PFS rate was 29% in the nivolumab arm and 23% in the docetaxel arm. PFS was more favorable with nivolumab than docetaxel regardless of tumor histology or PD-L1 expression.

Adverse events

Treatment-related AEs of any grade were less frequent with nivolumab (64%) than docetaxel (83%). The most common treatment-related AEs were rash (12%) and fatigue (10%) among patients treated with nivolumab, and anemia and decreased white blood cell count (26% each) among those treated with docetaxel (Table 3). The percentage of patients with grade 3 or greater treatment-related AEs was 10% with nivolumab and 48% with docetaxel, including one patient with a grade 5 treatment-related event (circulatory collapse) in the docetaxel group.

Author's Conclusion: This is the first phase III study in a predominantly Chinese population reporting results with a programmed death 1 inhibitor. In this population with previously

. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: checkMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. Journal of thoracic oncology. . . 2019

treated advanced NSCLC, nivolumab improved OS versus docetaxel. Results were consistent with global CheckMate 017 and 057 studies.

Methodical Notes

Funding Sources: The study was supported by Bristol-Myers Squibb.

COI: Dr. Y. Wu has received grants from Roche; has received personal fees from AstraZeneca, Roche, Eli Lilly, Pfizer, and Sanofi; and has received nonfinancial support from AstraZeneca. Dr. Wang has received nonfinancial support from AstraZeneca. Dr. Mok has received grants from AstraZeneca, Roche/Genentech, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Novartis, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Clovis Oncology, SFJ Pharmaceuticals, Taiho, Eisai, Takeda, and XCover; and has received personal fees from AstraZeneca, Roche/Genentech, Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Novartis, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Merck Serono, Clovis Oncology, Vertex, SFJ Pharmaceuticals, ACEA Biosciences, OncoGenex, Celgene, Ignyta Inc., Taiho, Fishawack Facilitate, Ltd., Takeda, Janssen, and ChiMed. Drs. Baudelet and Cai are full-time employees of Bristol-Myers Squibb. The remaining authors declare no conflict of interest.

Randomization: Patients were randomly assigned 2:1 to receive nivolumab or docetaxel using an interactive voice response system. Randomization was performed via permuted blocks separately within each stratum, with a block size of six, and was stratified by Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) (0 versus 1), tumor histology (squamous versus nonsquamous), and tumor programmed death ligand 1 (PDL1) expression (1% versus <1% or not quantifiable). The study was open-label; patients and investigators were not masked to treatment allocation.

Blinding: Open-label study

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

-Blinding of outcome assessors and statisticians could have been performed

Abe, T. et al. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin versus docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. *Journal of clinical oncology*. 33. 575?581. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 276 patients</p> <p>Recruiting Phase: Between October 2008 and September 2010</p> <p>Inclusion Criteria: Patients eligible for this study included chemotherapy-naïve patients with histologically or cytologically confirmed stage III (no indication for definitive radiotherapy), stage IV, or recurrent NSCLC who were age 70 years, with an Eastern Cooperative Oncology Group PS of 0 or 1 and adequate organ functioning, but who were unsuitable for bolus cisplatin administration. Prior radiotherapy, except for the primary lesion, was permitted if it had been completed at least 2 weeks before enrollment onto the study.</p> <p>Exclusion Criteria: Patients with symptomatic brain metastasis, active malignancy within the previous 5 years, superior vena cava syndrome, massive pleural effusion or ascites, critical vertebral metastasis, uncontrolled hypertension or diabetes, severe heart disease, active infection, hepatitis virus B surface antigen seropositivity, pulmonary fibrosis, polysorbate 80 hypersensitivity, or steroid dependence were excluded.</p>	<p>Intervention: Docetaxel 60 mg/m² infused over 60 minutes on day 1 every 3 weeks (n = 137)</p> <p>Comparison: Docetaxel 20 mg/m² infused over 60 minutes plus cisplatin 25 mg/m² infused over 15 to 20 minutes on days 1, 8, and 15 every 4 weeks (n = 139)</p>	<p>Primary: OS</p> <p>Secondary: RRs, progression-free survival (PFS), symptom scores, and toxicities</p> <p>Results: Overall survival In the first interim analysis (September 2010), OS of the doublet arm was inferior to that of the monotherapy arm (hazard ratio [HR], 1.56; 95% CI, 0.98 to 2.49), and the predictive probability that the doublet arm would be statistically superior to the monotherapy arm on final analysis was 0.996%, which led to early study termination. In total, 276 patients with a median age of 76 years (range, 70 to 87 years) were enrolled. By November 22, 2010, 124 (45.6%) of the 272 eligible patients had died (docetaxel arm, n = 59; DP arm, n = 65). At the updated analysis, the median survival time was 14.8 months for the monotherapy arm and 13.3 months for the doublet arm (HR, 1.18; 95% CI, 0.83 to 1.69).</p> <p>Response Rate The overall RRs were 24.6% in the docetaxel arm (95% CI, 17.4% to 33.1%) and 34.4% in the DP arm (95% CI, 26.3% to 43.2%). The difference was not statistically significant (P .10).</p> <p>QOL In the docetaxel and DP arms, 39.3% (53 of 135 patients) and</p>

Abe, T. et al. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin versus docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. *Journal of clinical oncology*. 33. 575?581. 2015

36.8% (50 of 136 patients) of patients had scores that improved from baseline to the end of the third cycle, which did not constitute a significant difference. Although the mean total score remained near its baseline value in the docetaxel arm, it declined gradually in the DP arm, changing in a statistically significant manner between baseline and cycle 3 (P .01; Fig 3).

Adverse events

The rates of grade 3 neutropenia and febrile neutropenia were higher in the monotherapy arm, and those of anorexia and hyponatremia were higher in the doublet arm.

Author's Conclusion: In conclusion, this study failed to demonstrate any advantages of weekly DP over docetaxel monotherapy as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced NSCLC, and docetaxel every 3 weeks remains the standard treatment for elderly patients with advanced NSCLC.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by the National Cancer Center Research and Development Fund (Grants No. 23-A-16, 23-A-18, and 26-A-4) and Grants-in-Aid for Cancer Research (Grants No. 20S-2 and 20S-6) from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.

COI: Although all authors completed the disclosure declaration, the following author(s) and/or an author's immediate family member(s) indicated a financial or other interest that is relevant to the subject matter under consideration in this article. Certain relationships marked with a ?U? are those for which no compensation was received; those relationships marked with a ?C? were compensated. For a detailed description of the disclosure categories, or for more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors. **Employment or Leadership Position:** None **Consultant or Advisory Role:** None **Stock Ownership:** None **Honoraria:** Hiroshige Yoshioka, sanofi-aventis; Kazuhiko Nakagawa, sanofi-aventis, Bristol-Myers Squibb **Research Funding:** Shinzoh Kudoh, Kyowa Hakko Kirin **Expert Testimony:** None **Patents, Royalties, and Licenses:** None **Other Remuneration:** None

Abe, T. et al. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin versus docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. *Journal of clinical oncology*. 33. 5757581. 2015

Randomization: Patients were randomly assigned via the minimization method to balance the arms with the institution, disease stage (III v IV or recurrence), and age (v 75 years).

Blinding: Not described

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

- Limiting factor may be the small study groups
- Unclear, if blinding was performed
- Allocation concealment is unclear

Barlesi, F. et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology*. 25. 104471052. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 253 patients</p> <p>Recruitment Phase: Between August 2009 and July 2014</p>	<p>Intervention: Patients received induction therapy consisting of bevacizumab (7.5 mg/kg i.v.), cisplatin (75 mg/m² i.v.), and pemetrexed (500 mg/m² i.v.) on day 1, every 3 weeks (q3w) for four cycles. Patients having a complete response (CR), partial response (PR), or stable disease (SD) after induction were randomized 1:1 to maintenance bevacizumab (7.5 mg/kg i.v.) (n = 125) or bevacizumab (7.5 mg/kg i.v.) plus pemetrexed</p>	<p>Primary: PFS from randomization until first PD or death from any cause.</p> <p>Secondary: OS from randomization to death from any cause, best overall response rate (BORR), defined as the best (confirmed) response from the induction period, and quality of life. PFS and OS were compared between maintenance treatment arms using</p>

Barlesi, F. et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology*. 25. 1044-1052. 2014

Inclusion Criteria: Eligible patients were age ≥ 18 years with previously untreated, histologically or cytologically documented inoperable locally advanced (stage IIIB disease with supraclavicular lymph node or malignant pleural or pericardial effusion), metastatic or recurrent nonsquamous NSCLC. Informed consent, ≥ 1 unidimensionally measurable lesion meeting RECIST version 1.1, ECOG performance status (PS) at induction of 0 to 2, and adequate hematologic, liver, and renal (including creatinine clearance ≥ 50 mL/min at baseline and ≥ 45 mL/min before the start of any subsequent cycle) functions were required. Asymptomatic brain metastases were allowed.

Exclusion Criteria: Key exclusion criteria included predominantly squamous histology, history of grade ≥ 2 hemoptysis, and uncontrolled hypertension.

(500 mg/m² i.v. with standard folic acid and vitamin B12 supplementation and dexamethasone prophylaxis) (n = 128)

Comparison:

Kaplan-Meier estimates.

Results: A total of 376 patients received induction treatment. Disease control was confirmed in 71.9% of patients; 253 patients were randomized to maintenance treatment with bevacizumab (n = 125) or bevacizumab-pemetrexed (n = 128).

Progression-free survival

At a median follow-up of 14.8 months, patients allocated to bevacizumab-pemetrexed had significantly improved PFS versus those on bevacizumab when measured from randomization [7.4 versus 3.7 months, hazard ratio (HR), 0.57, 95% confidence interval (CI) 0.44-0.75]; $P < 0.0001$].

Overall survival

OS events occurred in 58% of all patients. OS was numerically longer with bevacizumab-pemetrexed versus bevacizumab when measured from randomization [17.1 versus 13.2 months, HR 0.87 (0.63-1.21); $P = 0.29$]. However, neither difference reached statistical significance between arms. The 1-year OS rates were 67.7% (95% CI 59.3% to 76.1%) and 71.5% (95% CI 63.5% to 79.5%), and the 2-year OS rates were 34.1% (95% CI 24.7% to 43.5%) and 39.7% (95% CI 30.3% to 49.1%), for the bevacizumab-alone and bevacizumab-pemetrexed maintenance arms, respectively.

Barlesi, F. et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology*. 25. 1044-1052. 2014

Adverse events

Briefly, grade ≥3 adverse events (AEs) during maintenance therapy were observed in 26 (21.7%) and 47 (37.6%) patients in the bevacizumab and bevacizumab+pemetrexed arms, respectively. The most common grade ≥3 AEs for single-agent bevacizumab maintenance were hypertension (2.5%) and dyspnea (2.5%), and for bevacizumab+pemetrexed maintenance were neutropenia (5.6%), hypertension (4.8%), and anemia (3.2%). No new observed AEs were voluntarily reported by investigators during the collection of survival data.

Author's Conclusion: In conclusion, this analysis of the AVAPERL study demonstrated a statistically nonsignificant increase in OS of 4 months with maintenance bevacizumab+pemetrexed when compared with single-agent bevacizumab in patients with advanced nsNSCLC and at least SD following bevacizumab+cisplatin+pemetrexed induction.

Methodical Notes

Funding Sources: This work (NCT00961415) was supported by F. Hoffmann-La Roche, Ltd. Support for third-party writing assistance for this manuscript was provided by F. Hoffmann La-Roche, Ltd.

COI: The authors disclose the following potential conflicts of interest: FB has conducted research funded by F. Hoffmann-La Roche, Ltd and Eli Lilly, and has

Barlesi, F. et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology*. 25. 1044-1052. 2014

served on advisory boards for F. Hoffmann-La Roche, Ltd and Eli Lilly; AS has received research support from F. Hoffmann-La Roche, Ltd; AV has received research grants from F. Hoffmann-La Roche, Ltd, and has received honoraria from and served on advisory boards for F. Hoffmann-La Roche, Ltd and Eli Lilly; CC has received fees for attending scientific meetings and speaking on behalf of AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, Eli Lilly, Amgen, Pfizer, and F. Hoffmann-La Roche, Ltd; MR has received honoraria from and served on advisory boards for F. Hoffmann-La Roche, Ltd, Eli Lilly, Pfizer, BMS, AstraZeneca, and Boehringer Ingelheim; JGA has received research grants and honoraria from, and has served on advisory boards for F. Hoffmann-La Roche, Ltd and Eli Lilly; HJMG has conducted research funded by F. Hoffmann-La Roche, Ltd; AR has received honoraria for lectures from F. Hoffmann-La Roche, Ltd, Eli Lilly, AstraZeneca, and Boehringer Ingelheim, and as an advisor for F. Hoffmann-La Roche, Ltd, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, and Pfizer. VG, RG, AC, JHK, MJA, AP, HTK, CM, and AL have no conflicts to disclose.

Randomization: Yes. Randomization was stratified by sex, smoking status, and tumor response (SD versus PR) at randomization. Method of randomization and allocation concealment was not described.

Blinding: Open-label study

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Updated analysis of the AVAPERL study

Limits:

- Method of randomization was not described
- Method of allocation concealment was not described
- Blinding of outcome assessors and statisticians would probably have been possible

Carbone, D. P. et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *New england journal of medicine*. 376. 2415-2426. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Carbone, D. P. et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *New england journal of medicine*. 376. 2415-2426. 2017

Evidence level: 2

Study type: Randomized controlled trial

To compare the PFS, based on IRRC assessment, of nivolumab monotherapy with investigator's choice chemotherapy in subjects with stage IV or recurrent NSCLC with strongly PD-L1+ tumor expression

Number of Patient: 541 (271 assigned to intervention group and 270 assigned to control group)

Recruitment Phase: From march 2014 through April 2015

Inclusion Criteria: Eligible adult patients had histologically confirmed squamous-cell or nonsquamous stage IV or recurrent NSCLC, an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score of 0 or 1 (on a 5-point scale, with higher numbers indicating greater disability), and measurable disease according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1, 15 and had received no previous systemic anticancer therapy as primary therapy for advanced or metastatic disease. Patients with central nervous system metastases were eligible if they had been adequately treated and had been asymptomatic for at least 2 weeks before randomization. Eligible patients had to not be taking glucocorticoids or had to be taking a stable or decreasing dose of 10 mg or less of prednisone daily (or its equivalent). Previous palliative radiotherapy, if completed at least 2

Intervention: First line Nivolumab administered intravenously at a dose of 3 mg per kilogram of body weight once every 2 weeks

Comparison: Platinum-based chemotherapy administered once every 3 weeks for up to six cycles. Patients receiving chemotherapy could cross over to receive nivolumab at the time of disease progression.

Primary: Progression-free survival, as assessed by blinded independent central review, among patients with a PD-L1 expression level of 5% or more

Secondary: Progression-free survival, as assessed by means of blinded independent central review, among all the patients who had undergone randomization (of whom all had a PD-L1 expression level of ≥1%), overall survival among patients with a PD-L1 expression level of 5% or more and among all the patients who had undergone randomization, and the independently assessed response rate among patients with a PD-L1 expression level of 5% or more.

Results: Progression-free survival

In the primary efficacy analysis population (patients with a PD-L1 expression level of ≥5%), there was no significant difference in progressionfree survival between treatment groups. Among the 423 patients with a PD-L1 expression level of 5% or more, the median progression-free survival was 4.2 months with nivolumab versus 5.9 months with chemotherapy (hazard ratio for disease progression or death, 1.15; 95% confidence interval [CI], 0.91 to 1.45; P=0.25)

Overall survival

The median overall survival was 14.4 months versus 13.2 months (hazard ratio for death, 1.02; 95% CI, 0.80 to 1.30). A

Carbone, D. P. et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 376. 2415-2426. 2017

weeks before randomization, and previous adjuvant or neo-adjuvant chemotherapy that was completed at least 6 months before enrollment were permitted.

Exclusion Criteria: Patients with an autoimmune disease or known EGFR mutations or ALK translocations that were sensitive to available targeted therapy were excluded

total of 128 of 212 patients (60%) in the chemotherapy group received nivolumab as subsequent therapy. Similar results regarding progression-free survival and overall survival were found in the analyses that included all the patients who had undergone randomization.

Adverse events

Treatment related adverse events of any grade occurred in 71% of the patients who received nivolumab and in 92% of those who received chemotherapy. Treatment-related adverse events of grade 3 or 4 occurred in 18% of the patients who received nivolumab and in 51% of those who received chemotherapy. The most common selected adverse events (those with a potential immunologic cause) that were adjudicated as being related to treatment were skin-related events in the nivolumab group and gastrointestinal events in the chemotherapy group. Five deaths were attributed to study treatment. There were two deaths in the nivolumab group (one each from multiorgan failure and pneumonitis) and three in the chemotherapy group (one from sepsis and two from febrile neutropenia).

Author's Conclusion: Nivolumab was not associated with significantly longer progression-free survival than chemotherapy among patients with previously untreated stage IV or recurrent NSCLC with a PD-L1 expression level of 5% or more. Overall survival was similar between groups. Nivolumab had a favorable safety profile, as compared with chemotherapy, with no new or unexpected safety signals.

Carbone, D. P. et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. New england journal of medicine. 376. 2415?2426. 2017

Methodical Notes

Funding Sources: Funded by Bristol-Myers Squibb and others

COI: Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org

Randomization: Only patients with a PD-L1 expression level of 1% or more underwent randomization. Eligible patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive nivolumab (at a dose of 3 mg per kilogram of body weight every 2 weeks) or the investigator’s choice of platinum doublet chemotherapy (every 3 weeks for four to six cycles). Randomization was stratified according to PD-L1 expression level (<5% vs. ≥5%) and tumor histologic findings (squamous vs. nonsquamous)

Blinding: Open-label study
Blinding of outcome investigators

Dropout Rate/ITT-Analysis: Yes

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

-Method of randomization was not specified
- Differences between the groups in factors that may influence outcomes: in the nivolumab group, the percentage of women was lower than that in the chemotherapy group (32% vs. 45%), as was the percentage of patients with a PD-L1 expression level of 50% or more (32% vs. 47%); the percentage of patients with liver metastases was slightly higher in the nivolumab group (20% vs. 13%). In addition, patients in the nivolumab group had a greater tumor burden (on the basis of the median sum of target-lesion diameters) than those in the chemotherapy group).

Chang, Q. et al. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Combined With Concurrent or Sequential Chemotherapy for Patients With Advanced Lung Cancer and Gradual Progression After First-Line EGFR-TKI Therapy: a Randomized Controlled Study. Clinical lung cancer. . . 2020

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Chang, Q. et al. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Combined With Concurrent or Sequential Chemotherapy for Patients With Advanced Lung Cancer and Gradual Progression After First-Line EGFR-TKI Therapy: a Randomized Controlled Study. *Clinical lung cancer*. . . 2020

Evidence level: 2

Study type: Randomized controlled trial

Number of Patient: 99

Recruiting Phase: January 2015 to June 2017

Inclusion Criteria: (1) Disease control lasted 6 months. (2) Target lesion did not reach PD, and the nontarget lesion score was ≥ 2 compared to the previous evaluation. (Progression in nontarget lesions was defined as progression of preexisting lesions, progression due to new lesions in the thoracic cavity, new lesions beyond the thoracic cavity, or new malignant effusion.) Each progression was scored as 1, up to 4 points. (3) Symptoms were scored as ≥ 1 . Clinical symptoms were defined according to 6 items, including cough, hemoptysis, chest pain, fever, dyspnea, and metastasis-related symptoms. Scores 0, 1, and 2 were defined as asymptomatic status, stability of preexisting symptoms, and deterioration of any preexisting symptom or new symptom, respectively. The enrolled patients should also meet the following criteria: female and male subjects aged at least 18 years, Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2 or lower, at least one lesion that can be accurately measured

Intervention: Patients who experienced first gradual progression were randomly divided into two groups according to receipt of concurrent or sequential therapy. The concurrent therapy group continued EGFR-TKI therapy and were treated with pemetrexed (500 mg/m²) plus cisplatin (75 mg/m²) every 4 weeks at the same time (n = 49)

Comparison: The sequential therapy group continued receiving EGFR-TKI alone until the patient again developed PD according to RECIST, then was switched to chemotherapy (pemetrexed plus cisplatin) (n = 50)

Primary: The primary endpoint was PFS. For the concurrent therapy group, PFS ended with the PD to combined treatment or death. PFS of the sequential therapy group was PFS1 plus PFS2; PFS1 was defined as the time to stop TKI treatment, and PFS2 was the time that chemotherapy was provided.

Secondary: Secondary endpoints were overall survival (OS), ORR, disease control rate (DCR), and safety. In the sequential therapy group, ORR and DCR referred to the evaluation of efficacy during chemotherapy

Results: Progression-free survival

The median PFS (mPFS) was 7.7 months (95% confidence interval [CI], 3.6-11.7) in the concurrent group and 5.7 months (95% CI, 3.5-7.9) in the sequential group respectively. The results of Cox analysis of PFS in the two groups showed that the HR between them was 0.66 (95% CI, 0.44-1.00); that is, compared to the sequential group, the concurrent group could reduce the risk of PD by 34%. For the sequential group, the mPFS1 and mPFS2 were 1.8 months (95% CI, 1.4-2.3) and 3.8 months (95% CI, 3.1-4.5), respectively.

The factors of subgroup analysis included gender,

Chang, Q. et al. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Combined With Concurrent or Sequential Chemotherapy for Patients With Advanced Lung Cancer and Gradual Progression After First-Line EGFR-TKI Therapy: a Randomized Controlled Study. *Clinical lung cancer*. . . 2020

at baseline as 10 mm in the longest diameter (except lymph nodes, which must have a short axis 15 mm) with computed tomography, no other history of malignant tumors, no major organ dysfunction, and no evidence of severe or uncontrolled systemic diseases.

Exclusion Criteria: key exclusion criteria of our trial included mutation-positive T790M in gradual PD

age, smoking history, tumor stage, previous response to TKI, and brain metastasis. Concurrent therapy could obviously reduce the risk of PD in patients younger than 65 years (HR ? 0.52; 95% CI, 0.30-0.92). In patients with brain metastasis (HR ? 0.16; 95% CI, 0.03-0.92), and especially for patients with brain metastasis, the reduction of the risk of PD in the concurrent group could be as much as 84%

Overall survival

A total of 68 patients (68.7%) died, 28 (57.1%) in the concurrent group and 40 (80.0%) in the sequential group. The median overall survival of the concurrent group was longer than that of the sequential group (20.0 vs. 14.7 months; hazard ratio = 0.52; 95% CI, 0.32-0.85; P = .038).

Adverse events

Eighty patients (80.8%) reported AEs of grades 1 to 4; no patient reported grade 5 AEs, and no patient discontinued therapy because of AEs. There was no significant difference in the incidence of all AEs between the two groups (85.7% vs. 76.0%, respectively; P = .220), and the incidence of grade 3/4 AEs was also similar (16.3% vs. 8%; P = .336). The most common AEs were leucopenia, anemia, and elevated liver enzymes in the concurrent

Chang, Q. et al. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Combined With Concurrent or Sequential Chemotherapy for Patients With Advanced Lung Cancer and Gradual Progression After First-Line EGFR-TKI Therapy: a Randomized Controlled Study. *Clinical lung cancer*. . . 2020

group, whereas leucopenia, constipation, and nausea were the most common toxicities in the sequential group. Between the two groups, the most common possibly drug-related grade 3/4 AE was leucopenia.

Author's Conclusion: For patients with advanced nonesmall-cell lung cancer and gradual progression who are EGFR-T790M mutation negative after initial EGFR-TKI therapy, EGFR-TKI combined with chemotherapy confers longer PFS and overall survival than sequential EGFR-TKI and chemotherapy does.

Methodical Notes

Funding Sources: Western Medicine Guide Project of the Shanghai Committee of Science and Technology (grants 16411964700 and 18411968500) as well as support from AstraZeneca and DIAN Diagnostics.

COI: The authors have stated that they have no conflict of interest.

Randomization: Patients were equally divided into two groups using minimization software. Randomization did not include stratification factors.

Blinding: Not described

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Chang, Q. et al. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Combined With Concurrent or Sequential Chemotherapy for Patients With Advanced Lung Cancer and Gradual Progression After First-Line EGFR-TKI Therapy: a Randomized Controlled Study. *Clinical lung cancer*. . . 2020

Limits:

- Method of allocation concealment was not described
- Small study groups and single-center study
- Blinding was not described

Cicenas, S. et al. Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study). *Lung cancer (amsterdam, netherlands)*. 102. 30-37. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 643 patients</p> <p>Recruitment Phase: Between September 6, 2011 and June 10, 2014</p> <p>Inclusion Criteria: Males or females aged ≥18 years with advanced/recurrent (stage IIIB) or metastatic (stage IV) NSCLC who had completed four cycles of platinum-based chemotherapy without progression of disease (end of last chemotherapy cycle ≥28 days prior to randomization) were eligible. Patients were required to have an Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) of 0 or 1.</p>	<p>Intervention: Maintenance erlotinib 150 mg/day orally (early erlotinib) until disease progression, death, or unacceptable toxicity (N = 322)</p> <p>Patients who progressed on erlotinib during the blinded phase received second-line treatment with an approved therapy (e.g. pemetrexed or docetaxel, but not EGFR-directed therapies) or best supportive care (BSC). All patients who completed the blinded and/or open-label study phases entered the survival follow-up phase, unless they withdrew consent for further study participation.</p> <p>Comparison: Placebo (late erlotinib) until disease progression, death, or unacceptable toxicity (N = 321)</p> <p>Patients who progressed on placebo during the blinded phase received erlotinib 150 mg/day orally</p>	<p>Primary: overall survival (OS)</p> <p>Secondary: PFS, objective response rate (ORR), and disease control rate (DCR)</p> <p>Results: Overall survival As of March 23, 2015, 242 (75.2%) OS events had occurred with early erlotinib versus 235 (73.2%) with late erlotinib. Median OS was 9.7 and 9.5 months with early erlotinib and late erlotinib, respectively (HR, 1.02, 95% CI: 0.85-1.22; log-rank p = 0.82). The 1-year OS rate was 42% in both treatment arms. Results of subgroup analyses of OS according to stratification factors, demographics, or baseline characteristics, were generally consistent with those in the overall study population. The HR for OS showed a trend in favor of erlotinib maintenance.</p>

Cicenas, S. et al. Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study). *Lung cancer (amsterdam, netherlands)*. 102. 30?37. 2016

Exclusion Criteria: Patients with known EGFR-activating mutations (exon 19 deletion and exon 21 L858R mutations) determined by local testing were excluded from the study. Prior exposure to EGFR inhibitors such as erlotinib, gefitinib, or cetuximab, or prior chemotherapy or systemic antineoplastic therapy for advanced disease before screening was not permitted. Neither was the use of pemetrexed in the maintenance setting (pemetrexed was allowed during the chemotherapy run-in phase). Additional exclusion criteria included: any other malignancies within 5 years, except for curatively resected carcinoma in situ of the cervix, basal or squamous cell skin cancer, ductal carcinoma in situ, or organ-confined prostate cancer; central nervous system (CNS) metastases or spinal cord compression that had not been definitely treated with surgery and/or radiation, or treated CNS metastases or spinal cord compression without stable disease for ≥2 months; or any unstable systemic disease, metabolic dysfunction, physical examination finding, or clinical laboratory finding that contraindicated the use of study medication(s) or that might have affected the interpretation of the results or rendered the patient at high risk from treatment complications.

as an open-label second-line treatment until disease progression, death, or unacceptable toxicity

nance over second-line erlotinib treatment in female patients (HR, 0.78, 95% CI: 0.53?1.13), but no benefit of maintenance erlotinib was seen in patients with SD (HR, 1.11, 95% CI: 0.88?1.39), although the study was not powered for subgroup analyses.

Progression-free survival

No progression-free survival, objective response rate, or disease control rate benefit was observed with maintenance erlotinib. Median PFS was 13.0 weeks with maintenance erlotinib and 12.0 weeks with placebo (HR, 0.94, 95% CI: 0.80?1.11; log-rank $p = 0.48$). The 6-month PFS rate was 24% (95% CI: 19.5?28.9) and 27% (95% CI: 22.2?32.0) in the placebo and erlotinib arms, respectively.

Adverse events

The pattern of adverse events (AEs) was consistent with previous trials; 11 patients who received blinded erlotinib and 3 who received placebo died during the blinded maintenance phase due to non-treatment-related AEs.

Author's Conclusion: OS with maintenance erlotinib was not superior to second-line treatment in patients whose tumor did not harbor an EGFR-activating mutation. Safety results were consistent

Cicènas, S. et al. Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study). Lung cancer (amsterdam, netherlands). 102. 30?37. 2016

with the established safety profile of erlotinib. Thus, maintenance treatment with erlotinib in patients with advanced/metastatic NSCLC without EGFR-activating mutations is considered unfavorable.

Methodical Notes

Funding Sources: This study was funded by F. Hoffmann-La Roche Ltd. Third party medical writing support, under the direction of the authors, was provided by Fiona Fernando, PhD, of Gardiner-Caldwell Communications, and was funded by F. Hoffmann-La Roche Ltd.

COI: Drs. Cicènas, Petrov, and Hotko have no conflicts of interest to disclose; Dr. Geater reports research grants from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eisai, Novartis, Roche, and Teva Pharmaceuticals, and honoraria from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, and Roche; Dr. Hooper is an employee of, and owns stock in, Roche Products Ltd.; Dr. Xia is an employee of Roche Product Development; Dr. Mudie is an employee of, and owns stock in, F. Hoffmann-La Roche, Ltd.; Dr. Wu reports payment for participation in speakers' bureaus for AstraZeneca, Eli Lilly, Roche, and Sanofi.

Randomization:

Randomization was stratified according to: histology (squamous vs. nonsquamous); stage (IIIB vs. IV); response to initial chemotherapy (complete response [CR]/partial response [PR] vs. SD); inclusion of bevacizumab in the first-line chemotherapy run-in phase (yes vs. no); smoking status (current vs. former vs. never); and geographical region.

Method of randomization and allocation concealment was not specified

Blinding: Blinded phase and open-label phase

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Cicenas, S. et al. Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study). Lung cancer (amsterdam, netherlands). 102. 30?37. 2016

Limits:

-Method of randomization and allocation concealment was not described

Corre, R. et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: the Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. Journal of clinical oncology. 34. 1476?1483. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 494</p> <p>Recruiting Phase: Between January 2010 and January 2013</p> <p>Inclusion Criteria: The main eligibility criteria were age \geq 70 years, histologically or cytologically proven advanced NSCLC, measurable disease according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.0, and Eastern Cooperative Oncology Group PS of 0 to 2. Adequate hematologic, renal (creatinine clearance \geq 45 mL/min using Modification of Diet in Renal Disease equation), and hepatic function was required. At inclusion, EGFR and ALK status was wild type or unknown.</p> <p>Exclusion Criteria: The main exclusion criteria</p>	<p>Intervention: All patients had a CGA performed by their regular cancer physician. In the standard arm, patients with PS \leq 1 and age \geq 75 years received a carboplatin-based doublet according to their tumor histology, namely carboplatin (area under the curve 5 on day 1) plus pemetrexed (500 mg/m² on day 1) for nonsquamous carcinoma and carboplatin (area under the curve 5 on day 1) plus gemcitabine (1,000 mg/m² on days 1 to 8) for squamous carcinoma. Patients with a PS of 2 and/or age greater than 75 years received single-agent docetaxel (38 mg/m² on days 1 to 8) (N = 251)</p> <p>Comparison: In the CGA arm, the following three groups of patients were defined according to the CGA (Table 1): fit patients received the same histology-based carboplatin doublet as in the standard arm; vulnerable patients received single-agent docetaxel; and frail patients received BSC (N = 243)</p>	<p>Primary: The primary end point was the treatment failure-free survival (TFFS), which was defined as the time elapsing between random assignment and early treatment discontinuation as a result of any reason (including disease progression, treatment toxicity, or early death), disease progression, or death (resulting from any cause).</p> <p>Secondary: OS, progression-free survival (PFS; defined as the time from random assignment to progression or death), overall response rate, tolerability, quality of life (QoL), and QoL-adjusted survival.</p> <p>Results: Four hundred ninety-four patients were randomly assigned (standard arm, n = 251; CGA arm, n = 243). Median age was 77 years. Median follow-up was 4.5 months (range, 0 to 36.7 months), and the final cutoff date was March 2014.</p> <p>In the standard and CGA arms, 35.1% and 45.7% of patients received a carboplatin-based doublet, 64.9% and 31.3% received docetaxel, and 0% and</p>

Corre, R. et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: the Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *Journal of clinical oncology*. 34. 1476?1483. 2016

were severe concurrent disorders, active malignancy within the past 5 years, and symptomatic brain metastases. Patients with a bronchoalveolar, neuroendocrine, or composite cancer histology were not eligible.

23.0% received best supportive care, respectively.

Treatment failure-free survival

In the standard and CGA arms, median TFFS times were 3.2 and 3.1 months, respectively (hazard ratio, 0.91; 95% CI, 0.76 to 1.1). In the standard arm, the median TFFS times among patients treated with a carboplatin doublet and with docetaxel were 4.4 and 2.9 months, respectively. In the CGA arm, the median TFFS times among patients treated with a carboplatin doublet, single-agent docetaxel, and BSC were 4.8, 2.6, and 1.3 months, respectively. The reasons for treatment failure (Table 3) were not significantly different between the arms, except that failures as a result of toxicity were more frequent in the standard arm than the CGA arm (11.8% v 4.8%, respectively; P = .007).

Progression-free survival

PFS did not differ significantly between the standard and CGA arms (3.7 v 3.4 months, respectively; P = .59).

Overall survival

OS was not significantly different between the standard and CGA arms. Median OS times were 6.4 and 6.1 months, respectively (hazard ratio, 0.92; 95% CI, 0.79 to 1.1). In the standard arm, median

Corre, R. et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: the Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *Journal of clinical oncology*. 34. 1476?1483. 2016

OS times among patients treated with a carboplatin doublet and with docetaxel were 8.6 and 5.7 months, respectively. In the CGA arm, median OS times among patients treated with a carboplatin doublet, single-agent docetaxel, and BSC were 10.0, 4.9, and 2.8 months, respectively.

Adverse events

Patients in the CGA arm, compared with standard arm patients, experienced significantly less all grade toxicity (85.6% v 93.4%, respectively P = .015) and fewer treatment failures as a result of toxicity (4.8% v 11.8%, respectively; P = .007).

Author's Conclusion: In elderly patients with advanced NSCLC, treatment allocation on the basis of CGA failed to improve the TFFS or OS but slightly reduced treatment toxicity.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by grants from Eli Lilly, Sanofi, Roche, and Chuga??.

COI: Disclosures provided by the authors are available with this article at www.jco.org

Randomization: Yes, but method of randomization and allocation concealment was not specified

Blinding: Open-label study
Outcome-assessors were blinded

Corre, R. et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: the Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *Journal of clinical oncology*. 34. 1476?1483. 2016

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

- Method of randomization was not specified
- Method of allocation concealment was not specified

Ellis, P. M. et al. Dacomitinib compared with placebo in pretreated patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NCIC CTG BR.26): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The lancet. Oncology*. 15. 1379?1388. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial To assess dacomitinib versus best supportive care in a phase 3 setting of an unselected population of heavily pretreated patients with non-small-cell lung cancer.</p> <p>Number of Patient: 720 patients (480 Dacomitinib, 240 placebo)</p> <p>Recruiting Phase: Between Dec 23, 2009, and June 11</p> <p>Inclusion Criteria: Eligible patients were aged 18 years or older and had histologically or cytologically con-</p>	<p>Intervention: Oral dacomitinib (45 mg daily) was administered in a double-blind fashion and continued until disease progression or unacceptable toxicity occurred. A maximum of two dose reductions (to 30 mg or 15 mg) were permitted</p> <p>Comparison: Placebo</p>	<p>Primary: Overall survival, measured from the date of randomisation until the date of death from any cause</p> <p>Secondary: Overall survival in the KRAS wild-type and EGFR mutation subsets, progression-free survival, defined as time from randomisation to progression or death from any cause, the proportion of patients achieving an objective response, assessed according to RECIST 1.1,20 time to response and response duration, toxicity, quality-of-life, defined as time from randomisation to symptom deterioration, health economic assessment (incremental cost-effectiveness and cost?utility analysis from the perspective of a government payer; results not reported here), and translational outcomes with tissue and blood markers.</p>

Ellis, P. M. et al. Dacomitinib compared with placebo in pretreated patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NCIC CTG BR.26): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 15. 1379-1388. 2014

confirmed non-small-cell lung cancer, tumour tissue available for translational studies, assessable disease by RECIST 1.1.20 (but measurable disease was not required), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-3 (patients with performance status of 3 were only eligible if they were believed to have a life expectancy of 6 weeks or more), creatinine less than 1.5 times the upper limit of normal (ULN), bilirubin less than 1.5 times the ULN, alanine aminotransferase less than 2.5 times the ULN (unless liver metastases were present, in which case <5 times the ULN), and at least 21 days since previous therapy. Patients needed to have received the following previous standard systemic therapies for advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: one or two previous chemotherapy lines (this requirement was increased to a maximum of three after a protocol amendment [July 21, 2011] to account for variation in the standard of care in different jurisdictions); a previous platinum agent and at least one chemotherapy combination regimen (apart from patients aged 70 years or older for whom single agent and non-platinum chemotherapy was permissible); and previous erlotinib or gefitinib, but no previous therapy with an irreversible EGFR tyrosine-kinase inhibitor?previous EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy had to have failed.

Exclusion Criteria: Patients were ineligible if: they were undergoing any concurrent treatment with any

Results: At the final analysis (January, 2014), median follow-up was 23.4 months (IQR 15.6-29.6) for patients in the dacomitinib group and 24.4 months (11.5-38.9) for those in the placebo group. All 720 patients were included in the efficacy analyses. At the final analysis, 602 (84%) of 720 patients had died (403 [84%] of 480 patients in the dacomitinib group and 199 [83%] of 240 in the placebo group), primarily from non-small-cell lung cancer.

Overall survival

Dacomitinib did not improve overall survival compared with placebo (median 6.83 months [95% CI 6.08-7.49] for dacomitinib vs 6.31 months [5.32-7.52] for placebo; hazard ratio [HR] 1.00 [95% CI 0.83-1.21]; p=0.506). Compared with placebo, the effect of dacomitinib on overall survival seemed similar in patients with EGFR-mutation-positive tumours (HR 0.98, 95% CI 0.67-1.44) and EGFR wild-type tumours (0.93, 0.71-1.21; pinteraction=0.69). However, we noted qualitative differences in the effect of dacomitinib on overall survival for patients with KRAS-mutation-positive tumours (2.10, 1.05-4.22) and patients with KRAS wild-type tumours (0.79, 0.61-1.03; pinteraction=0.08).

Progression-free survival

However, patients in the dacomitinib group had longer progression-free survival than those in the placebo group (median 2.66 months [1.91-3.32] vs 1.38 months [0.99-1.74],

Ellis, P. M. et al. Dacomitinib compared with placebo in pretreated patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NCIC CTG BR.26): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 15. 1379-1388. 2014

other experimental drug or other anti-cancer therapy, or with any other drugs highly dependent on CYP2D6 metabolism; they had had uncontrolled cardiovascular diseases, prolonged QT interval from any cause, untreated CNS metastases, uncontrolled infections, or if they were pregnant, or using inadequate contraception.

respectively; HR 0.66 [95% CI 0.55-0.79]; $p < 0.0001$), and a significantly greater proportion of patients in the dacomitinib group achieved an objective response than in the placebo group (34 [7%] of 480 patients vs three [1%] of 240 patients, respectively; $p = 0.001$).

Adverse events

185 (39%) of 477 patients who received dacomitinib and 86 (36%) of 239 patients who received placebo had serious adverse events. The most common grade 3/4 adverse events were diarrhoea (59 [12%] patients on dacomitinib vs no controls), acneiform rash (48 [10%] vs one [$< 1\%$]), oral mucositis (16 [3%] vs none), and fatigue (13 [3%] vs four [2%]). The numbers of serious adverse events leading to death (all-cause fatal events within 30 days, or those regarded as related to study medication within 30 days after last dose of study medication) were similar between the two treatment groups (90 [19%] patients vs 47 [20%] controls). These events were mainly related to non-small-cell lung cancer. Three deaths were judged by the investigators to be related to dacomitinib (two respiratory failures and one death not otherwise specified).

Quality of life

Compared with placebo, patients allocated dacomitinib had significantly longer time to deterioration of cough ($p < 0.0001$), dyspnoea ($p = 0.049$), and pain ($p = 0.041$). We noted no systematic difference between the treatment groups for the five functional domains.

Ellis, P. M. et al. Dacomitinib compared with placebo in pretreated patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NCIC CTG BR.26): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 15. 1379-1388. 2014

Patients on dacomitinib had consistently better quality-of-life scores for constipation than did those on placebo, but worse scores for diarrhoea. Quality of life was better for haemoptysis in the dacomitinib group than the placebo group, but worse for appetite loss, sore mouth, and trouble swallowing; no consistent results were noted in other symptoms (data not shown).

Author's Conclusion: Dacomitinib did not increase overall survival and cannot be recommended for treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and an EGFR tyrosine-kinase inhibitor.

Methodical Notes

Funding Sources: Canadian Cancer Society Research Institute and Pfizer

COI: PME declares honoraria from Pfizer (from 2010), Roche, and Boehringer-Ingelheim. FAS declares honoraria from Roche. GL declares honoraria from Pfizer and Novartis. AM declares honoraria from Pfizer, AstraZeneca, and Roche. NB declares honoraria from Pfizer. RSS declares honoraria from AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, and Roche. M-ST declares honoraria from Pfizer, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Roche, and Novartis. ZG is a Pfizer employee. GDG reports honoraria from Roche. PAB is funded by a Cancer Care Ontario Research Chair in Experimental Therapeutics. MM, FP, LS, SS, BCC, NBL, MRS, CWL, RW, VC, AGF, JHK, CFW, and KD declare no competing interests.

Randomization: Randomisation was done by the NCIC CTG centrally through a web-based system, after confirmation of eligibility. Patients were stratified according to centre, ECOG performance status (0-1 vs 2-3), tobacco use (never vs former or current), best response to previous EGFR tyrosine-kinase inhibitor (progressive disease [PD] vs other), weight loss within the previous 3 months (<5% vs ≥5% or unknown), and ethnicity (East Asian vs other), then randomly assigned 2:1 to either dacomitinib or placebo using the dynamic minimisation method. Patients, investigators, response assessors, and the study statistician were all masked to treatment allocation.

Ellis, P. M. et al. Dacomitinib compared with placebo in pretreated patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NCIC CTG BR.26): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The lancet. Oncology*. 15. 1379-1388. 2014

Blinding: Double-blind study

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Fiteni, F. et al. Health-related quality of life in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer comparing carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy with monotherapy in the Phase 3 IFCT-0501 trial. *European journal of cancer*. 51. S613-S614. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 451</p> <p>Recruiting Phase: Between April 2006 and December 2009</p> <p>Inclusion Criteria: Patients were eligible if they were aged 70-89 years, had histologically or cytologically proven unresectable stage IV NSCLC, or had stage III disease unsuitable for radical radiation therapy. Performance status score had to be 2 or lower. Adequate haematological, renal (creatinine clearance >0.75 ml/s) and hepatic functions and a life expectancy of at least 12 weeks were required. Previous radiation therapy</p>	<p>Intervention: Patients assigned doublet chemotherapy received intravenous carboplatin AUC 6 on day 1 and 90 mg/m² paclitaxel on days 1, 8, and 15.</p> <p>Comparison: Those assigned monotherapy received 25 mg/m² vinorelbine on days 1 and 8 or 1150 mg/m² gemcitabine on days 1 and 8; the choice between vinorelbine and gemcitabine was made by each centre at the beginning of the study. Cycles were repeated every 4 weeks (3 weeks of treatment plus 1 week without) for doublet chemotherapy and every 3 weeks (2 weeks of treatment plus 1 week without) for monotherapy, with planned maximums of four and five cycles, respectively.</p>	<p>Primary: Overall survival (OS), defined as the time from randomisation to death from any cause. Survival was censored at last follow-up or at the final analysis</p> <p>Secondary: Progression-free survival (PFS), defined as the time from randomisation to documented disease progression or death, whichever occurred first, response to first-line therapy at 6 weeks, and grade 3-4 toxic effects. PFS was censored at last follow-up or analysis; Health-related quality of life</p> <p>Results: In total, 451 patients aged 70-89 years with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) were randomly assigned to receive carboplatin plus paclitaxel or vinorelbine or gemcitabine.</p> <p>Health-related Quality of Life</p>

Fiteni, F. et al. Health-related quality of life in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer comparing carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy with monotherapy in the Phase 3 IFCT-0501 trial. *European journal of cancer*. 51. S613?S614. 2015

at symptomatic sites was allowed if it had been completed at least 3 weeks before inclusion. Patients with asymptomatic brain metastases were eligible.

Exclusion Criteria: Exclusion criteria were active malignancy within the past 5 years, any previous chemotherapy, and peripheral neuropathy of grade 2 or higher. Additionally, patients with comorbidities that impaired administration of chemotherapy or who had respiratory impairment that required chronic oxygen delivery were excluded.

HRQoL was assessed by means of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 questionnaire at baseline, week 6 and week 18. Using a five-point decrease as the minimal clinically important difference, patients treated with the chemotherapy doublet exhibited a significant longer time until definitive deterioration (TUDD) for two HRQoL dimensions: physical functioning (median TUDD: 2.04 for the doublet versus 1.71 months for monotherapy; log-rank $p=0.01$) and nausea and vomiting (median: not reached versus 4.83, respectively; log-rank $p=0.046$). Cox multivariate analysis revealed the carboplatin and paclitaxel arm to be independently associated with longer TUDD for these two HRQoL dimensions. In addition, TUDD didn't significantly differ between the two arms for all the other HRQoL dimensions. The chemotherapy doublet did not reduce TUDD in elderly patients with advanced NSCLC. Moreover, TUDD was prolonged for two HRQoL dimensions, namely physical functioning and nausea and vomiting.

Author's Conclusion: In conclusion, this study showed that, compared with vinorelbine or gemcitabine monotherapy, carboplatin?paclitaxel for elderly patients with advanced NSCLC was associated with a statistically significant longer TUDD for several HRQoL dimensions, while similar TUDD were observed between both treatments for all other HRQoL dimensions. These findings

Fiteni, F. et al. Health-related quality of life in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer comparing carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy with monotherapy in the Phase 3 IFCT-0501 trial. *European journal of cancer*. 51. S613?S614. 2015

add support for claims of the benefit of the carboplatin weekly paclitaxel doublet chemotherapy in this elderly patient population, proving a significant increase in overall survival. Although at the cost of a slight increase in toxicity, this regimen was proven to induce significant improvement in important HRQoL dimensions and caused no alterations in the other dimensions.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by the Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique and the Ligue Nationale Contre le Cancer.

COI: Disclosures can be found alongside the online version of this article at erj.ersjournals.com

Randomization: Patients were randomly assigned 1:1 to the two treatment groups. Randomisation was done centrally by computer. We used the minimisation method and stratified patients by study centre, WHO performance status score (0?1 vs 2), stage (III vs IV), and age (?80 vs >80 years).

Blinding: Open-label study

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Post-hoc analysis of the Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT; French Intergroup of Thoracic Oncology) study from 2011. In this analysis, only the results for the secondary outcome Health-related quality of life are presented.

Limits:

-Method of allocation concealment was not described

-Blinding of the outcome-assessors and statisticians could have been achieved

Galetta, D. et al. Cisplatin/Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed Versus Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Advanced Nonsquamous Lung Cancer: the GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE Phase III Randomized Trial. *Clinical lung cancer*. 16. 262-273. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 118 patients</p> <p>Recruiting Phase: From January 2011 to March 2012</p> <p>Inclusion Criteria: Inclusion required: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 to 1; age 18 to 70 years; measurable disease according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST; version 1.1)10 that had not been previously irradiated; a life expectancy longer than 12 weeks; adequate bone marrow, renal, and hepatic functions; and coagulation parameters with International Normalized Ratio 1.5 and Partial Thromboplastin Time 1.5 times the upper normal laboratory range.</p> <p>Exclusion Criteria: Exclusion criteria included: mixed NSCLC tumors with a predominant squamous component histotype; activating EGFR mutations; history of gross hemoptysis; tumor invading</p>	<p>Intervention: CP arm received cisplatin (75 mg/m² on day 1) and pemetrexed (500 mg/m² on day 1) every 3 weeks, for 6 cycles followed, in case of no disease progression, by maintenance pemetrexed (500 mg/m² on day 1) every 3 weeks, until progression, unacceptable toxicity, or death. These patients received oral folic acid 400 mg daily and a vitamin B12 injection every 9 weeks from 1 to 2 weeks before the first dose of treatment until 3 weeks after the last dose (N = 60)</p> <p>Comparison: Patients assigned to the CbTB arm received carboplatin (area under the curve [AUC] 6 on day 1), paclitaxel (200 mg/m² on day 1), and bevacizumab (15 mg/kg on day 1) every 3 weeks, for 6 cycles followed, in case of no disease progression, by maintenance bevacizumab (15 mg/kg on day 1) every 3 weeks, until progression, unacceptable toxicity, or death (N = 58)</p>	<p>Primary: The primary end point was the difference, in terms of QoL, between the 2 treatment arms after 12 weeks of maintenance, measured according to 2 coprimary end points, EQ5D Index total score and EQ5D-VAS.</p> <p>Secondary: Secondary end points included the evaluation of QoL at the planned time points, toxicity, objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS).</p> <p>Results: One hundred eighteen patients were randomized to CP (n = 60) or CbTB (n = 58). Baseline characteristics were well balanced. The proportion of patients evaluable for the primary end point was lower than planned.</p> <p>Quality of life After 12 weeks of maintenance, the difference between mean changes in EQ5D-I was 0.137, favoring CP (95% confidence interval [CI], 0.02 to 0.29, Wilcoxon P = .078), although not statistically significant; and the difference between mean changes in EQ5D-VAS was 0.97 (95% CI, 9.37 to 11.31, Wilcoxon P = .41).</p>

Galetta, D. et al. Cisplatin/Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed Versus Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Advanced Nonsquamous Lung Cancer: the GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE Phase III Randomized Trial. *Clinical lung cancer*. 16. 262-273. 2015

or abutting major blood vessels; brain metastases not previously treated with radiotherapy; previous neoadjuvant or adjuvant chemotherapy within 6 months before study enrollment; history of cardiac disease; clinically significant third-space fluid collections; the use of aspirin (> 325 mg/d), clopidogrel (> 75 mg/d), dipyridole, ticlopidine, or clostazol within 10 days of enrollment; uncontrolled hypertension; history of thrombotic disorders; and patients with other currently active malignancies.

Objective Response Rate

During the first 6 cycles of treatment, 24 partial responses (40.0%) were noted in the CP arm and 30 partial responses (51.7%) were observed in the CbTB arm ($P = .27$). The disease control rate, including objective responses and stable disease, was 88.3% and 79.3%, respectively ($P = .28$).

Adverse events

During the initial 6 cycles of chemotherapy, Grade 3 to 4 neutropenia was reported in 5 patients (8.3%) in the CP arm and in 6 patients (10.3%) in the CbTB arm ($P = .76$), with 0% and 1.7% rate of febrile neutropenia, respectively. Thrombocytopenia was more frequent with CbTB ($P = .023$), without a significant difference in severe grades ($P = .49$). Significantly worse nausea was reported with CP, and significantly worse hair loss and neurotoxicity was reported with CbTB. One toxic death was recorded in the CbTB arm (due to fatal hemoptysis), and no toxic deaths were reported in the CP arm.

Progression-free survival and overall survival

As of June 30, 2013, with a median follow-up of 27.0 months, 102 events for PFS analysis (progression of disease or death without progression) were

Galetta, D. et al. Cisplatin/Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed Versus Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Advanced Nonsquamous Lung Cancer: the GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE Phase III Randomized Trial. *Clinical lung cancer*. 16. 262-273. 2015

recorded (51 events in each arm), and 86 deaths were recorded (43 in the CP arm and 43 in the CbTB arm). Median PFS was 8.1 months (95% CI, 7.5-10.8) in the CP arm, and 8.3 months (95% CI, 6.1-11.5) in the CbTB arm (hazard ratio [HR], 0.79; 95% CI, 0.53-1.17; log-rank test P = .24). Median OS was 14.0 months (95% CI, 10.5-20.3) in the CP arm, and 14.4 months (95% CI, 10.9-19.1) in the CbTB arm (HR, 0.93; 95% CI, 0.60-1.42, log-rank test P = .73).

Author's Conclusion: There was no statistically significant difference in QoL between the 2 regimens, although the change in EQ5D Index was better with CP compared with CbTB, with a difference in mean changes between arms in this copriary end point that was equal to the MID (0.137). However, ERACLE was not designed or powered to demonstrate equivalence of QoL for the treatment regimens thus, this is a negative results study. The efficacy results are consistent with other phase III first-line studies of platinum doublets for induction followed by continuation maintenance for patients whose disease does not progress. Although the toxicity profiles for the regimens differed, both demonstrated tolerability and were

Galetta, D. et al. Cisplatin/Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed Versus Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Advanced Nonsquamous Lung Cancer: the GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE Phase III Randomized Trial. *Clinical lung cancer*. 16. 262-273. 2015

consistent with those reported in other similar trials. These results underscore the need to choose the regimen most appropriate on the basis of the specific clinical situation for each patient.

Methodical Notes

Funding Sources: Not described

COI: Domenico Galetta, Massimo Di Maio and Giuseppe Colucci received honoraria for advisory board by Eli Lilly Italia. Saverio Cinieri, Vittorio Gebbia and Alessandro Morabito received honoraria for advisory board by Eli Lilly and Roche. The remaining authors have stated that they have no conflicts of interest.

Randomization: Randomization was performed using permuted blocks with variable block size, according to the MoSesOackford algorithm, and the procedure was stratified according to center and tumor stage (IIIB vs. IV/relapsed)

Blinding: Not described

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

- Number of included patients was small
- Funding sources were not described
- Unclear, if blinding was performed

Govindan, R. et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 35. 3449-3457. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 956 patients</p> <p>Recruitment Phase: Between August 2011 and June 2015</p> <p>Inclusion Criteria: Patients age \geq 18 years with histologically or cytologically confirmed recurrent or stage IV squamous NSCLC, measurable disease per mWHO criteria,^{31,32} an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 or 1, and adequate organ function were eligible.</p> <p>Exclusion Criteria: Key exclusion criteria included prior systemic therapy for locally advanced or metastatic NSCLC (except radiation therapy or locoregional surgery or adjuvant or neoadjuvant therapy completed \geq 1 year before enrolling) and a history of brain metastases</p>	<p>Intervention: The trial had two phases?induction and maintenance. Induction treatment was paclitaxel 175 mg/m² plus carboplatin area under the concentration-time curve 6, both given intravenously (IV) every 3 weeks for six 3-week cycles starting at random assignment, with blinded ipilimumab 10 mg/kg (N=479) or placebo (N = 477) IV given every 3 weeks for up to four doses, starting at cycle 3. Patients with a complete response (CR), partial response, or stable disease after induction treatment were eligible for maintenance treatment. Maintenance, beginning 9 weeks after the final induction dose of ipilimumab or placebo, comprised blinded ipilimumab 10 mg/kg or placebo IV given every 12 weeks until progressive disease per mWHO criteria or unacceptable toxicity, for \geq 3 years from the first dose of blinded treatment.</p> <p>Comparison: Placebo</p>	<p>Primary: The primary end point was OS among all randomly assigned patients who received at least one dose of blinded therapy (modified intent-to-treat [mITT] population).</p> <p>Secondary: Secondary end points were OS among all randomly assigned patients (intent-to-treat [ITT] population) and PFS in the mITT population. Other end points included objective response rate (ORR), duration of response, and safety.</p> <p>Results: Of 956 randomly assigned patients, 749 received at least one dose of blinded study therapy (chemotherapy plus ipilimumab, n = 388; chemotherapy plus placebo, n = 361).</p> <p>Overall survival Median OS was 13.4 months for chemotherapy plus ipilimumab and 12.4 months for chemotherapy plus placebo. The study did not meet its primary end point; there was no statistically significant difference in OS between the two treatment arms in the mITT population (HR, 0.91; 95% CI, 0.77 to 1.07; log-rank P = .25)</p> <p>Progression-free survival</p>

Govindan, R. et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 35. 3449-3457. 2017

PFS did not differ between the treatment arms. Median progression-free survival was 5.6 months for both groups (hazard ratio, 0.87; 95% CI, 0.75 to 1.01).

Adverse events

Rates of grade 3 or 4 treatment-related adverse events (TRAEs), any-grade serious TRAEs, and TRAEs leading to discontinuation were numerically higher with chemotherapy plus ipilimumab (51%, 33%, and 28%, respectively) than with chemotherapy plus placebo (35%, 10%, and 7%, respectively). Seven treatment-related deaths occurred with chemotherapy plus ipilimumab, and one occurred with chemotherapy plus placebo.

Author's Conclusion: The addition of ipilimumab to first-line chemotherapy did not prolong OS compared with chemotherapy alone in patients with advanced squamous NSCLC. The safety profile of chemotherapy plus ipilimumab was consistent with that observed in previous lung and melanoma studies. Ongoing studies are evaluating ipilimumab in combination with nivolumab in this population.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by Bristol-Myers Squibb, which also funded medical writing assistance.

COI: Disclosures provided by the authors are available with this article at

Govindan, R. et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 35. 3449-3457. 2017

jco.org.

Randomization: Random assignment was stratified by ECOG PS (0 v 1), smoking status (heavy smokers [patients who smoked \geq 10 pack-years] v light smokers or nonsmokers [patients who did not meet the criteria to be classified as a heavy smoker]), sex, and region (North America or Western Europe v other).

Blinding: Double-blind study

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Gridelli, C. et al. Safety and Efficacy of Bevacizumab Plus Standard-of-Care Treatment Beyond Disease Progression in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: the AvaALL Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology.* 4. e183486. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 485</p> <p>Recruitment Phase: Between June 2011 and January 2015</p> <p>Inclusion Criteria: Nonsquamous NSCLC progressing following first-line bevacizumab (4-6 cycles) plus platinum-doublet chemotherapy, and at least 2 cycles of bevacizumab maintenance monotherapy prior to first progression; more than 2 consecutive cycles of bevacizumab between end of first-line and first day of</p>	<p>Intervention: Second-line investigators choice of standard of care (SOC) + Bevacizumab (7.5 or 15mg/kg every 21 days) (N = 245)</p> <p>Comparison: Second-line investigators choice of standard of care (SOC) (N=240)</p>	<p>Primary: OS beyond first progression of continuous bevacizumab therapy vs SOC.</p> <p>Secondary: PFS from randomization at first progression to second (PFS2) and third progression (PFS3), time to progression (TTP) from randomization at first progression to second (TTP2) and third progression (TTP3) and safety</p> <p>Results: Between June 2011 and January 2015, 485 patients (median age, 63.0 years [range, 26-84 years]; 293 [60.4%] male) were randomized. The final cutoff date was June 24, 2016. The primary analysis was conducted 60 months after</p>

Gridelli, C. et al. Safety and Efficacy of Bevacizumab Plus Standard-of-Care Treatment Beyond Disease Progression in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: the AvaALL Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 4. e183486. 2018

second-line treatment; at least 1 measurable lesion (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, version 1.1); and Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) of 0 to 2. Patients with asymptomatic treated brain metastases were eligible if treatment was completed at least 28 days before randomization.

Exclusion Criteria: Exclusion criteria were as follows: mixed non-small cell and small cell tumors or mixed adenosquamous carcinomas with predominant squamous component; epidermal growth factor receptor mutation-positive disease; grade at least 2 hemoptysis 3 months or less before randomization; tumor invading a major blood vessel on imaging; radiotherapy 28 days or less before randomization.

first patient enrollment (prespecified in the protocol); the database closed with 387 OS events.

Overall Survival

Median OS was numerically longer with bevacizumab plus SOC vs SOC but was not statistically significant: 11.9 (90% CI, 10.2-13.7) vs 10.2 (90% CI, 8.6-11.9) months (hazard ratio [HR], 0.84; 90% CI, 0.71-1.00; P = .104). Subgroup analyses showed similar results except in never smokers or patients older than 75 years.

Progression-free survival

Median PFS2 was numerically longer with bevacizumab plus SOC vs SOC alone: 5.5 (90% CI, 4.2 - 5.7) vs 4.0 (90% CI, 3.4 - 4.3) months (HR, 0.83; 90% CI, 0.70-0.98; P = .06). Median PFS3 appeared longer with bevacizumab plus SOC vs SOC alone: 4.0 (90% CI, 2.9-4.5) vs 2.6 (90% CI, 2.3-2.9) months (HR, 0.63; 90% CI, 0.49-0.83), as did TTP2 and TTP3.

Adverse events

Grade 3/4 adverse events were more frequent with bevacizumab plus SOC (186 [76.5%]) vs SOC alone (140 [60.3%]). No new safety signals were observed.

Author's Conclusion: The primary end point was not met; however, OS was underpowered according to initial statistical assumptions. Continued therapy beyond first progression

Gridelli, C. et al. Safety and Efficacy of Bevacizumab Plus Standard-of-Care Treatment Beyond Disease Progression in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: the AvaALL Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 4. e183486. 2018

led to improved PFS3 (but not PFS2), TTP2, and TTP3. Although a result with P = .06 for PFS2 would conventionally be considered significant at a specified 2-sided α of .10, in the absence of adjustments for multiplicity, this result could be a chance finding. No new safety signals were identified with bevacizumab treatment beyond progression.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was funded by F. Hoffmann-La Roche Ltd.

COI: See full text article

Randomization: Yes

Blinding: Open-label study

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

-Blinding of outcome assessors and statisticians could have been achieved

Halvorsen, T. O. et al. Randomized phase III trial comparing switch-maintenance pemetrexed with observation followed by pemetrexed at progression in advanced NSCLC. Acta oncologica. . . 2020

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Halvorsen, T. O. et al. Randomized phase III trial comparing switch-maintenance pemetrexed with observation followed by pemetrexed at progression in advanced NSCLC. Acta oncologica. . . 2020

Evidence level: 3

Study type: Randomized controlled trial

Number of Patient: 232

Recruitment Phase: May 2014 and September 2017

Inclusion Criteria: Included patients had non-squamous NSCLC, stage IIIB or IV, were at least 18 years old, had no known EGFR-mutation or ALK-translocation, no prior systemic therapy for advanced NSCLC, PS 0-2, adequate liver/kidney/bone marrow function, measurable disease according to RECIST 1.1 and provided written informed consent. Patients who completed all four courses of induction chemotherapy without disease progression were eligible for randomization if their PS remained between 0 and 2

Exclusion Criteria:

Intervention: Immediate switch-maintenance therapy with pemetrexed (maintenance arm) (N=54)

All patients were to receive pemetrexed 500 mg/m² IV every 3 weeks. The first course was to be administered within 5 weeks after day 1 of the fourth course of induction chemotherapy in the maintenance arm, and within 2 weeks after progressive disease was observed in the observation arm. All patients were supplemented with folic acid and vitamin B12 from 5 days prior to the first pemetrexed course and until 3 weeks after the last course.

Comparison: Observation followed by pemetrexed at progression (observation arm) (N = 51)

Primary: Overall survival

Secondary: PFS, toxicity and health related quality of life (HRQoL).

Results: Overall survival

105 patients were randomized between May 2014 and September 2017. Median age was 67 years, 36% were >70 years, 9% had PS 2, 91% stage IV and 47% were women. In the observation arm, 73% received pemetrexed at progression. Patients in the maintenance arm had a numerically longer OS but the difference was not statistically significant (median 12.0 vs. 10.0 months; p = .10). In multivariable analyses adjusting for baseline characteristics, there was a trend toward improved OS (HR 0.65, 95% CI 0.42-1.01); p = .05).

Progression-free survival

Patients in the maintenance arm had a statistically significant prolonged PFS (maintenance: 3.1 months, 95% CI 2.0-4.1; observation: 1.9 months, 95% CI 1.1-2.6; p < .01). In multivariable analyses adjusting for baseline characteristics the difference in PFS remained significant (HR 0.53, 95% CI 0.35-0.80; p < .01). Stage of disease was an independent negative prognostic factor for PFS (stage IV vs IIIB; HR 2.96, 95% CI 1.39-6.34; p < .01).

HRQoL

Halvorsen, T. O. et al. Randomized phase III trial comparing switch-maintenance pemetrexed with observation followed by pemetrexed at progression in advanced NSCLC. Acta oncologica. . . 2020

There were no significant differences in toxicity or HRQoL between the treatment arms.

Adverse events

There were no differences in frequency of grade 3/4 pemetrexed toxicity between the treatment arms (maintenance: 62%, observation: 49%; $p = .12$), grade 3/4 hematological toxicity ($p = .65$) or non-hematological toxicity ($p = .24$) (Table 2). There were four study treatment related deaths; two in both arms ($p = .76$). Three patients died from neutropenic infections/septicemia and thrombocytopenic bleedings and one from acute myeloid leukemia.

Author's Conclusion: In conclusion, switch-maintenance pemetrexed resulted in a 2 months improved OS, with a trend toward statistical significance, when 73% of patients in the control arm received pemetrexed at progression.

Methodical Notes

Funding Sources: The study was supported by the Liaison Committee between the Central Norway Regional Health Authority (RHA) and the Norwegian University of Science and Technology (NTNU) The Research Council of Norway.

COI: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Randomization: Yes, stratified for PS (0/1 or 2), response to induction chemotherapy (CR/PR or

Halvorsen, T. O. et al. Randomized phase III trial comparing switch-maintenance pemetrexed with observation followed by pemetrexed at progression in advanced NSCLC. Acta oncologica. . . 2020

SD), and the presence of known brain metastases (yes or no).
Method or randomization and allocation concealment was not specified.

Blinding: Open-label study

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was not performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Downgrading to EL 3 due to methodical weakness.

Limits:

- ITT-Analysis was not performed
- Method of randomization and allocation concealment was not specified
- Trial was stopped prematurely due to poor recruitment
- Small study groups, limited statistical power: only 105 of the required 536 patients were randomized

Hanna, N. H. et al. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): a randomized, double-blind, phase III trial. Lung cancer (amsterdam, netherlands). 102. 65?73. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 713</p> <p>Recruitment Phase: Between 23 December 2008 and 4 July 2011</p>	<p>Intervention: Nintedanib+pemetrexed (N = 353)</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m² was administered intravenously on Day 1, combined with either oral nintedanib 200 mg twice daily or matching placebo, given on Days 2?21, every 3 weeks. Two capsules of nintedanib 100 mg or placebo were to be taken in the morning and again in the</p>	<p>Primary: Primary endpoint was PFS (according to modified RECIST), as assessed by independent central review. PFS was defined as the time from randomization to progression or death, whichever occurred earlier.</p> <p>Secondary: Secondary outcomes included investiga-</p>

Hanna, N. H. et al. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): a randomized, double-blind, phase III trial. Lung cancer (amsterdam, netherlands). 102. 65?73. 2016

Inclusion Criteria: Patients were 18 years or older with histologically or cytologically confirmed stage IIIB/IV or recurrent, non-squamous NSCLC, and either had relapsed or had failed one prior line of chemotherapy (excluding neoadjuvant and/or adjuvant chemotherapy for recurrent disease). All patients had at least one measurable target tumor lesion, according to modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.0 (RECIST v1.0), that had not been irradiated within the past 3 months; an Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) of 0 or 1; and a life expectancy of at least 3 months.

Exclusion Criteria: Exclusion criteria included patients with active brain metastases (defined as stable for <4 weeks, no adequate previous treatment with radiotherapy, symptomatic or requiring treatment with anticonvulsants). Patients with radiographic evidence of cavitory or necrotic tumors, centrally located tumors with radiographic evidence (computed tomography [CT] or magnetic resonance imaging [MRI]) of local invasion of major

evening, after food. Patients received treatment until unacceptable toxicity or disease progression, or until they met another of the predefined withdrawal criteria

Comparison: Placebo?pemetrexed (N = 360)

tor-assessed PFS, best tumor response (modified RECIST), disease control (objective responses plus stable disease) and safety/tolerability of nintedanib.

Results: Based on the pre-planned futility analysis of investigator-assessed PFS, conducted by an independent data monitoring committee, recruitment was halted on 18 June 2011 after 713 (n = 353 nintedanib/pemetrexed; n = 360 placebo/pemetrexed)/1300 planned patients had enrolled. There were no safety concerns. Median (range) duration of exposure to nintedanib or placebo was 3.7 (0.03?30.8) months in the nintedanib?pemetrexed group and 2.8 (0.03?22.1) months in the placebo?pemetrexed group. Median follow-up was 19.4 months (interquartile range [IQR] = 13.6?26.9) at the time of the primary PFS analysis and 26.8 months (IQR = 21.2?34.1) at the time of the follow-up analysis.

Progression-free survival

The primary endpoint, PFS by central independent review, was analyzed in all enrolled patients after 498 centrally assessed PFS events (database lock: 9 July 2012). A follow-up analysis of PFS and OS was also performed after 504 and 514 events, respectively (database lock: 15 February 2013, at the time of the planned LUMELung 1 final OS analysis). In the primary analysis (9 July 2012),

Hanna, N. H. et al. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): a randomized, double-blind, phase III trial. Lung cancer (amsterdam, netherlands). 102. 65?73. 2016

blood vessels, or a recent history (<3 months) of clinically significant hemoptysis or a major thrombotic or clinically relevant major bleeding event in the past 6 months, were also excluded from the study, as were those who had received prior therapy with VEGF/VEGFR inhibitors (other than bevacizumab) or pemetrexed.

nintedanib+pemetrexed significantly prolonged centrally assessed PFS compared with placebo+pemetrexed (HR = 0.83, 95% CI: 0.70?0.99, p = 0.0435). These findings were confirmed in the follow-up analysis of PFS (15 February 2013). Median PFS by investigator assessment was 5.3 months (95% CI: 4.2?5.6) in the nintedanib+pemetrexed group compared with 4.3 months (95% CI: 4.0?5.2) in the placebo+pemetrexed group (HR = 0.86, 95% CI: 0.73?1.02, p = 0.0865; 15 February 2013).

Overall survival

For OS, no difference was noted between the groups at the time of the primary PFS analysis (data not shown) or at the time of the follow-up analysis (15 February 2013; median 12.0 months vs 12.7 months; HR = 1.01, 95% CI: 0.85?1.21, p = 0.8940) after 514 deaths.

Adverse events

Nintedanib/pemetrexed resulted in a higher incidence of grade ?3 elevated alanine aminotransferase (23.3% vs 7.3%), elevated aspartate aminotransferase (12.1% vs 1.7%) and diarrhea (3.5% vs 1.1%) compared with placebo/pemetrexed, but no difference in hypertension, bleeding or thrombosis.

Author's Conclusion: The results of the LUME-Lung 2 study support some of the findings of the LUME-

Hanna, N. H. et al. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): a randomized, double-blind, phase III trial. Lung cancer (amsterdam, netherlands). 102. 65?73. 2016

Lung 1 study. In both trials, the combination of nintedanib with docetaxel or pemetrexed improved PFS and related endpoints such as disease control, although the premature discontinuation of the LUME-Lung 2 study meant that improvements in OS were not observed, unlike in the adenocarcinoma population in LUME-Lung 1.

Methodical Notes

Funding Sources: This study was supported by Boehringer Ingelheim. The academic investigators and representatives of the sponsor, Boehringer Ingelheim, co-designed the trial. With funding from the sponsor, the clinical research organization Parexel was responsible for managing the study, monitoring the patients and collecting the data. The sponsor's statistical team (of which BG-M and PS are members) performed the statistical analyses. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

COI: This study was supported by Boehringer Ingelheim. The academic investigators and representatives of the sponsor, Boehringer Ingelheim, co-designed the trial. With funding from the sponsor, the clinical research organization Parexel was responsible for managing the study, monitoring the patients and collecting the data. The sponsor's statistical team (of which BG-M and PS are members) performed the statistical analyses. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Randomization: Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive nintedanib+pemetrexed or placebo+pemetrexed. Patients were stratified by ECOG PS (0 vs 1), previous bevacizumab treatment (yes vs no), histology (adenocarcinoma vs non-adenocarcinoma) and presence of stable brain metastases (yes vs no).

Blinding: Double-blind study

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

Hanna, N. H. et al. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): a randomized, double-blind, phase III trial. Lung cancer (amsterdam, netherlands). 102. 65?73. 2016

- The results of a pre-planned futility analysis conducted by the independent DMC on a database snapshot, as of 14 March 2011, using the investigator-assessed PFS, suggested that the study was unlikely to reach the predefined efficacy criteria for the primary endpoint according to the protocol, and led to their recommendation that study enrollment be stopped.

Hellmann, M. D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. New England journal of medicine. 378. 2093?2104. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 1739</p> <p>Recruitment Phase: August 2015 to November 2016</p> <p>Inclusion Criteria: Adult patients with histologically confirmed squamous or nonsquamous stage IV or recurrent NSCLC and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score of 0 or 1 (on a scale of 0 to 5, with higher scores indicating greater disability) who had received no previous systemic anticancer therapy as primary therapy for advanced or metastatic disease were eligible. Patients with central nervous system metastases were eligible if they were adequately treated and</p>	<p>Intervention: 1189 Patients had PD-L1 expression of ≥1% and underwent randomization (1:1:1 ratio): 396 Were assigned to nivolumab, 3 mg/kg every 2 wk, plus ipilimumab, 1 mg/kg every 6 wk; 397 Were assigned to chemotherapy based on tumor histologic type; 396 Were assigned to nivolumab, 240 mg every 2 wk</p> <p>Comparison: 550 Patients had PD-L1 expression of <1% and underwent randomization (1:1:1 ratio): 187 Were assigned to nivolumab, 3 mg/kg every 2 wk, plus ipilimumab, 1 mg/kg every 6 wk, 186 Were assigned to chemotherapy based on tumor histologic type; 177 Were assigned to nivolumab, 360 mg every 3 wk, plus chemotherapy based on tumor histologic type</p>	<p>Primary: Progression-free survival (assessed by blinded independent central review) with nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in a patient population selected on the basis of tumor mutational burden. The other coprimary end point was overall survival with nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in a patient population selected on the basis of the PD-L1 expression level.</p> <p>Secondary: Secondary end points in patient populations selected on the basis of tumor mutational burden included progression-free survival with nivolumab versus chemotherapy among patients with a tumor mutational burden of at least 13 mutations per megabase and a PD-L1 expression level of at least 1% and overall survival with nivolumab plus ipilimumab versus platinum doublet chemotherapy among patients with a tumor mutational burden of at least 10 mutations per megabase.</p> <p>Results: Progression-free survival</p>

Hellmann, M. D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. New England journal of medicine. 378. 2093-2104. 2018

neurologic findings had returned to baseline (except for residual signs or symptoms related to the central nervous system treatment) for at least 2 weeks before randomization.

Exclusion Criteria: Patients with known EGFR mutations or ALK translocations sensitive to targeted therapy, an autoimmune disease, or untreated central nervous system metastases were excluded.

Among all randomly assigned patients (irrespective of tumor mutational burden or PD-L1 expression level), the 1-year progression-free survival rate was higher with nivolumab plus ipilimumab than with chemotherapy (30.9% vs. 17.0%; hazard ratio for disease progression or death, 0.83; 95% confidence interval [CI], 0.72 to 0.96). The median progression-free survival was 4.9 months (95% CI, 4.1 to 5.6) with nivolumab plus ipilimumab and 5.5 months (95% CI, 4.6 to 5.6) with chemotherapy.

Patients with High Tumor Mutational Burden

Progression-free survival among patients with a high tumor mutational burden was significantly longer with nivolumab plus ipilimumab than with chemotherapy. The 1-year progression-free survival rate was 42.6% with nivolumab plus ipilimumab versus 13.2% with chemotherapy, and the median progression-free survival was 7.2 months (95% confidence interval [CI], 5.5 to 13.2) versus 5.5 months (95% CI, 4.4 to 5.8) (hazard ratio for disease progression or death, 0.58; 97.5% CI, 0.41 to 0.81; $P < 0.001$).

A secondary end point of the trial was the efficacy of nivolumab (71 patients) versus chemotherapy (79 patients) among patients with a tumor mutational burden of at least 13 mutations per megabase and a PD-L1 expression level of at least 1%

Hellmann, M. D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *New England journal of medicine*. 378. 2093-2104. 2018

(patients with a PD-L1 expression level of <1% were not eligible to receive nivolumab). There was no significant difference in progression-free survival between the two treatment groups in this patient population; the median progression-free survival was 4.2 months (95% CI, 2.7 to 8.3) with nivolumab and 5.6 months (95% CI, 4.5 to 7.0) with chemotherapy (hazard ratio for disease progression or death, 0.95; 97.5% CI, 0.61 to 1.48; P=0.78)

Patients with a Low Tumor Mutational Burden

Among patients with a low tumor mutational burden (<10 mutations per megabase), the median progression-free survival was 3.2 months (95% CI, 2.7 to 4.3) with nivolumab plus ipilimumab and 5.5 months (95% CI, 4.3 to 5.6) with chemotherapy. The between-group difference was not significant (hazard ratio for disease progression or death, 1.07; 95% CI, 0.84 to 1.35)

Adverse events

The rate of grade 3 or 4 treatment-related adverse events was 31.2% with nivolumab plus ipilimumab and 36.1% with chemotherapy.

Author's Conclusion: Progression-free survival

Hellmann, M. D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. New England journal of medicine. 378. 2093?2104. 2018

was significantly longer with first-line nivolumab plus ipilimumab than with chemotherapy among patients with NSCLC and a high tumor mutational burden, irrespective of PD-L1 expression level. The results validate the benefit of nivolumab plus ipilimumab in NSCLC and the role of tumor mutational burden as a biomarker for patient selection.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by Bristol-Myers Squibb and Ono Pharmaceutical.

COI: Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org

Randomization: Yes, method of randomization and allocation concealment were described in the protocol

Blinding: Open-label study

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was performed,

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Part 1 of the CheckMate 227 trial, Outcome Progression-free survival

Limits:

-Blinding of the outcome-assessors or statisticians could have been performed

Hellmann, M. D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. New England journal of medicine. 381. 2020?2031. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Hellmann, M. D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. New England journal of medicine. 381. 2020?2031. 2019**Evidence level:** 2**Study type:** Randomized controlled trial**Number of Patient:** 1739 patients (1189 PD-L1 ≥1%, 550 PD-L1 <1%)**Recruitment Phase:** From August 2015 through November 2016**Inclusion Criteria:** ECOG Performance Status of ≤ 1, Patients with histologically confirmed Stage IV or recurrent NSCLC (per the 7th International Association for the Study of Lung Cancer classification squamous or nonsquamous histology, with no prior systemic anticancer therapy (including EGFR and ALK inhibitors) given as primary therapy for advanced or metastatic disease, Measurable disease by CT or MRI per RECIST 1.1 criteria**Exclusion Criteria:** Patients with known EGFR mutations sensitive to available targeted inhibitor therapy (including, but not limited to, deletions in exon 19 and exon 21 [L858R] substitution mutations) were excluded. All patients with nonsquamous histology were required to be tested for EGFR mutation status; use of an FDA-approved test was strongly encouraged. Patients with nonsquamous histology and unknown or indeterminate EGFR status were excluded. Patients with known ALK translocations sensitive to available targeted inhibitor therapy were excluded. If tested, use**Intervention: Part 1a Patients who had PD-L1 expression in 1% or more**

Nivolumab (at a dose of 3 mg per kilogram of body weight every 2 weeks) plus ipilimumab (at a dose of 1 mg per kilogram every 6 weeks)

Part 1b Patients with a PD-L1 expression level of less than 1%
Nivolumab plus ipilimumab**Comparison: Part 1a Patients who had PD-L1 expression in 1% or more**

Nivolumab monotherapy (240 mg every 2 weeks) or platinum-doublet chemotherapy every 3 weeks for up to four cycles.

Part 1b Patients with a PD-L1 expression level of less than 1%
Nivolumab (360 mg every 3 weeks) plus platinum-doublet chemotherapy (every 3 weeks for up to four cycles) or platinum-doublet chemotherapy alone**Primary:** Overall survival with nivolumab plus ipilimumab, as compared with chemotherapy, in patients with a PD-L1 expression level of 1% or more.**Secondary:** Progression-free survival, according to blinded independent central review; overall survival with nivolumab plus chemotherapy, as compared with chemotherapy alone, in patients with a PD-L1 expression level of less than 1%; and overall survival with nivolumab monotherapy, as compared with chemotherapy, in patients with a PD-L1 expression level of 50% or more.**Results: Overall survival**Patients with PD-L1 expression level of 1% or more*Nivolumab plus Ipilimumab as Compared with Chemotherapy*

Among the patients with a PD-L1 expression level of 1% or more, the median duration of overall survival was 17.1 months (95% confidence interval [CI], 15.0 to 20.1) with nivolumab plus ipilimumab and 14.9 months (95% CI, 12.7 to 16.7) with chemotherapy (P=0.007), with 2-year overall survival rates of 40.0% (nivolumab plus ipilimumab) and 32.8% (chemotherapy), respectively. The rate of overall survival was significantly higher among the patients who received nivolumab plus ipilimumab than among those who

Hellmann, M. D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England journal of medicine*. 381. 2020?2031. 2019

of an FDA-approved test was strongly encouraged. Patients with unknown or indeterminate ALK status could be enrolled.

(every 3 weeks for up to four cycles).

received chemotherapy, but the proportional-hazards assumption was not met. The hazard ratio for death of 0.79 (97.72% confidence interval, 0.65 to 0.96) provides an overall estimate of benefit and should be interpreted in the context of the shape of the curves, which are characterized by transient initial survival benefit with chemotherapy, followed by long-term benefit with nivolumab plus ipilimumab.

The objective response rate was 35.9% (95% CI, 31.1 to 40.8) with nivolumab plus ipilimumab (with 5.8% of patients having a complete response) versus 30.0% (95% CI, 25.5 to 34.7) with chemotherapy (with 1.8% of patients having a complete response). The median duration of response was 23.2 months with nivolumab plus ipilimumab and 6.2 months with chemotherapy.

Nivolumab plus Ipilimumab as Compared with Nivolumab Monotherapy and Nivolumab plus Chemotherapy

In patients with a PD-L1 expression level of 1% or more, the rate of overall survival at 2 years was 40.0% with nivolumab plus ipilimumab and 36.2% with nivolumab monotherapy. In patients with a PD-L1 expression level of 50% or more, the 2-year overall survival rate was 48.1% and 41.9%, respectively. The percentage of patients who had a complete response with nivolumab plus ipilimumab, as compared with nivolumab monotherapy, was 5.8% and 3.0%, respectively, among the patients with a PD-L1 expression level of 1% or more and 8.8% and 4.7%, respectively, among those with a PD-L1 expression level of 50% or more. The median duration of response was 23.2

Hellmann, M. D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England journal of medicine*. 381. 2020?2031. 2019

months (95% CI, 15.2 to 32.2) with nivolumab plus ipilimumab and 15.5 months (95% CI, 12.7 to 23.5) with nivolumab monotherapy among the patients with a PD-L1 expression level of 1% or more; among those with a PD-L1 expression level of 50% or more, the median duration of response was 31.8 months (95% CI, 18.7 to not reached) and 17.5 months (95% CI, 13.5 to 31.0), respectively

Patients with a PD-L1 expression level of less than 1%

Nivolumab plus Ipilimumab as Compared with Chemotherapy

The overall survival benefit was also observed in patients with a PD-L1 expression level of less than 1%, with a median duration of 17.2 months (95% CI, 12.8 to 22.0) with nivolumab plus ipilimumab and 12.2 months (95% CI, 9.2 to 14.3) with chemotherapy. Among all the patients in the trial, the median duration of overall survival was 17.1 months (95% CI, 15.2 to 19.9) with nivolumab plus ipilimumab and 13.9 months (95% CI, 12.2 to 15.1) with chemotherapy with a hazard ratio for death of 0.62 (95% CI, 0.48 to 0.78). The 2-year overall survival rates were 40.4% for nivolumab plus ipilimumab and 23.0% for chemotherapy.

Nivolumab plus Ipilimumab as Compared with Nivolumab Monotherapy and Nivolumab plus Chemotherapy

The objective response rate was 27.3% with nivolumab

Hellmann, M. D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. New England journal of medicine. 381. 2020?2031. 2019

plus ipilimumab and 37.9% with nivolumab plus chemotherapy. At 2 years, the overall survival rate was 40.4% and 34.7%, respectively. The median duration of response was longer with nivolumab plus ipilimumab than with nivolumab plus chemotherapy (18.0 months vs. 8.3 months).

Adverse events

The percentage of patients with grade 3 or 4 treatment-related adverse events in the overall population was 32.8% with nivolumab plus ipilimumab and 36.0% with chemotherapy.

Author's Conclusion: First-line treatment with nivolumab plus ipilimumab resulted in a longer duration of overall survival than did chemotherapy in patients with NSCLC, independent of the PD-L1 expression level. No new safety concerns emerged with longer followup.

Methodical Notes

Funding Sources: Funded by Bristol-Myers Squibb and Ono Pharmaceutical

COI: Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

Randomization: Yes, but method was not specified

Blinding: Open-label study
Blinding of outcome assessors was performed

Hellmann, M. D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. New England journal of medicine. 381. 2020?2031. 2019

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Part 1 of the CheckMate 227 trial, Outcome Overall survival

Limits:

-Blinding of the outcome assessors and statisticians could have been performed

Hosomi, Y. et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. Journal of clinical oncology. 38. 115?123. 2020

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 345</p> <p>Recruiting Phase: From October 2011 to September 2015</p> <p>Inclusion Criteria: Chemotherapy naïve, stage IIIB or IV or relapsed nonsquamous NSCLC with EGFR mutations (exon 19 deletion, L858R, G719A, G719C, G719S, and L861Q), age 20 to 75 years, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) 0 to 1, and adequate organ function.</p>	<p>Intervention: Gefitinib monotherapy (gefitinib 250 mg orally once every day) (N = 173)</p> <p>Comparison: GCP regimen (gefitinib 250 mg orally once every day combined with carboplatin area under the curve 5 and pemetrexed 500 mg/m² in a 3-week cycle for up to six cycles, followed by concurrent gefitinib and pemetrexed maintenance)(N = 172)</p>	<p>Primary: PFS, PFS2, and OS</p> <p>Secondary: Objective response rate, safety, and QOL</p> <p>Results: Progression-free survival The combination group demonstrated a better PFS than the gefitinib group (PFS, 20.9 v 11.9 months; hazard ratio for death or disease progression, 0.490 [P , .001]), although PFS2 was not significantly different (20.9 v 18.0 months; P = .092).</p> <p>Objective response rate The objective response rate was 84% (95% CI, 79 to 90; 4% complete response and 79% partial response) in the GCP group and 67% (95% CI, 60 to 74; 3% complete response and 64% partial response) in the gefitinib group (P , .001).</p>

Hosomi, Y. et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. Journal of clinical oncology. 38. 115?123. 2020

Exclusion Criteria: The main exclusion criteria were serious concomitant systemic disorders, interstitial pneumonia, another primary malignancy, preexistence of T790M mutation, symptomatic brain metastases, and pregnancy.

Overall survival

Median OS in the combination group was also significantly longer than in the gefitinib group (50.9 v 38.8 months; hazard ratio for death, 0.722; P = .021).

Adverse events

Adverse events related to the protocol treatment occurred in 98.2% of patients in the gefitinib group and 95.9% of patients in the GCP group. The rate of grade 3 treatment-related adverse events was 31.0% in the gefitinib group and 65.3% in the GCP group. Neutropenia, anemia, and thrombocytopenia were more common in the GCP group (the rates of grade 3 for these toxicities were 31.2%, 21.2%, and 17.1% in the GCP group and 0.6%, 2.3%, and 0% in the gefitinib group, respectively). Meanwhile, liver toxicity was more frequent in the gefitinib group (the rate of grade 3 toxicity was 12.4% in the GCP group and 22.2% in the gefitinib group). A fatal adverse event as a result of severe infection occurred in one patient in the GCP group.

Quality of life

No differences were observed between the groups at 6 months or later, indicating that the addition of pemetrexed to gefitinib did not impair global QOL.

Author's Conclusion: Compared with gefitinib alone, gefitinib combined with carboplatin plus pemetrexed improved

Hosomi, Y. et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. Journal of clinical oncology. 38. 115?123. 2020

PFS in patients with untreated advanced NSCLC with EGFR mutations with an acceptable toxicity profile, although its OS benefit requires further validation.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by grant-in-aids from the Japan Society for Promotion of Science and Japanese Foundation for the Multidisciplinary Treatment of Cancer. This study also is supported by the North-East Japan Study Group.

COI: See full text article

Randomization: Before randomization, patients were stratified according to sex, clinical stage (IIIB, IV, or postoperative relapse), type of EGFR mutation (exon 19 deletion, L858R, or other), and smoking history (yes or no).

Blinding: Unclear, if blinding was performed

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

-Unclear, if blinding was performed

-Method of randomization and allocation concealment was not described sufficiently

Jian, H. et al. Intercalating and maintenance gefitinib plus chemotherapy versus chemotherapy alone in selected advanced non-small cell lung cancer with unknown EGFR status. Scientific reports. 7. 8483?. 2017

Population

Intervention - Comparison

Outcomes/Results

Jian, H. et al. Intercalating and maintenance gefitinib plus chemotherapy versus chemotherapy alone in selected advanced non-small cell lung cancer with unknown EGFR status. Scientific reports. 7. 8483?. 2017

Evidence level: 2

Study type: Randomized controlled trial

Number of Patient: 219

Recruitment Phase: Between June 2011 and September 2014

Inclusion Criteria: (1) age between 18 and 75 years and never or former light smokers, defined as smoking <100 cigarettes/ lifetime or abstinence from smoking for at least 15 years on the day before the start of therapy and a ≥ 10 pack year history; (2) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1; (3) patients had achieved SD after two courses of first line gemcitabine plus carboplatin.

Exclusion Criteria: Major exclusion criteria were known allergy to gefitinib, life expectancy <12 weeks, brain metastasis, and others. Patients with asymptomatic brain metastasis were included per the amended protocol.

Intervention: Patients who had received two 4-week cycles of gemcitabine (1250 mg/m²) plus carboplatin (area under the curve, AUC=5) and achieved SD were randomized to receive maximally four 4-week cycles of gemcitabine (1250 mg/m²) plus carboplatin (AUC=5), with (N = 109) or without (N = 110) gefitinib (250mg/day, on days 15-25 of each cycle). Patients who received gefitinib and did not progress during the maximally four cycles of chemotherapy were maintained with gefitinib (250mg/day) after the last cycle until disease progression.

Comparison:

Primary: PFS

Secondary: OS, ORR and safety

Results: The median follow-up duration was 20.5 months (range, 0.7-49.7).

Progression-free survival

The median PFS in the gefitinib arm (9.7 months; 95% CI, 5.9-11.3; 91 events) was significantly higher than in the control arm (4.2 months; 95% CI, 3.6-4.7; 201 events; P<0.001). The HR was 0.41 (95% CI: 0.31-0.56; P<0.001).

Overall survival

Sixty-three (57.8%) patients in the gefitinib arm and 61 (55.5%) patients in the control arm died. The median OS in the gefitinib arm (20.1 months; 95% CI, 16.9-24.9) was significantly longer than in the control arm (15.4 months; 95% CI, 13.6-20.4; HR: 0.68; 95% CI, 0.48-0.97; P=0.0323)

Adverse events

Leukopenia was the most common AE in both arms (control, 80.9% vs. gefitinib, 79.8%). Significantly more patients in the gefitinib arm had diarrhea (12.8% vs. 0.9% in the control) and skin

Jian, H. et al. Intercalating and maintenance gefitinib plus chemotherapy versus chemotherapy alone in selected advanced non-small cell lung cancer with unknown EGFR status. Scientific reports. 7. 8483?. 2017

rashes (8.3% vs. 0.9% in the control); $P < 0.01$). Approximately half of the patients in the control and gefitinib arm experienced an AE of CTCAE grade > 3 . Significantly more patients in the gefitinib arm (37.6%) had thrombocytopenia than in the control arm (23.6%) ($P = 0.03$). Treatment-emergent AEs that led to treatment discontinuation was not noted. No increase in gefitinib-emergent interstitial lung disease was noted.

Author's Conclusion: In conclusion, intercalating and maintenance gefitinib treatment is a viable option for advanced NSCLC patients with unknown EGFR mutation status in subpopulations with high EGFR mutation rate.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was partly funded by AstraZeneca and supported by the Shanghai Chest Hospital Science and Technology Development Fund (2014YZDC10600; awarded to Shun Lu).

COI: Hong Jian, Wei Li, Zhiyong Ma, Jianjin Huang, Jifeng Feng, Yong Song, Beili Gao, Huili Zhu, Min Tao, Chong Bai, Shenglin Ma, Hongming Pan, Shukui Qin, Dong Hua, Yongfeng Yu, and Shun Lu reports receiving lecture fees and travel support from AstraZeneca, Roche and Lilly. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Randomization: Using block randomization, eligible patients were assigned by participating physicians a randomization code and the persons who administered the medications, the raters and patients were not blind to the assignments.

Blinding: Open-label study

Jian, H. et al. Intercalating and maintenance gefitinib plus chemotherapy versus chemotherapy alone in selected advanced non-small cell lung cancer with unknown EGFR status. Scientific reports. 7. 8483?. 2017

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-Analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

-Open-label study, however outcome assessors and statisticians could have been blinded

Jotte, R. et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower131): results From a Randomized Phase III Trial. Journal of thoracic oncology. . . 2020

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 1021 patients</p> <p>Recruiting Phase: Between June 2015 and March 2017</p> <p>Inclusion Criteria: Eligible patients had histologically or cytologically confirmed stage IV squamous NSCLC per the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/ Union for International Cancer Control TNM Staging system, had not received chemotherapy for stage IV squamous NSCLC, had measurable disease per the RECIST version 1.1, had a baseline Eastern</p>	<p>Intervention: Atezolizumab+carboplatin+paclitaxel (A+CP) (n = 338) or Atezolizumab+carboplatin+nab-paclitaxel (A+CnP) (n = 343)</p> <p>The patients received four or six 21-day cycles of induction treatment (number of cycles per investigator discretion, chosen before therapy initiation). Atezolizumab was administered at 1200 mg intravenously (IV; day 1), carboplatin at an area under the concentrationtime curve of 6 mg/mL/min IV (day1), paclitaxel at 200 mg/m² IV (175 mg/m² for Asian race/ethnicity; day 1), and nab-paclitaxel at 100 mg/m² IV (days 1, 8, and 15).</p> <p>Comparison: carboplatin+nab-paclitaxel (CnP)(n = 340) for four or six 21-day cycles</p>	<p>Primary: Investigator-assessed PFS per the RECIST version 1.1 and OS</p> <p>Secondary: Investigator-assessed objective response rate (ORR), duration of response (DOR), PFS, and OS evaluated in PD-L1 subgroups (defined as TC2/3 or IC2/3 and TC1/2/3 or IC1/2/3) and in the T-effector (Teff) population.</p> <p>Results: Progression-free survival PFS benefit was found with A+CnP versus CnP in the ITT population (stratified HR = 0.71, 95% CI: 0.60? 0.85; p = 0.0001), with a median PFS of 6.3 months (95% CI: 5.7?7.1) in the A+CnP arm and 5.6 months (95% CI: 5.5?5.7) in the CnP arm. The 12-month PFS rate was 24.7% in the A+CnP arm versus 12.0% in the CnP arm.</p>

Jotte, R. et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower131): results From a Randomized Phase III Trial. *Journal of thoracic oncology*. . . 2020

Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 or 1, and had tumor tissue available for central PD-L1 testing. Patients known to have EGFR mutations or ALK fusion oncogene were eligible for the study but had to have experienced disease progression on or intolerance to one or more approved tyrosine kinases or ALK inhibitors, respectively; testing for EGFR and ALK status was not mandated.

Exclusion Criteria: Active or untreated central nervous system metastases; history of autoimmune disease; previous immune checkpoint blockade therapies with the exception of anti-CTLA-4 therapy, provided the last dose was given more than or equal to 6 weeks before randomization; and systemic immunosuppressive medications less than 2 weeks before randomization.

Overall survival

There were 228 (66.5%) and 245 (72.1%) deaths in the A+CnP and CnP arms, respectively. Median OS in the ITT population was 14.2 and 13.5 months in the A+CnP and CnP arms (HR = 0.88, 95% CI: 0.73?1.05; p = 0.16), not reaching statistical significance. At 24 months, 32.5% and 26.6% of patients in the A+CnP and CnP arms, respectively, were alive. OS improvement with A+CnP versus CnP was observed in the PD-L1?high subgroup (HR = 0.48, 95% CI: 0.29?0.81), despite not being formally tested.

ORR and DOR

ORR in the ITT population was 49.7% in the A+CnP arm and 41.0% in the CnP arm, with a median DOR of 7.3 months (95% CI: 6.8?9.5) and 5.2 months (95% CI: 4.4?5.6), respectively. A total of 37 patients (21.8%) in the A+CnP arm and 16 patients (11.5%) in the CnP arm had ongoing responses at the time of clinical cutoff.

Adverse events

Treatment-related grade 3 and 4 adverse events and serious adverse events occurred in 68.0% and 47.9% (A+CnP) and 57.5% and 28.7% (CnP) of patients, respectively.

Jotte, R. et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower131): results From a Randomized Phase III Trial. *Journal of thoracic oncology*. . . 2020

Author's Conclusion: Adding atezolizumab to platinum-based chemotherapy significantly improved PFS in patients with first-line squamous NSCLC; OS was similar between the arms.

Methodical Notes

Funding Sources: F. Hoffmann-La Roche Ltd./Genentech, Inc.

COI: Dr. Jotte received a grant and nonfinancial support from F. Hoffmann-La Roche, during the conduct of the study, and editorial support funded by the sponsor and provided by an independent medical writer under the guidance of the authors. Cappuzzo has been a consultant/advisor for AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, and Takeda; received a grant and nonfinancial support from F. Hoffmann-La Roche during the conduct of the study; and received editorial support funded by the sponsor and provided by an independent medical writer under the guidance of the authors. Rodríguez-Abreu has participated in speakers' bureaus for AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, and Roche; received a grant and nonfinancial support from F. Hoffmann-La Roche during the conduct of the study; and received editorial support funded by the sponsor and provided by an independent medical writer under the guidance of the authors. Hussein has participated in speakers' bureaus for Bristol-Myers Squibb, Incyte, and Pfizer. Soo has received grants from AstraZeneca and Boehringer-Ingelheim and personal fees from AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Taiho, Takeda, and Yuhan. Conter has received personal fees from F. Hoffmann-La Roche Canada. Kozuki has received grants from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical Company, Eli Lilly Japan, Merck Biopharma, and Taiho and personal fees from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical Company, Eli Lilly Japan, Kyowa Hakko Kirin, Merck Sharp & Dohme, Nippon Boehringer-Ingelheim, Nippon Kayaku, Novartis, Ono, Pfizer Japan, and Taiho. Socinski has participated in speakers' bureaus for Genentech; has received honoraria and research funding from Genentech; received a grant from Genentech/ Roche; and received editorial support funded by the sponsor. Huang, Graupner, Sun, Hoang, Jessop, McClelland, Ballinger, and Sandler are employees of Genentech/Roche. Huang, Ballinger, and Sandler have stock/other ownership in Roche. Sandler has issued a patent on the basis of IMpower150. Jessop, Sun, Huang, Ballinger, Sandler, and Graupner have stock/other ownership in Roche. The remaining authors declare no conflict of interest

Randomization: Yes, but method of randomization and allocation concealment was not described

Blinding: Open-label design

Jotte, R. et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower131): results From a Randomized Phase III Trial. Journal of thoracic oncology. . . 2020

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

-Method of randomization was not described

-Method of allocation concealment was not described

Karampeazis, A. et al. Docetaxel plus gemcitabine versus gemcitabine in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer and use of a geriatric assessment: lessons from a prematurely closed Hellenic Oncology Research Group randomized phase III study. Journal of geriatric oncology. 8. 23?30. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 106</p> <p>Recruitment Phase: April 2006 and May 2010</p> <p>Inclusion Criteria: Chemotherapy and radiotherapy-naïve patients aged ≥70 years with histologically or cytologically proven stage IIIB (with pleural effusion) and IV NSCLC were enrolled. Other inclusion criteria were: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 0-2; brain metastases were allowed provided that they were irradiated and the patient was clinically stable; adequate bone marrow (absolute neutrophil count</p>	<p>Intervention: Docetaxel (Taxotere; Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ, USA) at the dose of 30 mg/ m² over a 1-h intravenous (iv) infusion plus gemcitabine (Gemzar; Eli Lilly, Indianapolis, USA) (DG regimen) at the dose of 900 mg/m² over a 30-min intravenous (i.v.) infusion on days 1 and 8, every 3 weeks (N = 54)</p> <p>Comparison: Gemcitabine (G regimen) at the dose of 1200 mg/m² over a 30-min intravenous (i.v.) infusion on days 1 and 8, every 3 weeks. (N = 52)</p>	<p>Primary: OS</p> <p>Secondary: PFS, ORR and safety</p> <p>Results: In this prematurely closed study, 106 patients with a median age of 75 years (range, 70-92) were enrolled (DG: n = 54; G: n = 52); 77 (73%) had stage IV disease and 18 (17%) a PS of 2.</p> <p>Overall survival After a median follow-up period of 16.3 months (range, 0.4-36.1 months), 64 (60.3%) patients had died (30 in the DG and 34 in the G arm). There was no difference in terms of median OS (14.6 vs 12.2 months; p = 0.121). Patients with an Instrumental</p>

Karampeazis, A. et al. Docetaxel plus gemcitabine versus gemcitabine in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer and use of a geriatric assessment: lessons from a prematurely closed Hellenic Oncology Research Group randomized phase III study. Journal of geriatric oncology. 8. 23-30. 2017

≥1.500/μL, haemoglobin ≥9.5 g/dL and a platelet count ≥100,000/μL, renal (creatinine ≥1.2 mg/dL) and liver (total bilirubin ≥1.5 times the institutional upper limits of normal [ULN]; AST and ALT ≥2.5 times the institutional ULN) function tests and a life expectancy of ≥3 months.

Exclusion Criteria: Exclusion criteria included: a second active primary tumor; active infection; severe heart disease; uncontrolled diabetes mellitus.

Activities of Daily Living (IADL) score ≤7 had significantly lower median OS (7.6 vs 15.4 months; $p = 0.002$) than patients with higher IADL score.

Overall response rate

There was no difference in terms of overall response rate (26.0% vs 15.4%; $p = 0.233$) between DG and G arm, respectively. There was one (1.9%) complete and 13 (24.1%) partial responses in the DG and eight (15.4%) partial responses in the G arm; additionally, 12 (22.2%) patients experienced stable disease and 28 (51.8%) progressive disease in the DG arm whereas 14 (26.9%) and 30 (57.7%) patients had stable and progressive disease, respectively in the G arm.

Progression-free survival

There was no difference in terms of median PFS. The median PFS was 3.4 (range, 0.4-18.5) and 2.6 (range, 0.4-36.1) months in the DG and G arm, respectively ($p = 0.757$). Patients with an Instrumental Activities of Daily Living (IADL) score ≤7 had significantly lower median PFS (1.7 vs 4.4 months; $p = 0.009$) than patients with higher IADL score

Adverse events

The regimens were well tolerated with no significant difference in severe toxicity. There were no

Karampeazis, A. et al. Docetaxel plus gemcitabine versus gemcitabine in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer and use of a geriatric assessment: lessons from a prematurely closed Hellenic Oncology Research Group randomized phase III study. Journal of geriatric oncology. 8. 23?30. 2017

treatment-related deaths.

Author's Conclusion: DG and G demonstrated comparable efficacy in elderly patients with NSCLC and high IADL score was correlated with superior clinical outcome.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by a research grant from the Cretan Association for Biomedical Research (CABR) (124-2006).

COI: None.

Randomization: Patients were centrally randomized by computer software in a 1:1 ratio. The randomization to each arm was done by stratification according to PS (0?1 vs 2) and stage of disease (IIIB vs IV).

Blinding: Unclear, if blinding was performed

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

-Small number of patients included, statistical power was not reached, trial was closed prematurely due to slow accrual

-Unclear, if blinding was performed

Kawaguchi, T. 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). Journal of clinical oncology. 32. 1902?1908. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 301</p> <p>Recruitment Phase: From August 2009 to July 2012</p> <p>Inclusion Criteria: Patients age 20 years or older were eligible if they met the following criteria: pathologically or histologically proven NSCLC with stage IIIB or IV disease (International Union Against Cancer, version 6); previous treatment with one or two chemotherapy regimens, including at least one platinum agent; evaluable or measurable disease by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging; and Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) of 0 to 2.</p> <p>Exclusion Criteria: The main exclusion criteria were previous exposure to EGFR-TKI or docetaxel, symptomatic brain metastasis, and a second active cancer. Patients were also excluded from the study if they had interstitial pneumonia or pulmonary fibrosis detected by chest CT.</p>	<p>Intervention: Erlotinib (150 mg per day) was administered orally (N = 150)</p> <p>Comparison: Docetaxel was administered every 3 weeks as a 1-hour intravenous infusion of 60 mg/m² (ie, the approved dose in Japan) (N = 151)</p>	<p>Primary: PFS</p> <p>Secondary: OS, response, safety, and analyses on EGFR wild-type and mutant tumors.</p> <p>Results: From August 2009 to July 2012, 150 and 151 patients were randomly assigned to erlotinib (150 mg daily) and docetaxel (60 mg/m² every 3 weeks), respectively. EGFR wild-type NSCLC was present in 109 and 90 patients in the erlotinib and docetaxel groups, respectively.</p> <p>Progression-free survival Median PFS for erlotinib versus docetaxel was 2.0 v 3.2 months, but this difference was not significant (hazard ratio [HR], 1.22; 95% CI, 0.97 to 1.55; P .09). At data cutoff (January 17, 2013) with median follow-up of 8.9 months, 141 patients (94.0%) in the erlotinib group and 138 patients (91.4%) in the docetaxel group experienced disease progression or death. In a subset analysis of EGFR wild-type tumors, PFS for erlotinib versus docetaxel was 1.3 v 2.9 months (HR, 1.45; 95% CI, 1.09 to 1.94; P .01).</p> <p>Overall survival Median OS was 14.8 v 12.2 months (HR, 0.91; 95% CI, 0.68 to 1.22; P .53), respectively. In a subset analysis of EGFR wild-type tumors OS was 9.0 v 10.1 months (HR, 0.98; 95%</p>

Kawaguchi, T. 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). Journal of clinical oncology. 32. 1902-1908. 2014

CI, 0.69 to 1.39; P .91), respectively. However, the difference in OS was not statistically significant.

Adverse events

The most common adverse event with erlotinib was rash (92.7%), whereas docetaxel was associated with fatigue (71.3%), nausea (50.0%), and hematologic toxicities. Grade 3 to 4 leukopenia, neutropenia, and febrile neutropenia were significantly more frequent with docetaxel compared with erlotinib (0.7% v 64.0%, 0.7% v 80.0%, and none v 15.3%, respectively). Two patients in the erlotinib group died of interstitial lung disease, and one patient in the docetaxel group died as a result of infection.

Author's Conclusion: Erlotinib failed to show an improvement in PFS or OS compared with docetaxel in an EGFR unselected patient population.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by a Grant-in-Aid for the Japanese National Hospital Organization Multi-Center Clinical Research for Evidence-Based Medicine, Japan.

COI: See full text

Randomization: Eligible patients were randomly assigned 1:1 to erlotinib or docetaxel by the minimization method according to sex, performance status, histology, and institution.

Blinding: Open-label study

Kawaguchi, T. 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). Journal of clinical oncology. 32. 1902?1908. 2014

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

-Blinding of outcome assessors and statisticians could have been performed

Langer, C. J. et al. nab-Paclitaxel-Based Therapy in Underserved Patient Populations: The ABOUND.70+ Study in Elderly Patients With Advanced NSCLC. Front Oncol. 8. 262. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 143</p> <p>Recruitment Phase: Until November 20, 2016</p> <p>Inclusion Criteria: Key eligibility requirements included age \geq70 years; no prior chemotherapy for metastatic disease; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 0 or 1; and adequate hematologic, renal, and liver function.</p> <p>Exclusion Criteria: Patients with active brain metastases or preexisting peripheral neuropathy (PN) grade \geq 2</p>	<p>Intervention: Nab-paclitaxel 100 mg/m² intravenously on days 1, 8, and 15 plus carboplatin area under the curve (AUC) 6 mg\cdotmin/mL intravenously on day 1 every 3 weeks (21d arm) (N = 71)</p> <p>Comparison: The same nab-paclitaxel/carboplatin doses every 3 weeks followed by a 1-week break before the start of the next cycle (21d + break arm; 28d) (N = 72)</p>	<p>Primary: The primary endpoint was a composite safety endpoint and included the percentage of patients with either treatment-emergent grade \geq 2 PN or treatment-emergent grade \geq 3 myelosuppression (assessing for neutropenia, anemia, and thrombocytopenia based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0).</p> <p>Secondary: Secondary endpoints included safety, PFS, OS, and overall response rate (ORR). PFS and ORR were based on investigator's assessments of data from computed tomography scans and RECIST 1.1 guidelines. PFS was defined as the time from randomization to disease progression or death from any cause in the absence of documented progression. OS was defined as the time from randomization to death from any cause. ORR was defined as the percentage of patients who</p>

Langer, C. J. et al. nab-Paclitaxel-Based Therapy in Underserved Patient Populations: The ABOUND.70+ Study in Elderly Patients With Advanced NSCLC. *Front Oncol.* 8. 262. 2018

were excluded. Patients with a previously known epithelial growth factor receptor (EGFR) mutation or anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene translocation must have had disease progression or proven intolerant to treatment with an EGFR inhibitor or ALK inhibitor, respectively

had a radiological complete or partial response per RECIST version 1.1 with confirmation by radiological assessment ?28 days later, Quality of Life

Results: Adverse events

In the 21d arm vs the 21d + break arm, 100 vs 97.1% of patients had at least one treatment-emergent adverse event and 95.6 vs 94.3% had at least one treatment-related adverse event. The most common treatment-emergent adverse events in both arms (?40%) were anemia, fatigue, peripheral sensory neuropathy, neutropenia, nausea, diarrhea, and alopecia.

The percentage of patients with grade ? 2 PN or grade ? 3 myelosuppression was similar between the 21d and 21d + break arms (76.5 and 77.1%; P = 0.9258). Treatment exposure was lower in the 21d arm compared with the 21d + break arm.

Overall survival

There were 34 deaths (47.9%) in the 21d arm and 31 (43.1%) in the 21d + break arm. Median OS was 15.2 and 16.2 months [hazard ratio (HR) 0.72, 95% CI 0.44?1.19; P = 0.1966]. Oneyear OS rates were 59.0% (95% CI 44.0?70.0%) and 68.0% (95% CI 55.0?78.0%), and the 2-year OS rates were 22.0% (95% CI 6.0?43.0%) and 28.0% (95% CI 8.0?53.0%) in the 21d and 21d + break arms, respectively. In an updated analysis with 2-year survival follow-up, median OS was 14.5 and 15.0 months (HR 0.82, 95% CI 0.54?1.25; P = 0.3537) in the 21d and 21d + break arms,

Langer, C. J. et al. nab-Paclitaxel-Based Therapy in Underserved Patient Populations: The ABOUND.70+ Study in Elderly Patients With Advanced NSCLC. Front Oncol. 8. 262. 2018

respectively.

Progression-free survival

Median PFS was 3.6 and 7.0 months (HR 0.48, 95% CI 0.30?0.76; P < 0.0019), which corresponded to a 52% reduction in risk of death or progression in patients in the 21d + break arm.

Objective Response Rate

ORR was 23.9 and 40.3% (risk ratio 1.68, 95% CI 1.02?2.78; P = 0.0376) in the 21d and 21d + break arms, respectively.

Quality of Life

In general, patients reported improvements in the LCSS items of average total, average symptom burden index, pulmonary symptom (cough, shortness of breath, hemoptysis), and overall constitutional scale scores. Mean changes from baseline in LCSS pulmonary symptom scale scores were positive in both the 21d and 21d + break arms. In the LCSS item of cough, mean changes from baseline in the 21d and 21d + break arms were 19.8 and 15.4 mm (VAS) at the end of cycle 5. EQ-5D VAS scores indicated improvements from baseline QoL in both arms; the mean maximum improvements (at any point during treatment) for EQ-5D VAS was 11.6 and 12.9 points in the 21d and 21d + break arms, respectively.

Langer, C. J. et al. nab-Paclitaxel-Based Therapy in Underserved Patient Populations: The ABOUND.70+ Study in Elderly Patients With Advanced NSCLC. Front Oncol. 8. 262. 2018

Author's Conclusion: In summary, the 1-week break between treatment cycles significantly improved PFS and ORR but did not significantly reduce the percentage of grade 2 PN or grade 3 myelosuppression. Overall, the findings support the results of prior subset analyses on the safety and efficacy of first-line nab-paclitaxel/carboplatin in elderly patients with advanced NSCLC.

Methodical Notes

Funding Sources: Celgene sponsored the study and was involved in the study design, data collection, and data analysis. All authors had full access to all collected data and had sole discretion in the data interpretation, writing of the report, and the decision to submit for publication. The corresponding author had full access to all data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

COI: CL is a consultant/advisor at Celgene, the study sponsor. EK received grants from Celgene during the conduct of the study. EA, RJ, MM, DH, MS, CD, and KK have nothing to disclose. DS led trials at US Oncology during the conduct of the study and outside the submitted work. TB, TO, AS, and KA are employees of Celgene. JG received grants from Celgene during the conduct of the study. JW has received grants from Celgene, Astellas, Merck, AstraZeneca, GlaxoSmithKline/Novartis, and Pfizer and personal fees from Celgene, Biodesix, EMD Serono, AstraZeneca, Genentech, Pfizer, Biomarck, Eli Lilly, and Oncoplex outside the submitted work.

Randomization: A permuted-block method was employed for randomization and carried out centrally using an interactive response technology system. Randomization was stratified by ECOG PS (0 vs 1) and histology (squamous vs nonsquamous).

Blinding: Open-label study, blinding of outcome assessors and statisticians could have been performed

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

Langer, C. J. et al. nab-Paclitaxel-Based Therapy in Underserved Patient Populations: The ABOUND.70+ Study in Elderly Patients With Advanced NSCLC. *Front Oncol.* 8. 262. 2018

- Trial was stopped prematurely, number of included patients was small
- Sample size was calculated for the primary outcome adverse events and was therefore underpowered for the efficacy endpoints
- Blinding of the outcome assessors and statisticians could have been performed

Mok, T. S. K. et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): overall Survival and Biomarker Analyses. *Journal of clinical oncology.* 35. 4027-4034. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 265 patients</p> <p>Recruitment Phase: From March 29, 2012 to December 20, 2013</p> <p>Inclusion Criteria: Patients were aged at least 18 years (?20 years in Japan), with cytologically or histologically confirmed chemotherapy-naive advanced NSCLC and an activating EGFR mutation as confirmed by local testing, who had achieved a complete or partial response for longer than 4 months or durable stable disease for at least 6 months on first-line gefitinib treatment and had subsequently developed radiological disease progression (ie, acquired resistance), as per RECIST version 1.1,13 within 4 weeks before random allocation. Patients were also required to have a life expectancy of at least 12 weeks and a WHO performance status of 0 or 1.</p>	<p>Intervention: Gefitinib 250 mg (once daily, orally) + cisplatin 75 mg/m² plus pemetrexed 500 mg/m² combination chemotherapy (intravenously) (N = 133)</p> <p>Comparison: Placebo + cisplatin 75 mg/m² plus pemetrexed 500 mg/m² combination chemotherapy (intravenously) (N = 132)</p>	<p>Primary: Progression-free survival</p> <p>Secondary: Overall survival, Objective response rate, disease control rate and safety and tolerability and health related quality of life</p> <p>Results: A total of 265 patients with non-small-cell lung cancer were randomly assigned, and overall data maturity was 66%.</p> <p>Overall survival Continuation of gefitinib plus cisplatin and pemetrexed was detrimental to OS when compared with placebo plus cisplatin and pemetrexed (hazard ratio [HR], 1.44; 95% CI, 1.07 to 1.94; P = .016; median OS, 13.4 v 19.5 months). The detriment was statistically significant in patients with T790M mutation-positive plasma samples (HR, 1.49; 95% CI, 1.02 to 2.21), whereas statistical significance was not reached in T790M mutation-negative patients (HR, 1.15; 95% CI, 0.68 to 1.94).</p>

Mok, T. S. K. et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): overall Survival and Biomarker Analyses. *Journal of clinical oncology*. 35. 4027-4034. 2017

Exclusion Criteria: NSCLC of predominantly squamous cell histology, a history of interstitial lung disease, any other coexisting malignancies diagnosed within the past 5 years (excluding basal cell carcinoma, cervical cancer in situ, or completely resected intramucosal gastric cancer), or treatment with another investigational drug 4 weeks or less before random allocation

Progression-free survival

PFS in T790M mutation-positive patients was similar between treatments, and the difference observed in T790M mutation-negative patients did not reach statistical significance (HR, 0.67; 95% CI, 0.43 to 1.03; P = .0745).

Adverse events

Compared with the findings at the primary objective data cutoff (PFS; May 5, 2014), there were only minor differences in the numbers of patients in the gefitinib plus cisplatin and pemetrexed arm experiencing adverse events across categories at the final OS data cutoff, of which none were considered clinically relevant.

Author's Conclusion: Final OS data from IMPRESS are supportive of earlier PFS results and are sufficient to warn physicians against the continuation of treatment with first-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond radiologic disease progression when chemotherapy is initiated. Plasma biomarker analyses suggest that this effect may be driven by T790M-positive status.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by AstraZeneca

COI: Extensive list, see article.

Randomization: We used central block randomisation to allocate patients (1:1) to gefitinib or placebo orally once daily. Randomisation did not include stratifi

Mok, T. S. K. et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): overall Survival and Biomarker Analyses. Journal of clinical oncology. 35. 4027-4034. 2017

ation factors; stratification by centre was removed in the first amendment of the study protocol on Nov 29, 2011, with a view to avoid potential imbalance of the distribution of patients at the centre level, because the study plan was to include a maximum of about 100 investigator study sites.

Blinding: All study investigators and participants were masked to treatment allocation.

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat analysis was performed.

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Updated analysis from the IMPRESS trial (Soria et al. 2015).

Mok, T. S. K. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 393. 1819-1830. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial.</p> <p>Number of Patient: 637 in each of the two groups.</p> <p>Recruiting Phase: Dec 19, 2014, to March 6, 2017.</p> <p>Inclusion Criteria: Eligible patients were adults (>18 years) with previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer without a sensitising EGFR mutation or ALK translocation and with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score of 0 or 1, life expectancy 3 months or longer, and a PD-L1</p>	<p>Intervention: Pembrolizumab 200 mg alone or the investigator's choice of carboplatin to achieve an area under the curve of ≥ 6 mg/mL per min plus paclitaxel 200 mg/m² or pemetrexed 500 mg/m². Treatment assignments were obtained via an interactive voice-response and integrated web-response system (Almac Clinical Technologies, Souderton, PA, USA). All drugs were administered intravenously every 3 weeks.</p> <p>Comparison: see intervention.</p>	<p>Primary: Overall survival in patients with a PD-L1 TPS of 50% or greater, 20% or greater, and 1% or greater</p> <p>Secondary: Progression-free survival and objective response</p> <p>Results: From Dec 19, 2014, to March 6, 2017, 1274 patients (902 men, 372 women, median age 63 years [IQR 57-69]) with a PD-L1 TPS of 1% or greater were allocated to pembrolizumab (n=637) or chemotherapy (n=637) and included in the intention-to-treat population. 599 (47%) had a TPS of 50% or greater and 818 patients (64%) had a TPS of 20% or greater. As of Feb 26, 2018, median follow-up was 12.8 months. Overall survival was significantly longer in the pembrolizumab group than in</p>

Mok, T. S. K. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 393. 1819-1830. 2019

TPS of 1% or greater.

Exclusion Criteria: -

the chemotherapy group in all three TPS populations (50% hazard ratio 0.69, 95% CI 0.56-0.85, $p=0.0003$; 20% 0.77, 0.64-0.92, $p=0.0020$, and 1% 0.81, 0.71-0.93, $p=0.0018$). The median survival values by TPS population were 20.0 months (95% CI 15.4-24.9) for pembrolizumab versus 12.2 months (10.4-14.2) for chemotherapy, 17.7 months (15.3-22.1) versus 13.0 months (11.6-15.3), and 16.7 months (13.9-19.7) versus 12.1 months (11.3-13.3), respectively. Treatment-related adverse events of grade 3 or worse occurred in 113 (18%) of 636 treated patients in the pembrolizumab group and in 252 (41%) of 615 in the chemotherapy group and led to death in 13 (2%) and 14 (2%) patients, respectively

Author's Conclusion: The benefit-to-risk profile suggests that pembrolizumab monotherapy can be extended as first-line therapy to patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer without sensitising EGFR or ALK alterations and with low PD-L1 TPS.

Methodical Notes

Funding Sources: Extensive list declared, see article.

COI: Extensive list declared, see article.

Mok, T. S. K. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 393. 1819-1830. 2019

Randomization: The randomisation schedule was generated by a computerised randomised list generator and held centrally. Patients were assigned 1:1 to receive pembrolizumab 200 mg alone or the investigator's choice of carboplatin to achieve an area under the curve of 5.6 mg/mL per min plus paclitaxel 200 mg/m² or pemetrexed 500 mg/m². Treatment assignments were obtained via an interactive voice-response and integrated web-response system (Almac Clinical Technologies, Souderton, PA, USA). All drugs were administered intravenously every 3 weeks. Randomisation was stratified by region of enrolment (east Asia vs rest of world), ECOG performance status score (0 vs 1), histology (squamous vs non-squamous), and PD-L1 TPS (≥50% vs <49%), and treatment was allocated in blocks of four in each stratum.

Blinding: Open-label study.

Dropout Rate/ITT-Analysis: Median follow-up was 12.8 months. Intention-to-treat analysis was performed.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial.

Mok, T. et al. Tumor marker analyses from the phase III, placebo-controlled, FASTACT-2 study of intercalated erlotinib with gemcitabine/platinum in the first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Lung cancer (amsterdam, netherlands). 98. 178. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 451 randomized</p> <p>Recruitment Phase: Between April 29, 2009 and September 9, 2010</p> <p>Inclusion Criteria: Patients aged 18 years and older, with stage IIIB/IV NSCLC, an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status</p>	<p>Intervention: Patients were randomly assigned to receive six cycles of gemcitabine (1250 mg/m² on days 1 and 8 of a 4 week cycle, intravenously) plus platinum (carboplatin 5 × area under the curve, intravenously, or cisplatin 75 mg/m² on day 1 of a 4 week cycle, intravenously) with either sequential erlotinib (150 mg/day; chemotherapy plus erlotinib group) on days 15-28 of each cycle (N = 226)</p> <p>Patients who did not progress during the six cycles of sequential treatment continued to receive</p>	<p>Primary: Progression-free survival</p> <p>Secondary: Overall survival, PFS and OS in subgroups, non-progression rate, objective response rate, duration of response, quality of life</p> <p>Results: Progression-free survival PFS was significantly prolonged with chemotherapy plus erlotinib versus chemotherapy plus placebo (median PFS 7.6 months [95% CI 7.2-8.3], vs 6.0 months [5.6-7.1], hazard ratio [HR] 0.57 [0.47-0.69]; p<0.0001).</p>

Mok, T. et al. Tumor marker analyses from the phase III, placebo-controlled, FASTACT-2 study of intercalated erlotinib with gemcitabine/platinum in the first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Lung cancer (amsterdam, netherlands). 98. 178. 2016

(PS) of 0 or 1 and measurable disease according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST version 1.0) were eligible.

Exclusion Criteria: Disease-related exclusion criteria included previous treatment with agents targeting the HER axis; previous systemic antitumour treatment; adjuvant or neoadjuvant treatment for non-metastatic disease within 6 months of study treatment; surgery undertaken less than 4 weeks before the study; and localised radiotherapy unless completed more than 4 weeks before the study. General exclusion criteria included brain metastasis (symptomatic or subsequently identified asymptomatic metastases); spinal-cord compression without evidence of stabilisation or treatment; unwillingness to use contraception during the study; women who were pregnant or lactating; women with a positive or no available pregnancy test result at baseline; any unstable illness; and patients known to be HIV positive.

erlotinib or placebo until disease progression, unacceptable toxicity, or death.

Comparison: Six cycles of gemcitabine plus platinum with placebo on days 15-28 of each cycle (N = 225)

Overall survival

Median overall survival for patients in the chemotherapy plus erlotinib and chemotherapy plus placebo groups was 18.3 months (16.3-20.8) and 15.2 months (12.7-17.5), respectively (HR 0.79 [0.64-0.99]; p=0.0420). Treatment benefit was noted only in patients with an activating EGFR gene mutation (median PFS 16.8 months [12.9-20.4] vs 6.9 months [5.3-7.6], HR 0.25 [0.16-0.39]; p<0.0001; median overall survival 31.4 months [22.2-undefined], vs 20.6 months [14.2-26.9], HR 0.48 [0.27-0.84]; p=0.0092).

Adverse events

Serious adverse events were reported by 76 (34%) of 222 patients in the chemotherapy plus placebo group and 69 (31%) of 226 in the chemotherapy plus erlotinib group. The most common grade 3 or greater adverse events were neutropenia (65 [29%] patients and 55 [25%], respectively), thrombocytopenia (32 [14%] and 31 [14%], respectively), and anaemia (26 [12%] and 21 [9%], respectively).

Biomarker-analysis

Overall, 256 patients provided samples for analysis. Considerable overlap was noted among biomarkers, except for EGFR and KRAS mutations, which are mutually exclusive. Other than EGFR mutations (p <

Mok, T. et al. Tumor marker analyses from the phase III, placebo-controlled, FASTACT-2 study of intercalated erlotinib with gemcitabine/platinum in the first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Lung cancer (amsterdam, netherlands). 98. 178. 2016

0.0001), no other biomarkers were significantly predictive of outcomes in a treatment-by-biomarker interaction test, although ERCC1 IHC-positive status was predictive of improved OS for the erlotinib arm versus placebo in EGFR wild-type patients (median 18.4 vs 9.5 months; hazard ratio [HR] HR = 0.32, 95% confidence intervals [CI]: 0.14-0.69, p = 0.0024).

Author's Conclusion: Intercalated chemotherapy and erlotinib is a viable first-line option for patients with non-small-cell lung cancer with EGFR mutation-positive disease or selected patients with unknown EGFR mutation status. Activating EGFR mutations were predictive for improved treatment outcomes with a first-line intercalated regimen of chemotherapy and erlotinib in NSCLC. ERCC1 status may have some predictive value in EGFR wild-type disease, but requires further investigation.

Methodical Notes

Funding Sources: This trial was designed, funded by and monitored by F. Hoffmann-La Roche. Data were collected by the investigators, collated by F. Hoffmann-La Roche (via the CRO, Tata Consultancy Services [TCS], India) and all analysis and interpretation of the data was carried out by Roche Molecular Diagnostics, Roche Global Medical Affairs (Biometrics) and HistoGeneX, with input from the authors. The initial draft of the manuscript was reviewed and commented on by all authors, and by employees of F. Hoffmann-La Roche. The corresponding author had full access to the study data and took full responsibility for the final decision to submit the paper.

COI: BK and PPM have stock ownership and are employees of F. Hoffman-La Roche. TM has received consultancy fees from AstraZeneca, BI, Clovis Oncology,

Mok, T. et al. Tumor marker analyses from the phase III, placebo-controlled, FASTACT-2 study of intercalated erlotinib with gemcitabine/platinum in the first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Lung cancer (amsterdam, netherlands). 98. 178. 2016

Eisai, Eli Lilly, Janssen, Roche/GNE, MSE, Merck Soreno, Amgen, Novartis, GSK, Pfizer, Biomarin, Novartis and has received payments from Astra Zeneca, Pfizer, Merck Soreno, BI, Eli Lilly, Amgen, Roche. DS is an employee of Genentech and has patents with Genentech Inc., UT Southwestern Medical Center at Dallas and royalties from Alnylam Pharmaceuticals and has stock ownership in Roche Holdings. MT is an employee of Roche Pharmaceuticals and has received consultancy fees from Vifor Pharmaceuticals, Aurinia Pharmaceuticals. YLW has received payments from Roche, AstraZeneca, Eli Lilly, Sanofi. JT participated in a Speakers bureau for Roche. V Sriuranpong received payment for travel from Roche. JSL's institution received a grant from Roche Korea in the past. For the remaining authors none were declared.

Randomization: Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio by use of a central randomisation programme with a minimisation algorithm. The aim of minimisation was to reduce imbalance between treatment groups within each strata by allocation of patients (using a fairly high probability) to the treatment group that minimised this imbalance. Central randomisation and drug-pack allocation were assigned by use of an interactive internet response system. Everyone outside the company responsible for the interactive internet response system was masked to treatment allocation with the exception of a small independent group that was responsible for monitoring data and safety early in the trial. Patients were stratified by disease stage (IIIB, IV), tumour histology (adenocarcinoma, other), smoking status (current, former, never), and chemotherapy regimen (gemcitabine plus carboplatin, gemcitabine plus cisplatin)

Blinding: Double-blind study. At disease progression, treatment was unblinded; patients in the placebo group had the option to be crossed over to open-label erlotinib; patients in the erlotinib group could receive further treatment at the discretion of the investigator.

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Noronha, V. et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. Journal of clinical oncology. 38. 1247-136. 2020

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 350</p> <p>Recruitment Phase: Between August 2016 and August 2018</p>	<p>Intervention: Patients assigned to Gef+C received oral gefitinib (250 mg) once daily; these patients also received pemetrexed (500 mg/m²) as a 10-minute intravenous infusion and carboplatin dosed at an area under the curve (calculated by the Calvert formula) of 5 as a 30-minute intravenous infusion, both on day 1 of a 21-day cycle, for four cycles, followed by maintenance pemetrexed (500</p>	<p>Primary: Investigator-assessed PFS, measured from the date of random assignment to the date of PD (objective or subjective deterioration) or death without documented PD, between the Gef+C and Gef arms</p> <p>Secondary: OS, toxicity, response rate, and quality of life (QOL)</p>

Noronha, V. et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. Journal of clinical oncology. 38. 1247136. 2020

Inclusion Criteria: Eligible patients were age 18 years or older and had histologically or cytologically confirmed NSCLC with EGFR mutations in exons 19, 21, or 18 and an Eastern Cooperative Oncology (ECOG) performance status (PS) of 0 to 2. EGFR mutation analysis was done on biopsies or cytology cell blocks by TaqMan-based real-time polymerase chain reaction, as described earlier,⁸ using our home brew allele specific primer probes; the primers were synthesized by Sigma and TaqMan probes were from Applied Biosystems ABI; the platform used for Real Time PCR was Roche LC480 II. Patients had locally advanced stage IIIB disease not amenable to radical therapy or stage IV disease planned for first-line systemic therapy, with measurable disease, adequate organ function, no history of interstitial lung disease (ILD), no radiation pneumonitis that required corticosteroid treatment, no evidence of clinical ILD, and no preexisting idiopathic pulmonary fibrosis on the baseline scan.

Exclusion Criteria:

mg/m²) every 21 days in patients without progressive disease (PD). Patients received routine hydration, antiemetics, and other supportive care medications (N = 174)

Comparison: Patients assigned to the Gef arm received oral gefitinib (250 mg) once daily (N = 176)

Results: Between 2016 and 2018, 350 patients were randomly assigned to Gef (n = 176) and Gef+C (n = 174). Twenty-one percent of patients had a performance status of 2, and 18% of patients had brain metastases. Median follow-up time was 17 months (range, 7 to 30 months). Radiologic response rates were 75% and 63% in the Gef+C and Gef arms, respectively (P = .01).

Progression-free survival

Estimated median PFS was significantly longer with Gef+C than Gef (16 months [95% CI, 13.5 to 18.5 months] v 8 months [95% CI, 7.0 to 9.0 months], respectively; hazard ratio for disease progression or death, 0.51 [95% CI, 0.39 to 0.66]; P .001).

Overall survival

One hundred twenty-two patients (34.9%) have died (42 patients in the Gef+C arm and 80 patients in the Gef arm). Estimated median OS was significantly longer with Gef+C than Gef (not reached v 17 months [95% CI, 13.5 to 20.5 months]; hazard ratio for death, 0.45 [95% CI, 0.31 to 0.65]; P .001).

Adverse events

Clinically relevant grade 3 or greater toxicities occurred in 51% and 25% of patients in the Gef+C and

Noronha, V. et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. Journal of clinical oncology. 38. 124?136. 2020

Gef arms, respectively (P , .001). The excess toxicity in the Gef+C arm primarily resulted from increased myelosuppression, nephrotoxicity, and hypokalemia. Two fatal toxicities occurred, one from febrile neutropenia (Gef+C) and one as a result of interstitial pneumonitis (Gef).

Author's Conclusion: Adding pemetrexed and carboplatin chemotherapy to gefitinib significantly prolonged PFS and OS but increased toxicity in patients with NSCLC.

Methodical Notes

Funding Sources: Supported by the Tata Memorial Center Research Administration Council and unrestricted educational grants from Dr. Reddy's Laboratories, Fresenius Kabi India, Alkem Laboratories, Natco Pharma, BDR Pharmaceuticals, and Lung Cancer Consortium India. The funding agencies had no role in the planning or conduct of the study or in the analysis or publication of the article.

COI: Conflict of interests were stated, see full text article.

Randomization: Patients were stratified by PS (0 and 1 v 2) and mutation type (exon 19 v 18 or 21) and were randomly assigned 1:1 to receive Gef or Gef+C. Computer-generated block randomization was done by an independent biostatistician.

Blinding: Open-label study.

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-analysis was performed.

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Noronha, V. et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. *Journal of clinical oncology*. 38. 124?136. 2020

Limits:

-Blinding of the outcome assessors or statisticians could have been performed

Okamoto, I. et al. Comparison of Carboplatin Plus Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed With Docetaxel Monotherapy in Elderly Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 6. e196828. 2020

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 433</p> <p>Recruitment Phase: Between August 12, 2013 and February 20, 2017</p> <p>Inclusion Criteria: The criteria for patient eligibility included age of 75 years or older; a diagnosis of nonsquamous NSCLC confirmed either histologically or cytologically; disease that was of clinical stage III not amenable to curative radiotherapy, of clinical stage IV, or recurrent disease; no prior cytotoxic chemotherapy; and an Eastern Cooperative Oncology Group PS of 0 or 1. Patients also had to have adequate bone marrow reserve and organ function, including a calculated creatinine clearance of 45 mL/min/1.73 m² (to convert to milliliters per second per meter squared, multiply by</p>	<p>Intervention: Patients assigned to the docetaxel group received an infusion of docetaxel at 60 mg/m² for 60 minutes on day 1 every 3 weeks until the detection of disease progression or appearance of unacceptable toxic effects (N = 217)</p> <p>Comparison: Those assigned to the carboplatin pemetrexed group received an infusion of pemetrexed at 500mg/m² for 10 minutes followed by an infusion of carboplatin at an area under the curve of 5 for 30 minutes on day 1 every 3 weeks, with the combination therapy being repeated for up to 4 courses and followed by 3-week courses of maintenance therapy with the same dose of pemetrexed alone until the detection of disease progression or appearance of unacceptable toxic effects (N = 216)</p>	<p>Primary: Overall survival</p> <p>Secondary: Secondary end points included PFS, response rate in patients with measurable lesions, symptom score, and toxic effects.</p> <p>Results: Of the 433 enrolled patients, 250 (57.7%) were male, and the median (range) age was 78 (75-88) years.</p> <p>Overall survival With a median (interquartile range) follow-up time of 17.1 (8.7- 27.5) months, 328 patients (167 [77.0%] in the docetaxel group and 161 [74.5%] in the carboplatin-pemetrexed group) had died. The median OS was 15.5 months (95% CI, 13.6-18.4) in the docetaxel group (n = 217) and 18.7 months (95% CI, 16.0-21.9) in the carboplatin-pemetrexed group (n = 216), with a stratified HR for OS of 0.850 (95% CI, 0.684-1.056; P for noninferiority = .003).</p> <p>Progression-free survival</p>

Okamoto, I. et al. Comparison of Carboplatin Plus Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed With Docetaxel Monotherapy in Elderly Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 6. e196828. 2020

0.0167) or greater based on the standard Cockcroft and Gault formula. Prior treatment with epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) was permitted for patients harboring activating variations of EGFR.

Exclusion Criteria:

With regard to PFS, 210 patients (96.8%) in the docetaxel group and 208 patients (96.3%) in the carboplatin-pemetrexed group experienced events. Progression-free survival was significantly longer in the carboplatin-pemetrexed group than in the docetaxel group (median, 6.4 months [95% CI, 5.4-7.7] vs 4.3 months [95% CI, 4.0-4.9] (unstratified HR, 0.739; 95% CI, 0.609-0.896).

Adverse events

Compared with those in the docetaxel group, those in the carboplatin-pemetrexed had lower rates of leukopenia (60 of 214 [28.0%] vs 147 of 214 [68.7%]) and neutropenia (99 of 214 [46.3%] vs 184 of 214 [86.0%]) of grade 3 or 4 and of febrile neutropenia (9 of 214 [4.2%] vs 38 of 214 [17.8%]) and higher rates of thrombocytopenia (55 of 214 [25.7%] vs 3 of 214 [1.4%]) and anemia (63 of 214 [29.4%] vs 4 of 214 [1.9%]) of grade 3 or 4. Dose reductions were less frequent with carboplatin-pemetrexed.

Quality of Life

In the docetaxel and carboplatin-pemetrexed groups, 62 of 216 patients (28.7%) and 63 of 216 patients (29.2%), respectively, had scores that improved from baseline to 18 weeks. Although the least-squares mean of the symptom score remained constant in the carboplatin-pemetrexed group, a reduction from baseline to 6 weeks was not subsequently reversed in the docetaxel

Okamoto, I. et al. Comparison of Carboplatin Plus Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed With Docetaxel Monotherapy in Elderly Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 6. e196828. 2020

group.

Author's Conclusion: In conclusion, the combination of carboplatin and pemetrexed followed by pemetrexed maintenance in cytotoxic chemotherapy-naïve patients 75 years and older with advanced nonsquamous NSCLC provides a clinically significant benefit with regard to its effectiveness and tolerability. This combination should therefore be considered as a standard option for treatment in this setting

Methodical Notes

Funding Sources: This study was supported by Health and Labor Sciences Research Grant for Clinical Cancer Research H26-069 from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan, grant JP15Ack0106072 from the Japan Agency for Medical Research and Development, and in part by grants 23-A-18, 23-A-16, 26-A-4, and 29-A-3 from the National Cancer Center Research and Development Fund. The funders had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

COI: Conflict of interests were stated, see full text article.

Randomization: Patients were randomly assigned (1:1) to receive either docetaxel monotherapy or carboplatin plus pemetrexed treatment followed by pemetrexed maintenance therapy with a minimization method. Patients were stratified by disease clinical stage (III vs IV vs recurrence), sex, EGFR variation status (wildtype vs activating variation [exon 19 deletion or L858R variation of exon 21] vs unknown), and investigator center

Blinding: Open-label study

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-analysis was performed

Okamoto, I. et al. Comparison of Carboplatin Plus Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed With Docetaxel Monotherapy in Elderly Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 6. e196828. 2020

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

-Blinding of the outcome assessors or statisticians could have been performed

Pan, L. et al. The effects of pemetrexed combined with gefitinib on the life quality of patients with EGFR-TKI resisted advanced non-small cell lung cancer. Biomedical research (india). 28. 7784?7789. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 78</p> <p>Recruitment Phase: June 2013 to 2015</p> <p>Inclusion Criteria: Not described</p> <p>Exclusion Criteria: Not described</p>	<p>Intervention: 4 drops of 500 mg/m² pemetrexed (Hansoh Pharmaceutical Co., Ltd. Lianyungang, China) for every 21 d combined with gefitinib. 21 d was set as one cycle and the therapeutic effect was evaluated after 2 cycles (N = 39)</p> <p>Comparison: Oral administration of 250 mg gefitinib once per day (AstraZeneca Pharmaceutical Co., Ltd. London, UK).(N = 39)</p>	<p>Primary: Complete remission (CR): The lesion is gone for more than 4 weeks. Partial remission (PR): The lesion size is decreased by more than 30% for more than 4 weeks. Progressive disease (PD): The lesion size is increased by more than 20% or there is new lesion. Stable (SD): The status between PR and PD. The Quality of Life Questionnaire for Chinese Cancer patients receiving chemobiotherapy (QLQ-CCC) and Karnofsky Performance Status (KPS) in two groups before and after the treatment were evaluated. Adverse events</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Short-term therapeutic effects The short-term effects were not statistically different between two groups (P>0.05).</p> <p>Quality of Life The Quality of Life Questionnaire for Chinese Cancer patients receiving chemobiotherapy (QLQ-CCC) and Karnofsky Performance Status (KPS) scores of the two groups were increased after treatment, which were statistically different (in the control group</p>

Pan, L. et al. The effects of pemetrexed combined with gefitinib on the life quality of patients with EGFR-TKI resisted advanced non-small cell lung cancer. Biomedical research (india). 28. 7784?7789. 2017

t=11.0018, 10.3165, 7.0910, 22.0391, 46.4797, in the control group t=5.9088, 4.6628, 4.5348, 11.9525, 24.6582, P<0.05). After treatment, the QLQ-CCC and KPS scores in the observation group were higher than the control group, which were statistically different (t=5.3320, 6.1108, 4.1673, 10.7847, 21.3616, P<0.05).

Immune function indexes

After treatment CD3+, CD4+ and CD4+/CD8+ in the observation group were increased, which were statistically different (t=7.1652, 5.3400, 5.4006, P<0.05). After treatment CD3+, CD4+ and CD4+/CD8+ in the observation group were higher than the control group, which were statistically different (t=8.2899, 4.6675, 5.2571, P<0.05).

Overall survival

The median survival time in the observation group (15.83 ± 3.29) was longer than the control group (12.84 ± 2.10) which were statistically different (P<0.05)

Non-progressive survival time

The median survival time in the observation group (6.47 ± 0.61) was longer than the control group (5.38 ± 0.48) which were statistically different (P<0.05)

Adverse events

The toxic and adverse reaction rates were not statistically different between two groups (P>0.05).

Author's Conclusion: Pemetrexed combined with gefitinib has good effects on EGFR-TKI resisted advanced NSCLC. This may significantly improve the patient life quality, improve the immune function, and prolong the median survival time and progression-free survival time, which is significant in NSCLC patients

Pan, L. et al. The effects of pemetrexed combined with gefitinib on the life quality of patients with EGFR-TKI resisted advanced non-small cell lung cancer. Biomedical research (india). 28. 7784?7789. 2017

Methodical Notes

Funding Sources: Not stated

COI: Not stated

Randomization: Yes, according to the random number table

Blinding: Unclear if blinding was performed

Dropout Rate/ITT-Analysis: Unclear if ITT-analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Downgrading to EL due to methodical limits:

- Small number of patients included
- Single-center trial
- Method of allocation concealment were not described
- Unclear if intention-to-treat analysis was performed
- Unclear if blinding was performed
- Funding sources and conflicts of interest were not stated

Patil, V. et al. Randomized phase 3 open label study of quality of life of patients on Pemetrexed versus Erlotinib as maintenance therapy for advanced non squamous non EGFR mutated non small cell lung cancer. Oncotarget. 10. 6297?6307. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 2	Intervention: Patients randomized to pemetrexed arm received maintenance intravenous	Primary: Primary endpoint of the study was to compare the QOL in both arms at 3 months post

Patil, V. et al. Randomized phase 3 open label study of quality of life of patients on Pemetrexed versus Erlotinib as maintenance therapy for advanced non squamous non EGFR mutated non small cell lung cancer. Oncotarget. 10. 6297?6307. 2019

Study type: Randomized controlled trial

Number of Patient: 200

Recruiting Phase: November 2014 to March 2017

Inclusion Criteria: In brief, adult patients (age > or = 18 years) with histologically proven NSCLC (Non squamous), without activating EGFR mutation, with stage IIIB (not suitable for curative intent therapy) or IV, treated with first line palliative therapy, with non progressive disease post 4?6 cycles of pemetrexed-carboplatin, with normal organ functions (absolute neutrophil count >1500/ IL, hemoglobin > 8 g/dL, and platelet count >100,000/ IL, serum creatinine <2 mg/dL, total bilirubin <1.5 times the institutional upper limit of normal [ULN], aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels <2 times the institutional ULN), with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0?2 and life expectancy of greater than 3 months were included in this study

Exclusion Criteria: Patients who had previous exposure to tyrosine kinase inhibitors, who had uncontrolled comorbidities, who had previous treatment for any other

pemetrexed. Pemetrexed was administered intravenously every 3 weekly in a dose of 500 mg/m² over 10?15 minutes. Patients received dexamethasone 8 mg intravenous single dose as antiemetic before pemetrexed. They also received vitamin B12 injection 1000 microgram every 9 weeks and tablet folic acid 5 mg daily while they were on pemetrexed (N = 103)

Comparison: Patients in the erlotinib arm received tablet erlotinib 150mg per oral (PO) once daily. Both these interventions were continued till progression of disease or intolerable side effects (N = 97)

randomisation.

Secondary: Progression free survival (PFS), OS and toxicity between the 2 arms.

Results: Quality of life

The QL2 scores at 3 months were 63.35 (SD 24.99) in pemetrexed arm and 63.01(SD 23.04) in erlotinib arm (p =0.793). Except in 1 domain, the scores were statistically similar between the 2 arms. In the domain of diarrhea, the score was higher as expected in the erlotinib arm (p-0.048).

Progression-free survival

The median progression free survival was 4.5 months (95%CI 4.1?4.9 months) in pemetrexed arm versus 4.5 months (95%CI 3.8?5.2 months) in erlotinib arm (p = 0.94). The corresponding hazard ratio was 0.982 (95%CI 0.709?1.361).

Overall survival

There were 53 deaths in pemetrexed and 48 deaths in erlotinib arm, respectively. The median overall survival was 16.6 months (15.2?17.9 months) in pemetrexed arm versus 18.3 months (95% CI 13.75?22.91 months) in erlotinib arm (p = 0.49). The corresponding hazard ratio was 1.222 (95% CI 0.821?1.818).

Patil, V. et al. Randomized phase 3 open label study of quality of life of patients on Pemetrexed versus Erlotinib as maintenance therapy for advanced non squamous non EGFR mutated non small cell lung cancer. Oncotarget. 10. 629776307. 2019

cancer or those with uncontrolled infections were excluded.

Adverse events

The rate of any grade adverse event between the 2 arms was seen in 87.5% (n = 84) and 97.8% (n = 87) in pemetrexed arm and erlotinib arm, respectively. (p=0.011). The rate of grade 3 or above adverse events between the 2 arms were 8.3% (n = 8) and 20.2% (n = 18), respectively. There was a difference in the types of adverse events between the 2 arms. The rate of hematological adverse events was higher in the pemetrexed arm, while that of dermatological adverse events was higher in erlotinib arm.

Author's Conclusion: In conclusion, to our knowledge, the current study is the first study to show that maintenance pemetrexed post pemetrexed-carboplatin chemotherapy fails to improve QOL or time to event outcomes (OS and PFS) over maintenance erlotinib in EGFR mutation negative NSCLC.

Methodical Notes

Funding Sources: The study was funded by an intramural grant from Tata Memorial centre- Research Administrative Council (TRAC).

COI: The authors declare the following financial interests/ personal relationships which may be considered as potential competing interests: Dr. Noronha reports grants from Dr. Reddy's Laboratories Inc, grants from Amgen, grants from Sanofi Aventis, outside the submitted work. Dr. Prabhash reports grants from Biocon Ltd, grants from Dr. Reddy's Laboratories Inc, grants from Fresenius Kabi India Pvt Ltd, grants from Alkem Laboratories, grants from Natco Pharma Ltd, grants from BDR Pharmaceuticals Intl Pvt Ltd, grants from Roche Holding AG, outside the submitted work. None of the other authors have anything

Patil, V. et al. Randomized phase 3 open label study of quality of life of patients on Pemetrexed versus Erlotinib as maintenance therapy for advanced non squamous non EGFR mutated non small cell lung cancer. Oncotarget. 10. 6297?6307. 2019

to declare that maybe considered as potential competing interests.

Randomization: Patients post consenting and workup were 1:1 randomized to the 2 intervention arms. The sequence generation was done by SK, who served as an independent statistician. The randomization had no stratification factor. The request for randomization was done by the trial coordinator online via email and the randomization was performed and conveyed via email by SK.

Blinding: Open-label study

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-analysis was performed

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

- Blinding of the outcome assessors and statisticians could have been performed
- Single-center trial

Paz-Ares, L. et al. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. The lancet. Oncology. 16. 328?337. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 633</p> <p>Recruitment Phase: November 11, 2009 to January 31, 2011</p>	<p>Intervention: Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin (n=315)</p> <p>Chemotherapy comprised intravenous cisplatin 75 mg/m² and pemetrexed 500 mg/m² on day 1 of a 3-week cycle, for a maximum of six cycles. Necitumumab at an absolute dose of 800 mg was given intravenously on days 1 and 8. Before administration of</p>	<p>Primary: The primary endpoint was overall survival, defined as the time from randomisation to death from any cause.</p> <p>Secondary: Secondary endpoints were: progression-free survival, defined as time from randomisation to radiographic progression or death from any cause; objective response, defined as the proportion of patients who had a best response</p>

Paz-Ares, L. et al. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. *The Lancet. Oncology*. 16. 328-337. 2015

Inclusion Criteria: Briefly, eligible patients were aged 18 years or older with histologically or cytologically confirmed stage IV (according to the American Joint Committee on Cancer staging system) non-squamous NSCLC who had not received chemotherapy for the treatment of advanced disease. Other key inclusion criteria included measurable disease as defined by RECIST 1.0 criteria, an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-2, and adequate organ function (white blood cell count of ≥ 3000 cells per μL , with an absolute neutrophil cell count of ≥ 1500 cells per μL , a platelet count of $\geq 100\,000$ cells per μL , and a haemoglobin concentration of ≥ 9.5 g/dL; total bilirubin of $\leq 1.5 \times$ the upper limit of normal [ULN] and aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase of $\leq 5.0 \times$ the ULN in the presence of liver metastases, or of $\leq 2.5 \times$ the ULN in the absence of liver metastases; and serum creatinine of $\leq 1.2 \times$ the ULN or a calculated creatinine clearance of >50 mL/min). The availability of archived tumour tissue for biomarker analysis was also an inclusion criterion.

Exclusion Criteria: Key exclusion criteria included symptomatic brain metastases, clinically significant third-space fluid retention requiring repeated drainage, peripheral neuropathy of

pemetrexed, patients received oral corticosteroid, folic acid (350 ± 1000 μg orally, once daily), and vitamin B12 supplementation, according to the pemetrexed label. We allowed dose modifications of all study drugs according to protocol-defined criteria. After six cycles of study therapy, patients without progressive disease in the necitumumab group continued with necitumumab on the same treatment schedule until radiographically documented progressive disease or the occurrence of unacceptable toxic effects. Patients in the chemotherapy alone group were observed until radiographically documented progressive disease. Study therapy was discontinued on occurrence of progressive disease or unacceptable toxic effects.

Comparison: Pemetrexed and cisplatin alone (n=318)

of complete response or partial response; time to treatment failure, defined as time from the date of randomisation until the date of the first radiographical documentation of progressive disease, death by any cause, discontinuation of treatment for any reason, or initiation of new anticancer therapy; safety; self-reported health status (EuroQol-5D index score, Visual Analog Scale score, and Lung Cancer Symptom Scale index score); immunogenicity of necitumumab; and EGFR protein expression.

Results: Between Nov 11, 2009, and Feb 2, 2011, we randomly assigned 633 patients to receive either necitumumab plus pemetrexed and cisplatin (n=315) or pemetrexed and cisplatin alone (n=318). Enrolment was stopped on Feb 2, 2011, after a recommendation from the independent data monitoring committee.

Overall survival

There was no significant difference in overall survival between treatment groups, with a median overall survival of 11.3 months (95% CI 9.5-13.4) in the necitumumab plus pemetrexed and cisplatin group versus 11.5 months (10.1-13.1) in the pemetrexed and cisplatin group (hazard ratio 1.01 [95% CI 0.84-1.21]; p=0.96).

Paz-Ares, L. et al. Nectinumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. The lancet. Oncology. 16. 328?337. 2015

grade 2 or worse, and major surgery or investigational therapy in the 4 weeks before randomisation. Patients were also excluded if they had superior vena cava syndrome contraindicating hydration; clinically relevant coronary artery disease or uncontrolled congestive heart failure (New York Heart Association class III or IV¹⁵); myocardial infarction within 6 months before randomisation; an ongoing or active infection (needing antibiotics), including active tuberculosis or known infection with HIV; a history of clinically significant neurological or psychiatric disorders, including dementia, seizures, or bipolar disorder, potentially precluding protocol compliance; any other serious uncontrolled medical disorders or psychological disorder that would, in the opinion of the investigator, restrict the patient's ability to complete the study or sign an informed consent document; a known allergy or history of hypersensitivity reaction to any of the treatment components, including any ingredient used in the formulation of nectinumab, or any other contraindication to one of the given treatments; a concurrent active malignancy other than adequately treated basal-cell carcinoma of the skin or preinvasive carcinoma of the cervix (a patient with previous history of malignancy other than NSCLC was eligible, provided that they had

Progression-free survival

There was no significant difference between treatment groups for progression-free survival, objective response, or disease control.

Adverse events

The incidence of grade 3 or worse adverse events, including deaths, was higher in the nectinumab plus pemetrexed and cisplatin group than in the pemetrexed and cisplatin group; in particular, deaths regarded as related to study drug were reported in 15 (5%) of 304 patients in the nectinumab group versus nine (3%) of 312 patients in the pemetrexed and cisplatin group. Serious adverse events were likewise more frequent in the nectinumab plus pemetrexed and cisplatin group than in the pemetrexed and cisplatin group (155 [51%] of 304 vs 127 [41%] of 312 patients). Patients in the nectinumab plus pemetrexed and cisplatin group had more grade 3/4 rash (45 [15%] of 304 vs one [$<1\%$] of 312 patients in the pemetrexed and cisplatin alone group), hypomagnesaemia (23 [8%] vs seven [2%] patients), and grade 3 or higher venous thromboembolic events (23 [8%] vs 11 [4%] patients) than did those in the pemetrexed and cisplatin alone group.

Paz-Ares, L. et al. Nectin-4 antibody plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 16: 328-337. 2015

been free of disease for ≥3 years); a known history of drug abuse; or if the patient was pregnant or breastfeeding.

Author's Conclusion: Our findings show no evidence to suggest that the addition of nectin-4 antibody to pemetrexed and cisplatin increases survival of previously untreated patients with stage IV non-squamous NSCLC. Unless future studies identify potentially useful predictive biomarkers, nectin-4 antibody is unlikely to provide benefit in this patient population when combined with pemetrexed and cisplatin.

Methodical Notes

Funding Sources: This study was funded by Eli Lilly and Company.

COI: Declared, see full text article.

Randomization: Patients were randomly assigned (1:1), with a block randomisation scheme (block size of four) via a telephone-based interactive voice-response system or interactive web-response system, to receive nectin-4 antibody plus pemetrexed and cisplatin or pemetrexed and cisplatin alone. Randomisation was stratified by smoking history (non-smoker vs ex-light smoker vs smoker), ECOG performance status (0/1 vs 2), disease histology (adenocarcinoma or large-cell carcinoma vs other), and geographical region (North America, Europe, Australia vs South America, South Africa, Asia [India]). Patients received the first dose of study drug within 7 days of randomisation.

Blinding: Open-label trial.

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-analysis was performed.

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Limits:

-Trial was stopped early due to non-fatal and fatal thromboembolic events from the sponsor's serious adverse event database and on the overall number of

Paz-Ares, L. et al. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. The lancet. Oncology. 16. 328?337. 2015

deaths from all causes shown in the clinical database, which were unbalanced against the experimental group
 -Statistical power of the study was reduced by its early curtailment
 -Blinding of the outcome assessors and statisticians could have been performed

Peters, S. et al. Randomized Phase III Trial of Erlotinib versus Docetaxel in Patients with Advanced Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Failing First-Line Platinum-Based Doublet Chemotherapy Stratified by VeriStrat Good versus VeriStrat Poor. The European Thoracic Onc. Journal of thoracic oncology. 12. 752?762. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 80</p> <p>Recruitment Phase: January 2013 to January 2014</p> <p>Inclusion Criteria: The eligibility criteria comprised stage IIIB squamous cell NSCLC not amenable to radical radiotherapy or metastatic stage IV disease (according to the seventh TNM classification); documented progressive disease during or after a previous line of chemotherapy (including platinum-doublet therapy); an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 to 2; and adequate hematological, hepatic, and renal function.</p> <p>Exclusion Criteria: Patients with activating EGFR mutation and</p>	<p>Intervention: Erlotinib, 150 mg/d orally (N = 38)</p> <p>Comparison: Docetaxel, 75 mg/m² intravenously, on day 1 of every 21-day cycle (N = 42)</p>	<p>Primary: Progression-free survival, defined as the time from randomization until documented progression or death if occurring without documented progression for all randomized patients (the intent-to-treat population), Overall survival</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Two trial cohorts were analyzed: the EMPHASIS-lung cohort of 80 patients randomized from January 2013 and January 2014 (CONSORT diagram in Fig. 1) and the PROSE cohort comprising 47 patients with the squamous cell histological subtype (randomized from 2008?2012).</p> <p>EMPHASIS-lung cohort</p> <p>Progression-free survival The median PFS times with docetaxel and erlotinib treatment in the VeriStrat good cohort were 4.1 and 1.6 months, respectively,</p>

Peters, S. et al. Randomized Phase III Trial of Erlotinib versus Docetaxel in Patients with Advanced Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Failing First-Line Platinum-Based Doublet Chemotherapy Stratified by VeriStrat Good versus VeriStrat Poor. The European Thoracic Onc. Journal of thoracic oncology. 12. 752?762. 2017

patients previously exposed to EGFR TKIs or docetaxel were excluded.

versus 1.9 and 2.1 months, respectively, in the VeriStrat poor cohort.

Overall survival

The difference in OS between the two treatment arms was not significant either overall (median OS was 7.1 months for both erlotinib and docetaxel stratified by VeriStrat status [$p = 0.91$]) or within each VeriStrat group (OS of 8.4 versus 7.8 months for erlotinib versus for docetaxel in patients with VeriStrat good status [$p = 0.88$] as opposed to 5.2 versus 4.4 months in patients with VeriStrat poor status [$p = 0.68$]), but the difference was significant by VeriStrat status ($p = 0.012$). In the VeriStrat good population, 69.0% of patients died (40 deaths) with a median OS of 8.2 months (95% CI: 6.7? 10.6), whereas in the VeriStrat poor group the corresponding proportion was 90.9% (20 deaths) with a median OS of 5.2 months (95% CI: 3.1?7.1). VeriStrat good patients experienced a statistically significant reduced risk for death compared with VeriStrat poor patients irrespective of the treatment (HR for VeriStrat good versus VeriStrat poor status = 0.50, 95% CI 0.29? 0.86)

Adverse events

A total of 75 patients experienced at least one adverse event (AE) (36 and 39 in each treatment arm, respectively), whereas 26 patients had at least one serious AE (SAE), from a total of 35 reported SAEs. No unexpected SAE was observed. Ten fatal AEs were recorded, with seven deaths during erlotinib treatment and three during docetaxel treatment, all of which were unrelated or

Peters, S. et al. Randomized Phase III Trial of Erlotinib versus Docetaxel in Patients with Advanced Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Failing First-Line Platinum-Based Doublet Chemotherapy Stratified by VeriStrat Good versus VeriStrat Poor. The European Thoracic Onc. Journal of thoracic oncology. 12. 752?762. 2017

unlikely to be related to trial treatment.

Additional exploratory analysis of the PROSE trial

An additional exploratory analysis was performed; in it, 47 patients from the squamous cell subgroup of PROSE were included in a combined analysis, contributing with 45 PFS and 41 OS events.

Author's Conclusion: In summary, although the prognostic ability of VeriStrat status could be confirmed, neither the EMPHASISlung results nor the combined EMPHASIS-lung and PROSE analysis results could show a predictive value of the VeriStrat test with respect to a differential effect of erlotinib versus docetaxel on the basis of the VeriStrat classification for advanced squamous cell NSCLC.

Methodical Notes

Funding Sources: The trial was financed by a grant from Biodesix, Inc. (Boulder, CO). The EMPHASIS-lung trial was sponsored by the European Thoracic Oncology Platform. We thank the patients who participated in the trial and their families, the EMPHASIS-lung investigators and their staff, and the European Thoracic Oncology Platform Independent Data Monitoring Committee for supporting the trial.

COI: None.

Randomization: Block-stratified randomization balanced by center using a minimization algorithm²¹ was used, with the stratification factors VeriStrat status (VeriStrat good versus VeriStrat poor) and performance status (0?1 versus 2). The investigative sites and personnel were blinded to the result of the VeriStrat test, which was used only for randomization.

Peters, S. et al. Randomized Phase III Trial of Erlotinib versus Docetaxel in Patients with Advanced Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Failing First-Line Platinum-Based Doublet Chemotherapy Stratified by VeriStrat Good versus VeriStrat Poor. The European Thoracic Onc. Journal of thoracic oncology. 12. 752?762. 2017

Blinding: Open-label trial.

Dropout Rate/ITT-Analysis: ITT-analysis was performed.

Notes: Oxford CEBM Level of Evidence 2011: EL 2 Randomized controlled trial

Here we present the final results regarding PFS and OS for the EMPHASIS-lung trial as well as for an exploratory combined analysis that included the squamous cell NSCLC cohort of the PROSE trial.

Limits:

-Number of included patients was small, statistical power was not reached

-Blinding of the outcome assessors and statisticians could have been performed

Pujol, J. L. et al. Long-term and low-grade safety results of a phase III study (PARAMOUNT): maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous. Clinical lung cancer. 15. 418?425. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 359 (Pem group), 180 Placebo group.</p> <p>Recruitment Phase: -</p>	<p>Intervention: pemetrexed 500 mg/m² (ALIMTA [LY231514], Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN) plus best supportive care (BSC).</p> <p>Comparison: Placebo plus BSC.</p>	<p>Primary: Long-term safety, resource use, and patient-reported QoL.</p> <p>Secondary: -</p> <p>Results: A median of 4 maintenance cycles was administered (range, pemetrexed 1-44; mean \pm SD 7.9 \pm 8.3; placebo 1-38; mean \pm SD 5.0 \pm 5.2), with 28% of pemetrexed and 12% of placebo patients receiving \geq 10 maintenance cycles. The pemetrexed dose intensity was 94%. More patients receiving pemetrexed (12%) than placebo discontinued because of possible drug-related CTCAEs (4%; P = .005). Overall, pemetrexed was associated with significantly</p>

Pujol, J. L. et al. Long-term and low-grade safety results of a phase III study (PARAMOUNT): maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous. Clinical lung cancer. 15. 418?425. 2014

Inclusion Criteria: Patients who had completed 4 cycles of induction therapy, had not progressed, and had an ECOG PS of 0/1)

Exclusion Criteria: -

more ($P < .05$) low-grade events (grade 1/2 nausea, grade 2 anemia, edema, and neutropenia) than placebo. Overall, the incidence of low-grade fatigue, anemia, and neutropenia decreased with long-term pemetrexed exposure; however, renal events increased across treatment arms. EQ-5D analyses demonstrated no treatment-by-time interaction or overall treatment differences between the the 2 arms.

Author's Conclusion: PARAMOUNT demonstrated a low incidence of low-grade toxicities with long-term pemetrexed exposure without compromising QoL in patients with NS-NSCLC.

Methodical Notes

Funding Sources: The present study (ClinicalTrials.gov identifier, NCT00789373) was sponsored by Eli Lilly and Company. The authors acknowledge Chastity Bradley, PhD, for medical writing assistance.

COI: J.L. Pujol, L. Paz-Ares, M. Dediu, M. Thomas, and P. Bidoli have served as advisors or consultants to Eli Lilly and were financially compensated for their contributions. L. Paz-Ares and C. Gridelli have received honoraria from Eli Lilly. M. Dediu has also acted as a consultant and advisory board member for Sanofi-Aventis and Roche. B. San Antonio, N. Chouaki, W. John, A. Zimmermann, and C. M. Visseren-Grul are employees of Eli Lilly and Company and own Eli Lilly stock. All other authors declare no conflicts of interest.

Randomization: 2:1 randomization, sequence or stratification not disclosed.

Blinding: Double blind trial.

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat analysis was not performed.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial
Randomization sequence or stratification not disclosed. Intention-to-treat analysis was not performed.

Quoix, E. et al. Switch maintenance chemotherapy versus observation after carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: IFCT-1201 MODEL trial. Eur J Cancer. 138. 193-201. 2020

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial, open-label</p> <p>Number of Patient: 328 randomized.</p> <p>Recruitment Phase: May 2013 - October 2016.</p> <p>Inclusion Criteria: Patients should have a histologically/cytologically confirmed stage IV or III not amenable to surgery or radiotherapy NSCLC, an age between 70 and 89 years, a performance status (PS) 0e2, a mini-mental score (MMS) > 23/30 and appropriate hepatic and renal functions and haematopoietic reserves.</p> <p>At randomisation, the patients were eligible if they were either responders or stabilised by induction treatment, if their PS was 0-2 with the biological requirements being the same as for induction treatment.</p> <p>Exclusion Criteria: EGFR mutations or ALK rearrangement; symptomatic brain metastases; previous anticancer treatment; severe and/or uncontrolled comorbidities; interstitial lung disease; peripheral neuropathy grade ?2; previous history of</p>	<p>Intervention: Patients who had not progressed after four cycles of monthly carboplatin and weekly paclitaxel in order to compare maintenance with either pemetrexed (500 mg/m² d1, 22) in patients with nonesquamous cell carcinoma or gemcitabine (1,150 mg/m² d1, 8, 22) in squamous cell carcinoma to simple observation.</p> <p>Comparison: see intervention.</p>	<p>Primary: Overall survival (OS), defined as the time from randomisation to death from any cause.</p> <p>Secondary: OS of the whole population of patients enrolled, the response rate to induction, feasibility of maintenance therapy (median number of cycles administered), PFS (defined as the time from randomisation to progression or death of any cause), response rate to maintenance therapy, toxicity (NCI CTC version 4.0), percent of patients receiving 2L, best response rate, PFS and OS since the beginning of 2L, and identification of prognostic factors of survival.</p> <p>Results: 632 patients were enrolled from May 2013 to October 2016. Of the 328 (52.3%) patients randomised after induction therapy, 166 patients were assigned to the observation arm, versus 162 to the switch maintenance arm, 119 of whom received pemetrexed and 43 gemcitabine. The median OS from randomisation was 14.1 months (95% confidence interval [CI]: 12.0-17.0) in the observation arm and 14 months (95% CI: 10.9-16.9) in the maintenance arm (p Z 0.72). The median progression-free survival (PFS) from randomisation was 2.7 months (95% CI: 2.6-3.1) in the observation arm versus 5.7 months (95% CI: 4.8-7.1) in the maintenance</p>

Quoix, E. et al. Switch maintenance chemotherapy versus observation after carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: IFCT-1201 MODEL trial. Eur J Cancer. 138. 193-201. 2020

cancer unless skin basal cell or in situ cervical cancer, or any other cancer treated curatively without progression over the last five years.

arm ($p < 0.001$).

Author's Conclusion: Switch maintenance therapy significantly prolonged PFS but not OS and, thus, should not be proposed to elderly patients with advanced NSCLC.

Methodical Notes

Funding Sources: The French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT), France, and unrestricted grants from Roche, France, and Boehringer-Ingelheim, France.

COI: Declared, see article for extensive list.

Randomization: An interactive web response system generated random treatment allocation, with a 1:1 ratio. This randomisation was unblinded. A minimisation method (random factor of 0.8) was applied, with patients stratified based on response after four induction cycles (objective response versus stabilisation), PS at randomisation (0-1 vs 2), histology (nonsquamous versus squamous), age (70-79 versus 80-89), and centre.

Blinding: Unblinded trial.

Dropout Rate/ITT-Analysis: Demographic and OS analyses were performed on an intention-to-treat basis.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial.

Ramalingam, S. S. et al. Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG-ACRIN 5508. Journal of clinical oncology. 37. 2360-2367. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p>	<p>Intervention: Carboplatin (dosed to achieve an area under the concentration versus time curve of 6 mg/mL per minute), paclitaxel (200 mg/m²), and</p>	<p>Primary: OS, defined as the time from random assignment to death resulting from any cause, with censoring at the last date of follow-up.</p>

Ramalingam, S. S. et al. Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG-ACRIN 5508. Journal of clinical oncology. 37. 2360?2367. 2019

Number of Patient: 874 randomized 1:1:1

Recruitment Phase: August 2010 - April 2015

Inclusion Criteria: Patients older than 18 years of age with histologic or cytologic confirmation of NSCLC, predominant nonsquamous histology, stage IIIB to IV disease, performance status of 0 or 1 on the ECOG scale, and acceptable bone marrow, renal, and hepatic function were eligible. Patients could not have received prior systemic chemotherapy for advancedstage lung cancer. Patients with brain metastases were required to receive local therapy to the brain and have no evidence of progression for at least 2 weeks from completion of local therapy.

Exclusion Criteria: Patients with uncontrolled hypertension, major hemoptysis within 4 weeks before registration, history of arterial thrombotic events or major bleed within 12 months, recent major surgery within 6 weeks, significant cardiovascular disease, and cavitory lung lesions were excluded.

bevacizumab (15 mg/kg) every 3 weeks for up to four cycles (induction therapy).

Comparison: See intervention.

Secondary: PFS, defined as the time from random assignment to progression of disease or death resulting from any cause (censoring was defined at the date last known alive and progression free); assessment of best overall objective response rate, as determined by the treating investigator; and comparison of safety profiles of each regimen.

Results: Of the 1,516 patients enrolled, 874 (57%) were randomly assigned after induction therapy to one of the three maintenance therapy groups. With a median follow-up of 50.6 months, median survival with pemetrexed was 15.9 months, compared with 14.4 months with bevacizumab (hazard ratio [HR], 0.86; P = .12); median survival with pemetrexed and bevacizumab was 16.4 months (HR, 0.9; P = .28); median progression-free survival was 4.2, 5.1 (HR, 0.85; P = .06), and 7.5 months (HR, 0.67; P, .001) for the three groups, respectively. Incidence of worst grade 3 to 4 t

Author's Conclusion: Single-agent bevacizumab or pemetrexed is efficacious as maintenance therapy for advanced nonsquamous NSCLC. Because of a lack of survival benefit and higher toxicity, the combination of bevacizumab and pemetrexed cannot be recommended.

Methodical Notes

Funding Sources: Extensive list declared, see article.

Ramalingam, S. S. et al. Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG-ACRIN 5508. Journal of clinical oncology. 37. 2360?2367. 2019

COI: Extensive list declared, see article.

Randomization: Randomization sequence not disclosed. 1:1:1 randomization stratified on the basis of sex (male v female), stage of disease (IIIB v IV M1 a v IV M1 b v recurrent disease), smoking history (never- v ever-smoker), and best response at random assignment (complete or partial v stable disease).

Blinding: Unclear blinding status, likely open-label.

Dropout Rate/ITT-Analysis: Survival comparisons were made in the intent-to-treat population, and safety was assessed in all patients who received at least one cycle of therapy.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial
Randomization sequence not disclosed. Unclear blinding status, likely open-label.

Ramalingam, S. S. et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with advanced-stage, previously treated non-small-cell lung cancer (ARCHER 1009): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The lancet. Oncology. 15. 1369?1378. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial.</p> <p>Number of Patient: 878 pathologically confirmed advanced-stage non-smallcell lung cancer who were aged 18 years or older.</p> <p>Recruitment Phase: Between June 22, 2011, and March 12, 2013.</p> <p>Inclusion Criteria: We did a multinational, randomised, double-</p>	<p>Intervention: Dacomitinib</p> <p>Comparison: Erlotinib</p>	<p>Primary: Progression-free survival in unselected patients with advanced non-small-cell lung cancer.</p> <p>Progression-free survival in the subgroup of patients with KRAS wildtype tumours.</p> <p>Secondary: overall survival, the proportion of patients achieving an overall response, progression-free survival based on investigator review, patient-reported outcomes, and safety profile.</p>

Ramalingam, S. S. et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with advanced-stage, previously treated non-small-cell lung cancer (ARCHER 1009): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 15. 1369-1378. 2014

blind, placebo controlled trial in 134 centres in 23 countries in Europe, Asia, and the Americas. We enrolled patients with pathologically confirmed advanced-stage non-small-cell lung cancer who were aged 18 years or older and had available archived or recently obtained tumour specimen, a performance status of 0-2 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale, previous therapy with one or two systemic regimens, and presence of measurable disease. The treating physician confirmed disease progression after previous chemotherapy.

Exclusion Criteria: Patients for whom specific histological subtype was unknown were not eligible.

Results: Between June 22, 2011, and March 12, 2013, we enrolled 878 patients and randomly assigned 439 to dacomitinib (256 KRAS wild type) and 439 (263 KRAS wild type) to erlotinib. Median progression-free survival was 2.6 months (95% CI 1.9-2.8) in both the dacomitinib group and the erlotinib group (stratified hazard ratio [HR] 0.941, 95% CI 0.802-1.104, one-sided log-rank $p=0.229$). For patients with wild-type KRAS, median progression-free survival was 2.6 months for dacomitinib (95% CI 1.9-2.9) and erlotinib (95% CI 1.9-3.0; stratified HR 1.022, 95% CI 0.834-1.253, one-sided $p=0.587$). In patients who received at least one dose of study drug, the most frequent grade 3-4 adverse events were diarrhoea (47 [11%] patients in the dacomitinib group vs ten [2%] patients in the erlotinib group), rash (29 [7%] vs 12 [3%]), and stomatitis (15 [3%] vs two [$<1\%$]). Serious adverse events were reported in 52 (12%) patients receiving dacomitinib and 40 (9%) patients receiving erlotinib.

Author's Conclusion: Irreversible EGFR inhibition with dacomitinib was not superior to erlotinib in an unselected patient population with advanced non-small-cell lung cancer or in patients with KRAS wild-type tumours. Further study of irreversible EGFR inhibitors should be restricted to patients with activating EGFR mutations.

Methodical Notes

Funding Sources: The funder developed the study protocol in collaboration with the Scientific Advisory Committee. The funder provided organisational support and data collection. Employees of the funder did the statistical analysis, biomarker analysis, and participated in data interpretation. The report was written by the steering committee without any external support. The corresponding author had full access to all the data, and the final responsibility to submit for publication.

COI: Extensive list, see article.

Ramalingam, S. S. et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with advanced-stage, previously treated non-small-cell lung cancer (ARCHER 1009): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The lancet. Oncology. 15. 1369?1378. 2014

Randomization: We randomly assigned patients in a 1:1 ratio to receive dacomitinib or erlotinib. Because dacomitinib and erlotinib tablets have different appearances, we gave study drugs with matching placebo tablets for the drug not received. Randomisation was stratified by histology (adenocarcinoma vs non-adenocarcinoma), ethnic origin (Asian vs non-Asian and Indian sub-continent), performance status (0?1 vs 2), and smoking status (never-smoker vs ever-smoker). Randomisation was done by a computer-generated pseudorandom code and was assigned by a central web-based or telephone computerbased randomisation system.

Blinding: Double-blind.

Dropout Rate/ITT-Analysis: 36 vs 28 dropouts per group. Intention-to treat analysis were carried out, but did not include all patients who were randomized.

Notes: oxford evidence level: 2 Randomized controlled trial.

Reck, M. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 116. 137?147. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 583</p> <p>Recruitment Phase: not described.</p> <p>Inclusion Criteria: Patients with stage IV or recurrent NSCLC not previously treated with chemotherapy were enrolled. Those with a PD-L1 expression</p>	<p>Intervention: Those with a PD-L1 expression level of ≥1% were randomly assigned (1:1:1) to receive nivolumab (3 mg/kg intravenously every 2 weeks) plus ipilimumab (1 mg/kg intravenously every 6 weeks), nivolumab monotherapy, or chemotherapy, and those with a PD-L1 expression level of <1% were randomly assigned (1:1:1) to receive nivolumab plus ipilimumab, nivolumab plus chemotherapy, or chemotherapy.</p> <p>Comparison: See intervention.</p>	<p>Primary: Patient-reported outcomes (PROs).</p> <p>Secondary: -</p> <p>Results: In the high TMB population, PRO questionnaire completion rates were ≥90% at baseline and >80% for most on-treatment assessments. During treatment, mean changes from baseline with nivolumab plus ipilimumab showed early, clinically meaningful improvements in LCSS ASBI/3-IGI and EQ-5D VAS/UI; with chemotherapy, symptoms</p>

Reck, M. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 116. 137?147. 2019

level of $\geq 1\%$ were randomly assigned (1:1:1) to receive nivolumab (3 mg/kg intravenously every 2 weeks) plus ipilimumab (1 mg/kg intravenously every 6 weeks), nivolumab monotherapy, or chemotherapy, and those with a PD-L1 expression level of $<1\%$ were randomly assigned (1:1:1) to receive nivolumab plus ipilimumab, nivolumab plus chemotherapy, or chemotherapy.

Exclusion Criteria: -

and health-related quality of life remained stable (LCSS ASBI/3-IGI, EQ-5D UI) or improved following induction (EQ-5D VAS). MMRM-assessed changes in symptom burden were improved with nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy. Symptom deterioration by week 12 was lower with nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy (22.3% versus 35.0%; absolute risk reduction: 12.7% [95% confidence interval 2.4e22.5]), irrespective of discontinuation. Time to first deterioration was delayed with nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy across LCSS and EQ-5D summary measures.

Author's Conclusion: First-line nivolumab plus ipilimumab demonstrated early, sustained improvements in PROs versus chemotherapy in patients with advanced NSCLC and high TMB

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by Bristol-Myers Squibb and Ono Pharmaceutical.

COI: Extensive list, see article.

Randomization: Randomization sequence not described.

Blinding: Open-label trial.

Dropout Rate/ITT-Analysis: Similar dropouts per group. No intention to treat analysis was carried out.

Reck, M. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 116. 137?147. 2019

Notes: Oxford level of evidence: 2 randomized controlled trial.

Downgrade to evidence level 3

No intention to treat analysis was carried out. Randomization sequence not described. Unclear if groups were similar at the beginning of the trial.

Rizvi, N. A. et al. Durvalumab with or without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: the MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. . E1?E14. 2020

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial.</p> <p>Number of Patient: 1118 randomized (1:1:1)</p> <p>Recruitment Phase: July 21, 2015 - June 8, 2016.</p> <p>Inclusion Criteria: Adults with stage IV NSCLC were eligible provided they had not previously received systemic therapy for advanced or metastatic NSCLC, had an Eastern Cooperative Oncology Group performance status²⁵ of 0 to 1, demonstrated measurable disease according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1,²⁶ and had known tumor PD-L1 expression status prior to randomization.</p> <p>Exclusion Criteria: Patients with sensitizing EGFR or ALK</p>	<p>Intervention: 20 mg/kg of durvalumab every 4 weeks until disease progression OR 20 mg/kg of durvalumab every 4 weeks until disease progression plus 1 mg/kg of tremelimumab every 4 weeks for up to 4 doses.</p> <p>Comparison: 4 to 6 cycles of platinum-based doublet chemotherapy of the investigator's choice.</p>	<p>Primary: OS (time from randomization to death due to any cause) for both immunotherapy arms vs chemotherapy, and PFS (time from randomization to objective disease progression according to blinded independent central review, or death) for durvalumab plus tremelimumab vs chemotherapy, all in patients with PD-L1 TC \geq25%.</p> <p>Secondary: Secondary end points included PFS for durvalumab vs chemotherapy, objective response rate and duration of response for both immunotherapy arms vs chemotherapy (all in patients with PD-L1 TC \geq25%), and safety and tolerability.</p> <p>Results: Between July 21, 2015, and June 8, 2016, 1118 patients were randomized. Baseline demographic and disease characteristics were balanced between treatment groups. Among 488 patients with \geq25% of tumor cells expressing PD-L1, median OS was 16.3 months (95%CI, 12.2-20.8) with durvalumab vs 12.9 months (95%CI, 10.5-15.0) with chemotherapy</p>

Rizvi, N. A. et al. Durvalumab with or without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: the MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. . E1?E14. 2020

genetic alterations and those with symptomatic, unstable brain metastases were excluded.

(hazard ratio [HR], 0.76; 97.54%CI, 0.56-1.02; P = .04 [nonsignificant]). Median OS was 11.9 months (95%CI, 9.0-17.7) with durvalumab plus tremelimumab (HR vs chemotherapy, 0.85; 98.77%CI, 0.61-1.17; P = .20). Median PFS was 3.9 months (95%CI, 2.8-5.0) with durvalumab plus tremelimumab vs 5.4 months (95%CI, 4.6-5.8) with chemotherapy (HR, 1.05; 99.5%CI, 0.72-1.53; P = .71). Among 809 patients with evaluable bTMB, those with a bTMB20 mutations per megabase showed improved OS for durvalumab plus tremelimumab vs chemotherapy (median OS, 21.9 months [95%CI, 11.4-32.8] vs 10.0 months [95%CI, 8.1-11.7]; HR, 0.49; 95%CI, 0.32-0.74). Treatment-related adverse events of grade 3 or higher occurred in 55 (14.9%) of 369 patients who received treatment with durvalumab, 85 (22.9%) of 371 patients who received treatment with durvalumab plus tremelimumab, and 119 (33.8%) of 352 patients who received treatment with chemotherapy. These adverse events led to death in 2 (0.5%), 6 (1.6%), and 3 (0.9%) patients, respectively.

Author's Conclusion: The phase 3 MYSTIC study did not meet its primary end points of improved OS with durvalumab vs chemotherapy or improved OS or PFS with durvalumab plus tremelimumab vs chemotherapy in patients with 25% of tumor cells expressing PD-L1. Exploratory analyses identified a bTMB threshold of 20 mutations per megabase for optimal OS benefit with durvalumab plus tremelimumab.

Methodical Notes

Rizvi, N. A. et al. Durvalumab with or without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: the MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. . E1?E14. 2020

Funding Sources: This study was funded by AstraZeneca.

COI: Declared, see article for extensive list.

Randomization: Randomization and Dosing Patients were randomly assigned (1:1:1) using an interactive voice or web response system to receive durvalumab 20 mg/kg every 4 weeks until disease progression, durvalumab 20 mg/kg every 4 weeks until disease progression plus tremelimumab 1 mg/kg every 4 weeks for up to four doses, or 4-6 cycles of investigator's choice of platinum-based doublet chemotherapy. Treatment was allocated in blocks of six in each stratum via a schedule generated by Perceptive Informatics (Nottingham, UK) who used a computerized randomized list generator. The study was open-label and allocation was unmasked. The dosing schedule for durvalumab (20 mg/kg every 4 weeks) was chosen to align with the every-4-week dosing of tremelimumab in the combination therapy; the doses and dosing schedules were based on acceptable pharmacokinetic/pharmacodynamics, safety, and efficacy profiles in preclinical and clinical studies.

Blinding: Open-label.

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat analysis was performed.

Notes: Oxford level of evidence: 2 randomized controlled trial.

Saito, H. et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. The lancet. Oncology. 20. 625?635. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial.</p> <p>Number of Patient: 228 randomized.</p>	<p>Intervention: Erlotinib plus bevacizumab.</p>	<p>Primary: Progression-free survival, defined as the time from randomisation until disease progression with first-line treatment or death.</p> <p>Secondary: overall survival (defined as time from randomisation until death), tumour response, including the proportion of patients with</p>

Saito, H. et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 20. 625-635. 2019

Recruitment Phase: June 3, 2015, and Aug 31, 2016.

Inclusion Criteria: Eligible patients were at least 20 years old and had histologically or cytologically confirmed non-squamous NSCLC, EGFR-positive status (exon 19 deletion or exon 21 Leu858Arg point mutation), stage IIIB-IV disease (defined according to the 7th edition of the General Rule for Clinical and Pathological Record of Lung Cancer [2010]17) or recurrent disease, one or more measurable lesions based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1), an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2 or lower, and a life expectancy of at least 3 months.

Exclusion Criteria: Patients with the coexistent EGFR Thr790Met mutations, known to confer resistance to EGFR TKIs, and those who received previous chemotherapy were excluded.

Comparison: Erlotinib monotherapy.

an objective response (defined as complete or partial response) and disease control (defined as complete response, partial response, or stable disease), duration of response (defined as time from confirmation of complete or partial response to disease progression), safety, and quality of life

Results: Between June 3, 2015, and Aug 31, 2016, 228 patients were randomly assigned to receive erlotinib plus bevacizumab (n=114) or erlotinib alone (n=114). 112 patients in each group were evaluable for efficacy, and safety was evaluated in 112 patients in the combination therapy group and 114 in the monotherapy group. Median followup was 12.4 months (IQR 7.0-15.7). At the time of interim analysis, median progression-free survival for patients in the erlotinib plus bevacizumab group was 16.9 months (95% CI 14.2-21.0) compared with 13.3 months (11.1-15.3) for patients in the erlotinib group (hazard ratio 0.605, 95% CI 0.417-0.877; p=0.016). 98 (88%) of 112 patients in the erlotinib plus bevacizumab group and 53 (46%) of 114 patients in the erlotinib alone group had grade 3 or worse adverse events. The most common grade 3-4 adverse event was rash (23 [21%] of 112 patients in the erlotinib plus bevacizumab group vs 24 [21%] of 114 patients in the erlotinib alone group). Nine (8%) of 112 patients in the erlotinib plus bevacizumab group and five (4%) of 114 patients in the erlotinib alone group had serious adverse events. The most common serious adverse events were grade 4 neutropenia (two [2%] of 112 patients in the erlotinib plus bevacizumab group) and grade 4 hepatic dysfunction (one [1%] of 112 patients in the erlotinib plus bevacizumab group and one [1%] of 114 patients in the erlotinib alone group). No treatment-related deaths occurred.

Saito, H. et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. The lancet. Oncology. 20. 625?635. 2019

Author's Conclusion: The results of this interim analysis showed that bevacizumab plus erlotinib combination therapy improves progression-free survival compared with erlotinib alone in patients with EGFR-positive NSCLC. Future studies with longer follow-up, and overall survival and quality-of-life data will be required to further assess the efficacy of this combination in this setting.

Methodical Notes

Funding Sources: Chugai Pharmaceutical.

COI: Declared, see article for extensive list.

Randomization: 1:1 randomization Not described.

Blinding: Open-label.

Dropout Rate/ITT-Analysis: Randomisation was done by minimisation, stratified by sex, smoking status, clinical stage, and EGFR mutation subtype.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial.

Schuetz, W. et al. 65plus: open-label study of bevacizumab in combination with pemetrexed or pemetrexed/ carboplatin as first-line treatment of patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. Lung cancer: targets and therapy. 8. 217?229. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial, open-label.</p> <p>Number of Patient: 271 randomized</p>	<p>Intervention: Bev 7.5 mg/kg plus Pem 500 mg/m² as a 10-minute intravenous (IV) infusion on day 1 of each 3-week cycle.</p>	<p>Primary: Progression-free survival.</p> <p>Secondary: Overall survival, tumor response, and safety outcomes.</p>

Schuetz, W. et al. 65plus: open-label study of bevacizumab in combination with pemetrexed or pemetrexed/ carboplatin as first-line treatment of patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. Lung cancer: targets and therapy. 8. 217?229. 2017

Recruitment Phase: not described.

Inclusion Criteria: at least 65 years, had histologically or cytologically documented inoperable, locally advanced (stage IIIB with supraclavicular lymph-node metastases or malignant pleural or pericardial effusion), metastatic (stage IV) or recurrent NSCLC other than squamous NSCLC, at least one measurable lesion according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST),¹³ ECOG PS of 2 or less,¹⁴ and life expectancy of at least 12 weeks. Patients were also required to have adequate hematological, blood-clotting, hepatic, and renal function.

Exclusion Criteria: Patients with mixed non-small cell and small cell tumors or mixed adenosquamous carcinomas with a predominantly squamous component and those who had received prior platinum-based or other chemotherapy regimens for advanced disease were ineligible for the study.

Comparison: Bev 7.5 mg/kg plus combination chemotherapy consisting of Pem 500 mg/m² as a 10-minute IV infusion and carboplatin AUC 5 as a 30- to 60-minute IV infusion.

Results: Noninferiority of BevPem in comparison to BevCPem could not be demonstrated for the overall population (P=0.7864). Significant superiority of the combined treatment BevCPem was seen in patients of ECOG PS 0?1 (median PFS 5.1 vs 6.9 months, HR 1.353, 95% CI 1.03?1.777), while the opposite tendency was observed in patients with ECOG PS 2 (median PFS 2.9 vs 1.5 months, HR 0.628, 95% CI 0.195?2.025). Overall, better tolerability was found for the BevPem group, irrespective of ECOG PS

Author's Conclusion: Results from the 65plus study give evidence that BevPem and BevCPem treatments may exert differential effects on PFS, depending on the patients ECOG PS. It appears that patients with better ECOG PS (0?1) benefited more from the combined treatment with carboplatin, while the group comprising more severely impaired patients (ECOG PS 2) benefited more from the monotherapy.

Methodical Notes

Funding Sources: Declared, see article for list.

COI: Declared, see article for list.

Randomization: Randomization sequence not described.

Blinding: Open-label study.

Schuetter, W. et al. 65plus: open-label study of bevacizumab in combination with pemetrexed or pemetrexed/ carboplatin as first-line treatment of patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. Lung cancer: targets and therapy. 8. 217?229. 2017

Dropout Rate/ITT-Analysis: Noninferiority assessment was done on the per-protocol set; all other analyses were performed according to the intent-to-treat (ITT) principle.

Notes: Oxford level of evidence: 2 randomized controlled trial
Randomization sequence not described. Not all analyses were analyzed as intention-to-treat

Seto, T. et al. A randomized phase III study of continuous maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after induction therapy with carboplatin (Car), pemetrexed (Pem), and bevacizumab (Bev) for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nSQ-NSCLC) without s. Journal of clinical oncology. 37. . 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial, open-label.</p> <p>Number of Patient: 599 randomized. Patients with untreated advanced nonsquamous NSCLC without confirmed EGFR 19 deletion or L858R mutation.</p> <p>Recruiting Phase: September 2010 and September 2015.</p> <p>Inclusion Criteria: For induction, eligible patients were \geq 20 years old and had chemotherapy-naive, histologically/cytologically documented in-</p>	<p>Intervention: First-line therapy with carboplatin area under the curve 6, pemetrexed 500 mg/m², and bevacizumab 15 mg/kg once every 3 weeks for 4 cycles. Patients without disease progression during the induction therapy were randomly assigned 1:1 for maintenance therapy with pemetrexed 500 mg/m² plus bevacizumab 15 mg/kg or bevacizumab 15 mg/kg once every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.</p> <p>Comparison: see intervention.</p>	<p>Primary: Overall survival (OS)</p> <p>Secondary: PFS from the date of random assignment in the second FAS, OS and PFS from the starting date of first-line induction therapy in the first FAS, and safety in the safety population.</p> <p>Results: Between September 2010 and September 2015, 907 patients received induction therapy. Of those, 599 were randomly assigned: 298 received pemetrexed plus bevacizumab, and 301 received bevacizumab. The median OS was 23.3 v 19.6 months (hazard ratio [HR], 0.87; 95% CI, 0.73 to 1.05; 1-sided stratified logrank P = .069). In the wild-type EGFR subset, the OS HR was 0.82 (95% CI, 0.68 to 0.99; 1-sided unstratified log-rank P = .020). The median progression-free survival (PFS) was 5.7 v 4.0</p>

Seto, T. et al. A randomized phase III study of continuous maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after induction therapy with carboplatin (Car), pemetrexed (Pem), and bevacizumab (Bev) for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nSQ-NSCLC) without s. Journal of clinical oncology. 37. . 2019

operable locally advanced, metastatic, or recurrent nSQNSCLC; measurable lesions per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST version 1.1); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0-1 at induction; and adequate hematologic, liver, and renal functions. Patients with asymptomatic or treated brain metastases without the use of steroids were permitted.

Exclusion Criteria: Patients with predominantly squamous histology, hemoptysis, uncontrolled hypertension, or sensitizing EGFR mutations (exon 19 deletions/exon 21 point mutations) were excluded.

months (HR, 0.67; 95% CI, 0.57 to 0.79; 2-sided log-rank P, .001). The safety data were consistent with previous reports of treatment regimens.

Author's Conclusion: In terms of the primary end point of OS, no statistically significant benefit was observed; however, PFS in the total patient population and OS in patients with wild-type EGFR was prolonged with the addition of pemetrexed to bevacizumab maintenance therapy.

Methodical Notes

Funding Sources: extensive list, see article.

COI: extensive list, see article.

Randomization: 1:1 randomization, stratified by institution, histology type, and tumor response at random assignment. Sequence and details not disclosed.

Blinding: Open-label

Dropout Rate/ITT-Analysis: The median follow-up duration was 63.3 months after first registration in the first FAS and 59.9 months after random assignment in the second FAS (n = 594). No intention to treat analysis was performed.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial.

No intention to treat analysis was performed. Randomization sequence and details not disclosed.

Soria, J. C. et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. The lancet. Oncology. 16. 990?998. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 265 randomized.</p> <p>Recruitment Phase: March 29, 2012, and Dec 20, 2013.</p> <p>Inclusion Criteria: Patients were aged at least 18 years (?20 years in Japan), with cytologically or histologically confirmed chemotherapy-naive advanced NSCLC and an activating EGFR mutation as confirmed by local testing, who had achieved a complete or partial response for longer than 4 months or durable stable disease for at least 6 months on first-line gefitinib treatment and had subsequently developed radiological disease progression (ie, acquired resistance), as per RECIST version 1.1,13 within 4 weeks before random allocation. Patients were also required to have a life expectancy of at least 12 weeks and a WHO performance status of 0 or 1.</p> <p>Exclusion Criteria: NSCLC of predominantly squamous cell histology, a history of interstitial lung disease, any other coexisting malignancies diagnosed within the past 5 years (excluding basal cell carcinoma, cervical cancer in situ, or completely resected intramucosal gastric cancer), or treatment with another investigational drug 4 weeks or less before random allocation</p>	<p>Intervention: Gefitinib plus chemotherapy.</p> <p>Comparison: Placebo plus chemotherapy.</p>	<p>Primary: progression-free survival, defined as time from randomisation to objective tumour progression according to RECIST version 1.1 investigator assessment, or death from any cause.</p> <p>Secondary: Proportion of patients who achieved an objective response (ie, complete plus partial response), the proportion of patients who achieved disease control (ie, complete plus partial response plus stable disease) according to RECIST version 1.1 investigator assessment at least 6 weeks after random allocation, overall survival (defined as the time from randomisation to death from any cause), safety and tolerability, and health-related quality of life (HRQoL).</p> <p>Results: Between March 29, 2012, and Dec 20, 2013, 265 patients were randomly assigned: 133 to the gefitinib group and 132 to the placebo group. At the time of data cutoff (May 5, 2014), 98 (74%) patients had disease progression in the gefitinib group compared with 107 (81%) in the placebo group (hazard ratio 0.86, 95% CI 0.65?1.13; p=0.27; median progression-free survival 5.4 months in both groups [95% CI 4.5?5.7 in the gefitinib group and 4.6?5.5 in the placebo group]). The most common adverse events of any grade were nausea (85 [64%] of 132 patients in the gefitinib group and 81 [61%] of 132 patients in the placebo group) and decreased appetite (65 [49%] and 45 [34%]). The most common adverse events of grade 3 or worse were anaemia (11 [8%] of 132 patients in the gefitinib group and five [4%] of 132 patients in the placebo group) and</p>

Soria, J. C. et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. The lancet. Oncology. 16. 990?998. 2015

neutropenia (nine [7%] and seven [5%]). 37 (28%) of 132 patients in the gefitinib group and 28 (21%) of 132 patients in the placebo group reported serious adverse events.

Author's Conclusion: Continuation of gefitinib after radiological disease progression on first-line gefitinib did not prolong progression-free survival in patients who received platinum-based doublet chemotherapy as subsequent line of treatment. Platinum-based doublet chemotherapy remains the standard of care in this setting.

Methodical Notes

Funding Sources: AstraZeneca.

COI: Extensive list, see article.

Randomization: We used central block randomisation to allocate patients (1:1) to gefitinib or placebo orally once daily. Randomisation did not include stratification factors; stratification by centre was removed in the first amendment of the study protocol on Nov 29, 2011, with a view to avoid potential imbalance of the distribution of patients at the centre level, because the study plan was to include a maximum of about 100 investigator study sites.

Blinding: All study investigators and participants were masked to treatment allocation.

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat analysis was performed.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomize controlled trial

Urata, Y. et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. Journal of clinical oncology. 34. 3248?3257. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: Randomized controlled trial, open-label.</p> <p>Number of Patient: 561 randomized</p> <p>Recruitment Phase: -</p> <p>Inclusion Criteria: Histologically or cytologically proven adenocarcinoma with stage IIIB or IV disease (American Joint Committee on Cancer version 6) or postoperative recurrence; previous treatment with at least one chemotherapy regimen; EGFR-TKI treatment naïve; evaluable disease lesions; age ≥ 20 years; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 to 2; and adequate organ function.</p> <p>Exclusion Criteria: Radiographic evidence of interstitial pneumonia or pulmonary fibrosis on chest computed tomography (CT), radiation therapy on the mediastinum or lung field within the past 2 weeks, massive or uncontrolled pleural/pericardial effusion or ascites, presence of active infection, watery diarrhea, intestinal paralysis or ileus, symptomatic brain metastasis, active double cancer, unable to swallow oral medication, serious cardiac disease, serious psychiatric disorder, pregnancy, or judged to be inappropriate by the attending doctor.</p>	<p>Intervention: Gefitinib</p> <p>Comparison: Erlotinib</p>	<p>Primary: Progression-free survival (PFS).</p> <p>Secondary: OS, investigator-assessed RR, disease control rate (DCR), safety, and time to treatment failure (TTF).</p> <p>Results: Five hundred sixty-one patients were randomly assigned, including 401 patients (71.7%) with EGFR mutation. All baseline factors (except performance status) were balanced between the arms. Median PFS and overall survival times for gefitinib and erlotinib were 6.5 and 7.5 months (hazard ratio [HR], 1.125; 95% CI, 0.940 to 1.347; P = .257) and 22.8 and 24.5 months (HR, 1.038; 95% CI, 0.833 to 1.294; P = .768), respectively. The response rates for gefitinib and erlotinib were 45.9% and 44.1%, respectively. Median PFS times in EGFR mutation-positive patients receiving gefitinib versus erlotinib were 8.3 and 10.0 months, respectively (HR, 1.093; 95% CI, 0.879 to 1.358; P = .424). The primary grade 3 or 4 toxicities were rash (2.2% for gefitinib v 18.1% for erlotinib) and alanine aminotransferase (ALT)/ aspartate aminotransferase (AST) elevation (6.1%/13.0% for gefitinib v 2.2%/3.3% for erlotinib).</p> <p>Author's Conclusion: The study did not demonstrate noninferiority of gefitinib compared with erlotinib in terms of PFS in patients with lung adenocarcinoma according to the predefined criteria.</p>

Urata, Y. et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. Journal of clinical oncology. 34. 3248?3257. 2016

Methodical Notes

Funding Sources: Extensive list, see article.

COI: Extensive list, see article.

Randomization: Randomization sequence not disclosed.

Blinding: Open-label

Dropout Rate/ITT-Analysis: No intention to treat analysis was performed.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial

Downgrade to evidence level 3

No intention to treat analysis was performed. Randomization sequence not disclosed. At least partial blinding could have been achieved.

Wu, Y. L. et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology. 26. 1883?1889. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 217 randomized</p> <p>Recruitment Phase: Between March 2011 and June 2012.</p>	<p>Intervention: Erlotinib (oral; 150 mg once daily until progression/ unacceptable toxicity)</p> <p>Comparison: GP (gemcitabine 1250 mg/m² i.v.)</p>	<p>Primary: Investigator-assessed progression-free survival (PFS).</p> <p>Secondary: Objective response rate (ORR), overall survival (OS), and safety.</p> <p>Results: A total of 217 patients were randomized: 110 to erlotinib and 107 to GP. Investigator-assessed median PFS was 11.0</p>

Wu, Y. L. et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology*. 26. 1883?1889. 2015

Inclusion Criteria: Patients ≥18 years old with histologically or cytologically confirmed stage IIIB/IV EGFR mutation-positive NSCLC (exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation from tissue assessed centrally by the cobas® EGFR Mutation Test, Roche Molecular Systems, Inc., Pleasanton, CA) and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) of 0-2 were eligible.

Exclusion Criteria: Patients with prior exposure to chemotherapy or agents targeting HER receptors; inability to take oral medication; ≥grade 2 peripheral neuropathy; brain metastases; history of any malignancies within 5 years; or surgery within 4 weeks of the study

days 1 and 8 plus cisplatin 75 mg/m² i.v. day 1, every 3 weeks, for up to four cycles).

months versus 5.5 months, erlotinib versus GP, respectively [hazard ratio (HR), 0.34, 95% confidence interval (CI) 0.22-0.51; log-rank P < 0.0001]. Independent Review Committee-assessed median PFS was consistent (HR, 0.42). Median OS was 26.3 versus 25.5 months, erlotinib versus GP, respectively (HR, 0.91, 95% CI 0.63-1.31; log-rank P = .607). ORR was 62.7% for erlotinib and 33.6% for GP. Treatment-related serious adverse events (AEs) occurred in 2.7% versus 10.6% of erlotinib and GP patients, respectively. The most common grade ≥3 AEs were rash (6.4%) with erlotinib, and neutropenia (25.0%), leukopenia (14.4%), and anemia (12.5%) with GP.

Author's Conclusion: These analyses demonstrate that first-line erlotinib provides a statistically significant improvement in PFS versus GP in Asian patients with EGFR mutation-positive NSCLC (NCT01342965).

Methodical Notes

Funding Sources: Support for third-party writing assistance was funded by F. Hoffmann-La Roche. Grant numbers not applicable.

COI: Declared, see article for extensive list.

Randomization: Randomized 1:1 randomization. Patients were stratified by EGFR mutation type, ECOG PS, gender, and country. Following disease progression, erlotinib patients could crossover to receive GP and GP patients could crossover to receive erlotinib. Randomization sequence not disclosed.

Blinding: Open-label study.

Dropout Rate/ITT-Analysis: All efficacy analyses were conducted on the intent-to-treat population (all randomized patients).

Wu, Y. L. et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology*. 26. 1883?1889. 2015

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial
Randomization sequence not disclosed.

Yang, J. C. et al. First-line pemetrexed plus cisplatin followed by gefitinib maintenance therapy versus gefitinib monotherapy in East Asian patients with locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer: a randomised, phase 3 trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 50. 2219?2230. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial, open label</p> <p>Number of Patient: 236 randomized</p> <p>Recruitment Phase: not described.</p> <p>Inclusion Criteria: Chemona??ve patients of East Asian ethnicity and unknown EGFR mutation status with stage IIIB (T4-malignant pleural effusion) or stage IV [24,25] nonsquamous NSCLC were eligible. Other eligibility criteria included age P18 years, ?light ex-smokers? or ?neversmokers?, measurable disease by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.0 [26], and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1.</p>	<p>Intervention: Pemetrexed (PC) followed by maintenance gefitinib.</p> <p>Comparison: gefitinib monotherapy</p>	<p>Primary: PFS</p> <p>Secondary: -</p> <p>Results: Between 23rd November 2009 and 27th April 2012, 253 patients entered, and 236 patients were randomly assigned to and treated with PC therapy (N = 114) and gefitinib monotherapy (N = 118). Between-arm baseline characteristics were balanced. PFS was not significantly different between treatment arms ($p = 0.217$). The unadjusted hazard ratio (HR) was 0.85 (95% confidence interval (CI) 0.63?1.13). The HR should be cautiously interpreted as it was not constant. EGFR mutation status was determined for 74 tissue samples; 50 (67.6%) had mutations. In a pre-specified subgroup analysis, only the treatment-by-EGFR mutation interaction was significant ($p = 0.008$) for PFS. For the entire treatment period, a higher proportion of patients in the PC/gefitinib arm versus</p>

Yang, J. C. et al. First-line pemetrexed plus cisplatin followed by gefitinib maintenance therapy versus gefitinib monotherapy in East Asian patients with locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer: a randomised, phase 3 trial. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 50. 2219?2230. 2014

Exclusion Criteria: Exclusion criteria included known EGFR mutation status before study entry, documented brain metastasis (previously treated stable brain metastases were allowed), clinically significant third space fluid collections, inability to interrupt aspirin or other non-steroidal anti-inflammatory agents (except aspirin at a dose of 1300 mg daily for a 5-day period) and concomitant use of CYP3A4 inducers. Known EGFR mutation status was an exclusion criterion in the study to address and reflect real-world clinical practice in which EGFR mutation status is not always known, results are inconclusive after testing or tissue is not available.

gefitinib experienced possibly drug-related grade 3/4 treatment-emergent adverse events (39 of 114 [34%] versus 19 of 118 [16%]; $p = 0.002$).

Author's Conclusion: In the intention-to-treat (ITT) population, PFS was not significantly different. In the biomarker-assessable population, front-line EGFR tyrosine kinase inhibitor monotherapy was not efficacious in patients with wild-type EGFR. Identification of EGFR mutation status is key in the management of advanced non-squamous non-small cell lung cancer.

Methodical Notes

Funding Sources: The study was sponsored by Eli Lilly and Company. The sponsor designed the study in collaboration with JY, KP, TM, HB and MO. The sponsor supplied all clinical trial materials and was responsible for the statistical analyses. After data-lock, all authors had full access to the aggregated data and had final decision to submit for publication

COI: extensive list, see article.

Randomization: Randomization details not described.

Blinding: Open-label

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention-to-treat analysis was performed.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial
Randomization sequence not disclosed

Yang, J. C. et al. First-Line Pemetrexed plus Cisplatin followed by Gefitinib Maintenance Therapy versus Gefitinib Monotherapy in East Asian Never-Smoker Patients with Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: final Overall Survival Results from . *Journal of thoracic oncology*. 11. 370?379. 2016

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial; open label</p> <p>Number of Patient: 236 randomized.</p> <p>Recruting Phase: not described.</p> <p>Inclusion Criteria: Chemo-naïve patients of East Asian ethnicity and unknown tumor EGFR mutation status with stage IIIB (T4 malignant pleural effusion) or stage IV nonsquamous NSCLC^{13,14} were eligible for inclusion in this study. Other eligibility criteria included the following: age 18 years or older, a never-smoker (<100 cigarettes in one's lifetime) or light ex-smoker (had ceased smoking for at least 5 years and had not exceeded 10 pack-years), disease measurable by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.0, and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 or 1.</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: 1: randomization to PC/G (n = 118) or G (n = 118). PC/G received up to six cycles of pemetrexed (500 mg/m² intravenously) followed approximately 30 minutes later by cisplatin (75 mg/m² intravenously), both of which were administered on day 1 of 21-day cycles. After a maximum of six cycles of PC (the induction period), patients who had not progressed received oral G (250 mg/day) as maintenance therapy until progression, discontinuation, or death (the maintenance period). Patients assigned to PC/G received dexamethasone, folic acid, and vitamin B12 supplementation per the pemetrexed label.</p> <p>Comparison: Patients assigned to G received gefitinib 250 mg/day until progression, discontinuation, or death. All patients were to be followed until death or study completion.</p>	<p>Primary: OS</p> <p>Secondary: EGFR mutation status</p> <p>Results: Median OS was similar in the PC/G (26.9 months) and G (27.9 months) groups (hazard ratio = 0.94, 95% confidence interval: 0.68?1.31, p = 0.717). Median OS was (45.7 versus 32.4 months), especially those with exon 19 deletions. Second-line postdiscontinuation therapy was common and included chemotherapy (PC/G, 41 of 118 [34.7%]; G, 73 of 118 [61.9%]) and rechallenge with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (PC/G, 27 of 118 [22.9%]; G, 9 of 118 [7.6%]).</p> <p>Author's Conclusion: The progression-free survival and OS results from this study further demonstrate the importance of determining EGFR mutation status to select the most appropriate first-line treatment for patients with advanced NSCLC.</p>
Methodical Notes		
<p>Funding Sources: "This study was sponsored by Eli Lilly, the manufacturer of pemetrexed. Eli Lilly was involved in the study design, data collection, data analysis, and preparation of the manuscript."</p>		

Yang, J. C. et al. First-Line Pemetrexed plus Cisplatin followed by Gefitinib Maintenance Therapy versus Gefitinib Monotherapy in East Asian Never-Smoker Patients with Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: final Overall Survival Results from . Journal of thoracic oncology. 11. 370?379. 2016

COI: Declared, see article for list.

Randomization: Randomization was carried out using a computer-generated random sequence and an interactive voice response system. Randomization was stratified by baseline ECOG PS (0 or 1), sex (male or female), smoking history (never-smoker or light exsmoker), and histologic diagnosis (adenocarcinoma or nonadenocarcinoma).

Blinding: Open-label study

Dropout Rate/ITT-Analysis: intention-to-treat analysis was performed.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial.

Yang, J. J. et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. British journal of cancer. 116. 568?574. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: Randomized controlled trial. Head to head comparison.</p> <p>Number of Patient: 256 randomized.</p> <p>Recruitment Phase: Not described.</p> <p>Inclusion Criteria: Eligible patients were adults aged X18 years with</p>	<p>Intervention: Erlotinib (150mg per day).</p> <p>Comparison: Gefitinib (250mg per day).</p>	<p>Primary: Response rate (RR)</p> <p>Secondary: PFS, OS, and safety.</p> <p>Results: A total of 256 patients were randomised to receive erlotinib (N?128) or gefitinib (N=128). Median progression-free survival was not better with erlotinib than with gefitinib (13.0 vs 10.4 months, 95% confidence interval (CI) 0.62?1.05, P=0.108). The corresponding response rates and median overall survival were 56.3% vs 52.3% (P=0.530) and 22.9 vs 20.1 months (95% CI 0.63? 1.13,</p>

Yang, J. J. et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. British journal of cancer. 116. 568-574. 2017

histologically or cytologically confirmed and locally advanced or metastatic (stage IIIB without any indications for curative chemoradiation or other local treatments to stage IV) NSCLC (AJCC/UICC version 6) harbouring EGFR exon 19 or 21 mutations detected by direct DNA sequencing as previously described (Jiang et al, 2008); measurable disease according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer et al, 2009); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 to 2; and adequate bone marrow, liver, and kidney function. Patients without exposure to any EGFR inhibitors were eligible for recruitment.

Exclusion Criteria: Those with clinically unstable brain metastases, a history of cardiac disease, uncontrolled hypertension, other active malignancies, or any active infectious diseases were excluded.

P=0.250), respectively. There were no significant differences in grade 3/4 toxicities between the two arms (P=0.172).

Author's Conclusion: The primary end point was not met. Erlotinib was not significantly superior to gefitinib in terms of efficacy in advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations in exon 19 or 21, and the two treatments had similar toxicities.

Methodical Notes

Funding Sources: (2) special fund for research in the public interest from the National Health and Family Planning Commission of People's Republic of China (No. 201402031); (3) research fund from the Guangzhou Science and Technology Bureau (Nos. 2011Y2-00014 and 2014Y2-00545) (to Yi-Long Wu); and (4) the Project of the National Natural Science Funding of China (No. 81472207).

COI: YLW received speaker fees from Eli Lilly, Roche, AstraZeneca, Pfizer, and Sanofi. The remaining authors declare that they have no competing interest

Randomization: 1:1 randomization. Sequence, details not disclosed.

Blinding: Not described.

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention to treat analysis was performed. Similar dropouts in the groups.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial

Yang, J. J. et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. British journal of cancer. 116. 568?574. 2017

Downgrade to evidence level 3:

Randomization details not described. Unclear if study is blinded or not.

Yang, Y. P. et al. QoL analyses from INFORM study, a phase III study of gefitinib versus placebo as maintenance therapy in advanced NSCLC. Scientific reports. 5. 11934. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial, double blind, placebo controlled.</p> <p>Number of Patient: 296 randomized</p> <p>Recruitment Phase: not described.</p> <p>Inclusion Criteria: 18 years or older and had a life expectancy of more than 12 weeks, histologically or cytologically confirmed stage IIIb or IV NSCLC, a WHO performance status of 0-2, and completed four cycles of first-line platinum-based doublet chemotherapy without disease progression and unacceptable toxicities.</p> <p>Exclusion Criteria: -</p>	<p>Intervention: Gefitinib (250 mg/day orally) administered 3-6 weeks post-chemotherapy.</p> <p>Comparison: Placebo (orally) administered 3-6 weeks post-chemotherapy.</p>	<p>Primary: QoL (reported here, but not the primary outcome of the study). Superiority of gefitinib relative to placebo in terms of progression free survival (PFS).</p> <p>Secondary: Overall survival</p> <p>Results: QoL improvement ratio in gefitinib arm was higher than placebo arm (FACT-L: 46% vs. 22%, $p < 0.001$; TOI: 41% vs. 18%, $p < 0.001$; LCS: 46% vs. 22%, $p < 0.001$). Gefitinib prolonged time-to-worsening of QoL (FACT-L: 2.8 m vs 1.4 m, $p = 0.019$; TOI: 3.5 m vs 1.4 m, $p = 0.006$; LCS: 2.8 vs 1.4 m, $p = 0.028$). Patients with an improvement in QoL had longer PFS (FACT-L: 9.4 m vs. 2.8 m vs. 2.7 m, $P < 0.001$; TOI: 9.9 m vs. 2.8 m vs. 2.1 m, $P < 0.001$; LCS: 9.4 m vs. 2.9 m vs. 2.1 m, $P < 0.001$) and OS (FACT-L: 25.4 m vs. 19.9 m vs. 14.4 m, $P = 0.003$; TOI: 25.7 m vs. 19.0 m vs. 12.7 m, $P = 0.002$; LCS: 25.4 m vs. 19.3 m vs. 14.7 m, $P = 0.004$) compared with patients with stable or worsened QoL. Furthermore, in patients with good QoL at baseline, the treatment of gefitinib couldn't improve OS compared to placebo, whereas patients with low QoL experienced marginal significant improvement</p>

Yang, Y. P. et al. QoL analyses from INFORM study, a phase III study of gefitinib versus placebo as maintenance therapy in advanced NSCLC. Scientific reports. 5. 11934. 2015

in OS (20.6 m vs 14.4, $p = 0.051$).

Author's Conclusion: Our study indicated that gefitinib could improve patients' QoL, confirmed the prognostic value of QoL changes during treatment, and implied patients with low QoL at baseline may be the potential population which will gain OS benefit from maintenance EGFR-TKI therapy.

Methodical Notes

Funding Sources: The INFORM study was funded by AstraZeneca.

COI: Li Zhang has received honoraria for lectures from Roche and AstraZeneca. All other authors have declared no competing financial interests.

Randomization: No description of randomization sequence.

Blinding: Double blind study.

Dropout Rate/ITT-Analysis: All patients who were randomly assigned to a study group were included in the intent-to-treat (ITT) analysis.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial
No description of randomization sequence.

Yoshioka, H. et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung . Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology. 30. 1978-1984. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 3	Intervention: Gefitinib (G) (250 mg/day, administered	Primary: Overall survival

Yoshioka, H. et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung . Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology. 30. 1978?1984. 2019

Study type: Randomized controlled trial.

Number of Patient: 177 randomized.

Recruitment Phase:

Inclusion Criteria: 75 years or younger, had NSCLC with activating EGFR mutation [either exon 19 deletion (Del19) or L858R in exon 21], had postoperative recurrence or stage IIIB/IV disease, WHO performance status of 0?1, adequate organ function, and chemotherapy-naive with the exception of adjuvant chemotherapy other than CD for postoperative recurrence.

Exclusion Criteria: -

orally) administered every 21 days for three to six cycles.

Comparison: or cisplatin (80 mg/m² day 1, i.v.) plus docetaxel (60 mg/m² day 1, i.v.) administered every 21 days for three to six cycles.

Secondary: -

Results: OS events in the G group and CD group were 68 (79.1%) out of 86 and 59 (68.6%) out of 86, respectively. Median survival time for G and CD were 34.9 and 37.3 months, respectively, with an HR of 1.252 [95% confidence interval (CI): 0.883? 1.775, P=0.2070]. Multivariate analysis identified postoperative recurrence and stage IIIB/IV disease as independent prognostic factors, with an HR of 0.459 (95% CI: 0.312?0.673, P<0.001). Median survival time (postoperative recurrence versus stage IIIB/IV disease) were 44.5 and 27.5 months in the G group and 45.5 and 32.8 months in the CD group, respectively.

Author's Conclusion: G did not show OS benefits over CD as the first-line treatment. OS of patients with postoperative recurrence was better than that of stage IIIB/IV disease, even though both groups had metastatic disease.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by West Japan Oncology Group (WJOG): a non-profit organization supported by unrestricted donation from members of WJOG, citizens, and pharmaceutical companies (no grant numbers apply).

COI: Extensive list, see article.

Randomization: Randomization sequence not disclosed.

Blinding: Open-label

Yoshioka, H. et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung . Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology. 30. 1978?1984. 2019

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intention to treat analysis was performed. Median follow-up time was 59.1 months) for modified intention-to-treat population

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial

Downgrade to evidence level 3

Unclear if groups were similar in the beginning, randomization not described. Partial blinding could have been achieved.

Zhang, Y. M. et al. Clinical efficacy of bevacizumab concomitant with pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer. Asian Pacific journal of cancer prevention. 15. 3447?3450. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: Randomized controlled trial.</p> <p>Number of Patient: 72 randomized 1:1</p> <p>Recruitment Phase: no description</p> <p>Inclusion Criteria: advanced NSCLC patients with adenocarcinoma diagnosed by pathology or cytology.</p> <p>Exclusion Criteria: -</p>	<p>Intervention: Combination group (pemetrexed+bevacizumab)</p> <p>Comparison: Pemetrexed group.</p>	<p>Primary: Clinical efficacy</p> <p>Secondary: Adverse response, PFS, OS</p> <p>Results: ORR and DCR were 27.8% and 83.4% in combination group, and 16.7% and 69.5% in the pemetrexed group, respectively, but there were no significant differences ($P>0.05$). PFS in combination group and pemetrexed group were 4.6 months and 3.9 months respectively ($P=0.09$), whereas OS in the combination group was 14 months, evidently higher than in the pemetrexed group (11 months, $P=0.004$). Adverse responses in both groups included high blood pressure, bleeding, thrombocytopenia, anemia, elevated transaminase, diarrhea, vomiting and proteinuria, but there were no significant differences ($P>0.05$).</p> <p>Author's Conclusion: Bevacizumab concomitant with pemetrexed has better clinical efficacy and safety, giving rise to prolonged survival time in patients with advanced NSCLC.</p>

Zhang, Y. M. et al. Clinical efficacy of bevacizumab concomitant with pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 15. 3447-3450. 2014

Methodical Notes

Funding Sources: not disclosed

COI: not disclosed

Randomization: Sequence not disclosed.

Blinding: Blinding unclear, probably not present.

Dropout Rate/ITT-Analysis: No description

Notes: oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial

Downgrade to evidence level 3:

Unclear blinding, randomization, description of follow-up, or whether analysis was per-protocol or with intention-to-treat. No disclosure of conflicts of interest.

Zhao, H. et al. Final overall survival results from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804). *Journal of thoracic oncology*. 10. 655-664. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Randomized controlled trial, double blinded</p> <p>Number of Patient: 296 randomized</p>	<p>Intervention: Gefitinib (250 mg/day orally) administered 376 weeks postchemotherapy.</p> <p>Comparison: Placebo (orally).</p>	<p>Primary: OS</p> <p>Secondary: -</p> <p>Results: OS was similar for gefitinib and placebo arm with no significant difference between treatments in ITT population (hazard ratio [HR], 0.88; 95% confidence interval [CI], 0.68-1.14; p = 0.335) and in subgroups with wild type EGFR</p>

Zhao, H. et al. Final overall survival results from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804). Journal of thoracic oncology. 10. 6557664. 2015

Recruitment Phase: not described.

Inclusion Criteria: Chinese patients with locally advanced/metastatic NSCLC who had achieved disease control after first-line platinum-based doublet chemotherapy were eligible.

Exclusion Criteria: -

(HR, 1.27; 95% CI, 0.77-2.3; p = 0.431) or unknown EGFR mutations (HR, 0.92; 95% CI, 0.68, 1.25; p = 0.603). In the EGFR mutation-positive subgroup, the gefitinib arm showed a higher OS than the placebo arm (HR, 0.39; 95% CI, 0.15, 0.97; p = 0.036).

Author's Conclusion: EGFR mutation was the strongest predictive biomarker for OS benefit of gefitinib as maintenance treatment. The analyses of OS showed that patients achieve a clear and significant survival benefit if they receive EGFR tyrosine kinase inhibitors as maintenance treatment in EGFR mutation-positive patients.

Methodical Notes

Funding Sources: This study was funded by the National High Technology Research and Development Program of China (Grant No: 2012AA02A502); Innovative drug R&D center based on real-time high-throughput cell-based screening platform and large capacity compound library (Grant No: 2013ZX09401003-002); National Natural Science Funds of China (Grant No: 81372502); and Wu Jieping Medical Foundation Project (Grant No: 320.6750.131).

COI: All other authors declare no conflict of interest.

Randomization: Randomization was performed using dynamic balancing with respect to histology and smoking history. 1:1 randomization, sequence not disclosed.

Blinding: Double blinding.

Dropout Rate/ITT-Analysis: Intent-to-treat analysis was performed.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial. Randomization sequence not disclosed.

Zhou, C. et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology*. 26. 1877-1883. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: Randomized controlled trial</p> <p>Number of Patient: 165 randomized</p> <p>Recruitment Phase: not described.</p> <p>Inclusion Criteria: Eligible patients were over 18 years old, had histologically confirmed advanced or recurrent stage IIIB/IV NSCLC with confirmed activating EGFR mutation (exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation) and had not received prior systemic anticancer therapy</p> <p>Exclusion Criteria: -</p>	<p>Intervention: oral erlotinib 150 mg daily until disease progression or unacceptable toxicity</p> <p>Comparison: up to four cycles of chemotherapy [i.v. gemcitabine 1000 mg/m² on days 1 and 8 and carboplatin (area under the curve = 5.0) i.v. on day 1 of a 3-week cycle].</p>	<p>Primary: PFS.</p> <p>Secondary: OS (time from randomisation to death), objective response rate, time to progression, duration of response, safety and QoL.</p> <p>Results: Median OS was similar between the erlotinib (22.8 months) and chemotherapy (27.2 months) arms with no significant between-group differences in the overall population [hazard ratio (HR), 1.19; 95% confidence interval (CI) 0.83-1.71; P = 0.2663], the exon 19 deletion subpopulation (HR, 1.52; 95% CI 0.91-2.52; P = 0.1037) or the exon 21 L858R mutation subpopulation (HR, 0.92; 95% CI 0.55-1.54; P = 0.7392). More patients in the erlotinib arm versus the chemotherapy arm did not receive any post-study treatment (36.6% versus 22.2%). Patients who received sequential combination of EGFR-TKI and chemotherapy had significantly improved OS compared with those who received EGFR-TKI or chemotherapy only (29.7 versus 20.7 or 11.2 months, respectively; P < 0.0001). OS was significantly shorter in patients who did not receive post-study treatments compared with those who received subsequent treatments in both arms.</p> <p>Author's Conclusion: The significant OS benefit observed in patients treated with EGFR-TKI emphasises its contribution to improving survival of EGFR mutant NSCLC patients, suggesting that erlotinib should be considered standard first-line treatment of</p>

Zhou, C. et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology. 26. 1877?1883. 2015

EGFR mutant patients and EGFR-TKI treatment following first-line therapy also brings significant benefits to those patients.

Methodical Notes

Funding Sources: This work was supported by partial research grants from F. Hoffmann-La Roche (China) and a grant from the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 06DZ19502).

COI: Declared, see article for list.

Randomization: Sequence not disclosed. 1:1 randomization.

Blinding: open label study.

Dropout Rate/ITT-Analysis: intent-to-treat analysis was carried out.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial

Downgrade to evidence level 3

Randomization sequence not disclosed, partial blinding could have been achieved.

Unclear if groups were similar at the beginning.

Zinner, R. G. et al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell. Journal of thoracic oncology. 10. 134?142. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 2	Intervention: Pem+Cb	Primary: Progression-free survival (PFS) without grade 4 toxicity (G4PFS)

Zinner, R. G. et al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell. Journal of thoracic oncology. 10. 134-142. 2015

Study type: Randomized controlled trial, open label

Number of Patient: 361 randomized.

Recruitment Phase: September 2009 to January 2013

Inclusion Criteria: Chemotherapy naïve adults (≥18 years of age) with histologically or cytologically confirmed stage IV (American Joint Committee on Cancer, version 7) nonsquamous NSCLC, ECOG PS 0 or 1, measurable disease by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, and adequate organ function were eligible. Stable, treated brain metastases were allowed. Patients were required to be eligible for both pemetrexed and bevacizumab. Women of childbearing potential were required to have a negative pregnancy test, and all the patients for whom pregnancy was a risk were required to use effective contraception.

Exclusion Criteria: The patients were excluded for any contraindications for pemetrexed or bevacizumab or for general radiotherapy within 2 weeks, stereotactic brain radiotherapy within 7 days, major surgery within 28 days, minor surgery within 7 days, neurosurgical resection or brain biopsy within 3 months before day 1, cycle 1. Additional exclusions included the use of an investigational agent within 30 days of randomization and any serious concomitant disorder that could compromise the ability to adhere to the protocol.

Comparison: Pac+Cb+Bev

Secondary: PFS (gated secondary end point), OS, overall response rate (ORR), disease control rate (DCR = complete response + partial response + stable disease), and safety.

Results: Baseline characteristics of the patients randomized to Pem+Cb (N = 182) and Pac+Cb+Bev (N = 179) were well balanced between the arms. Median (months) G4PFS was 3.91 for Pem+Cb and 2.86 for Pac+Cb+Bev (hazard ratio = 0.85, 90% confidence interval, 0.77-1.04; p = 0.176); PFS, OS, ORR, or DCR did not differ significantly between the arms. Significantly more drug-related grade 3/4 anemia (18.7% versus 5.4%) and thrombocytopenia (24.0% versus 9.6%) were reported for Pem+Cb. Significantly more grade 3/4 neutropenia (48.8% versus 24.6%), grade 1/2 alopecia (28.3% versus 8.2%), and grade 1/2 sensory neuropathy were reported for Pac+Cb+Bev. Number of hospitalizations and overall length of stay did not differ significantly between the arms.

Author's Conclusion: Pem+Cb did not produce significantly better G4PFS compared with Pac+Cb+Bev. Pem+Cb was not superior in PFS, OS, ORR, or DCR compared with Pac+Cb+Bev. Both regimens were well tolerated, although, toxicity profiles differed.

Zinner, R. G. et al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small-cell. *Journal of thoracic oncology*. 10. 134-142. 2015

Methodical Notes

Funding Sources: This study was funded by Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN. The authors wish to thank all the patients and the investigators who participated in this clinical trial.

COI: Declared, see article for extensive list.

Randomization: 1:1 Randomization, stratified for disease stage (M1a versus M1b), ECOG PS, and sex. No information on the sequence.

Blinding: Open-label study.

Dropout Rate/ITT-Analysis: Similar number of dropouts in each arm, intention to treat analysis was carried out.

Notes: Oxford level of evidence: 2 Randomized controlled trial

No information on the randomization sequence. Could have been blinded.

11.2. Evidenzbewertungen zu neuen Arzneimitteln (primär auf der Grundlage von AMNOG-Daten)

11.2.1. Evidenzprofil Nivolumab & Ipilimumab (CheckMate 9LA)

A Phase 3, Randomized Study of Nivolumab Plus Ipilimumab in Combination With Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer

CtGov Id	NCT03215706
Type	Interventionelle, randomisierte, Open-Label Phase 3-Studie
Patienten	<p>Erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem kleinzelligen oder nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IV ohne vorhergehende systemische Krebstherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG Status 0 oder 1 • Per RECIST-Kriterien (V1.1) im CT or MRI diagnostizierte Erkrankung • Vorliegende PD-L1 IHC-Ergebnisse aus einem Zentrallabor
Interventionen	<p>Kombinationstherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab (360 mg i.v. alle 3 Wochen) • Ipilimumab (1 mg/kg i.v. alle 6 Wochen) • Therapie mit einer Platin-Dublette gemäß Histologie (i.v. alle 3 Wochen über 2 Zyklen) (n=361)
Komparator	Platinbasierte Chemotherapie (n=358)
Outcomes	<p>Patientenrelevante Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Krankheitsbedingte Symptomatik per Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität per Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) • Gesundheitszustand gemäß European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) • Nebenwirkungen (UE, SUE, Therapieabbrüche) • Progressionsfreies Überleben (PFS)

A Phase 3, Randomized Study of Nivolumab Plus Ipilimumab in Combination With Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer

- Tumorresponse (ORR, DoR, TTR)

DoR: Duration of Response; ORR: Objective Response Rate; TRR: Time to Response; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

Endpunkt Patientenzahl Nivolumab + Ipilimumab platinbasierte Chemotherapie Nivolumab + Ipilimumab vs. platinbasierte Chemotherapie GRADE Plot

Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR Mutation oder ALK-Translokation bei erwachsenen Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (TPS < 50 %)

Gesamtüberleben (OS)	262 vs. 235	16.16 [13.77; 20.53]	10.25 [8.67; 12.22]	0.610 [0.490; 0.770]; p<0.0001	⊕⊕⊕⊕
< 75 Jahre	235 vs. 214	17.22 [14.03; N/A]	9.74 [8.15; 11.53]	0.540 [0.430; 0.690]; p<0.0001	⊕⊕⊕⊕
≥ 75 Jahre	27 vs. 21	6.70 [3.25; 14.46]	14.42 [7.06; N/A]	1.710 [0.840; 3.490]; p = 0.1349	⊕⊕⊕⊕
Hirnmetastasen: ja	45 vs. 35	N/A [12.39; N/A]	7.82 [5.26; 10.74]	0.350 [0.190; 0.610]; p = 0.0002	⊕⊕⊕⊕
Hirnmetastasen: nein	217 vs. 200	15.44 [13.67; 20.53]	10.73 [8.97; 13.08]	0.680 [0.530; 0.870]; p = 0.0022	⊕⊕⊕⊕
Lebermetastasen: ja	45 vs. 57	8.51 [4.96; 11.47]	7.39 [6.21; 10.87]	1.100 [0.720; 1.700]; p = 0.6558	⊕⊕⊕⊕
Lebermetastasen: nein	217 vs. 178	N/A [15.57; N/A]	10.96 [9.46; 13.54]	0.540 [0.420; 0.710]; p<0.0001	⊕⊕⊕⊕
LCSS - Appetitlosigkeit ¹	262 vs. 235	18.00 [15.74; N/A]	16.20 [12.55; N/A]	0.721 [0.498; 1.043]; p = 0.0827	⊕⊕⊕⊕ ²

Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR Mutation oder ALK-Translokation bei erwachsenen Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (TPS < 50 %)					
LCSS - Fatigue ¹	262 vs. 235	18.14 [15.05; N/A]	16.33 [12.55; N/A]	0.692 [0.489; 0.980]; p = 0.0380	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - Husten ¹	262 vs. 235	23.52 [19.81; N/A]	17.84 [12.55; N/A]	0.448 [0.285; 0.704]; p = 0.0005	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - Dyspnoe ¹	262 vs. 235	N/A [7.31; N/A]	17.68 [14.62; N/A]	0.788 [0.530; 1.170]; p = 0.2374	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - Blutiger Auswurf ¹	262 vs. 235	N/A [N/A; N/A]	N/A [N/A; N/A]	0.257 [0.105; 0.625]; p = 0.0028	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - Schmerz ¹	262 vs. 235	23.52 [17.31; N/A]	17.68 [10.15; N/A]	0.567 [0.380; 0.845]; p = 0.0053	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - Index ¹	262 vs. 235	N/A [N/A; N/A]	N/A [N/A; N/A]	0.780 [0.473; 1.286]; p = 0.3298	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - Appetitlosigkeit ³	262 vs. 235	16.16 [12.55; 18.83]	14.62 [9.46; N/A]	0.678 [0.485; 0.947]; p = 0.0226	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - Fatigue ³	262 vs. 235	13.83 [11.14; 18.14]	9.13 [6.44; 16.33]	0.600 [0.441; 0.818]; p = 0.0012	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - Husten ³	262 vs. 235	23.52 [19.81; N/A]	15.38 [9.72; N/A]	0.437 [0.291; 0.657]; p < 0.0001	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - Dyspnoe ³	262 vs. 235	20.34 [16.39; N/A]	15.38 [13.24; N/A]	0.799 [0.555; 1.149]; p = 0.2263	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - Blutiger Auswurf ³	262 vs. 235	N/A [N/A; N/A]	N/A [N/A; N/A]	0.307 [0.141; 0.665]; p = 0.0028	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - Schmerz ³	262 vs. 235	18.83 [15.93; N/A]	13.08 [7.20; 17.74]	0.545 [0.383; 0.775]; p = 0.0007	⊕⊕⊕⊖ ²

Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR Mutation oder ALK-Translokation bei erwachsenen Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (TPS < 50 %)					
LCSS - Symptom-Index ³	262 vs. 235	20.11 [17.31; N/A]	16.33 [12.45; N/A]	0.642 [0.429; 0.960]; p = 0.0307	⊕⊕⊕⊖ ²
EQ-5D ⁴	262 vs. 235	15.87 [13.21; 19.29]	10.45 [9.03; 15.38]	0.681 [0.508; 0.913]; p = 0.0102	⊕⊕⊕⊖ ²
EQ-5D ⁵	262 vs. 235	17.51 [14.13; 19.48]	11.83 [9.26; N/A]	0.702 [0.518; 0.951]; p = 0.0250	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - Symptombelastung ⁶	262 vs. 235	N/A [15.05; N/A]	14.42 [9.46; N/A]	0.473 [0.321; 0.697]; p = 0.0002	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS Aktivitätsbeeinträchtigung ⁶	262 vs. 235	17.51 [16.53; N/A]	N/A [10.02; N/A]	0.695 [0.486; 0.992]; p = 0.0453	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - allg. gesundheitsbezogene QoL ⁶	262 vs. 235	21.65 [17.51; N/A]	16.20 [11.63; N/A]	0.583 [0.399; 0.853]; p = 0.0054	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - QoL Index ⁶	262 vs. 235	N/A [17.51; N/A]	N/A [N/A; N/A]	0.697 [0.466; 1.043]; p = 0.0796	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - Symptombelastung ⁷	262 vs. 235	16.92 [13.83; N/A]	13.08 [6.47; N/A]	0.522 [0.372; 0.733]; p = 0.0002	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS Aktivitätsbeeinträchtigung ⁷	262 vs. 235	17.02 [14.62; 21.65]	10.51 [7.20; 17.84]	0.671 [0.486; 0.927]; p = 0.0155	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - allg. gesundheitsbezogene QoL ⁷	262 vs. 235	17.51 [14.92; 21.65]	12.55 [10.64; N/A]	0.614 [0.433; 0.871]; p = 0.0063	⊕⊕⊕⊖ ²
LCSS - QoL Index ⁷	262 vs. 235	17.31 [14.78; N/A]	17.84 [7.23; N/A]	0.688 [0.490; 0.967]; p = 0.0312	⊕⊕⊕⊖ ²
EQ-5D QoL Index	262 vs. 235	16.82 [14.78; 19.81]	10.15 [8.02; 12.09]	0.569 [0.429; 0.755]; p<0.0001	⊕⊕⊕⊕

Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR Mutation oder ALK-Translokation bei erwachsenen Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (TPS < 50 %)					
Jegliches UE	260 vs. 227	0.13 [0.13; 0.23]	0.20 [0.13; 0.30]	1.19 [0.990; 1.420]; p = 0.0606	⊕⊕⊕⊕
UE Grad ≥ 3	260 vs. 227	2.83 [1.94; 3.45]	3.71 [2.76; 5.59]	1.27 [1.020; 1.580]; p = 0.0314	⊕⊕⊕⊕
< 75 Jahre	233 vs. 206	2.96 [1.97; 3.68]	3.52 [2.76; 4.83]	1.180 [0.940; 1.480]; p = 0.1528	⊕⊕⊕⊕
≥ 75 Jahre	27 vs. 21	2.04 [0.95; 3.55]	8.77 [2.00; N/A]	2.690 [1.290; 5.640]; p = 0.0063	⊕⊕⊕⊕
schwerwiegende UE	260 vs. 227	5.09 [3.55; 7.26]	11.17 [6.80; N/A]	1.52 [1.180; 1.950]; p = 0.0010	⊕⊕⊕⊕
Krankheitsstadium IV	241 vs. 214	5.22 [3.78; 7.33]	14.03 [7.13; N/A]	1.62 [1.250; 2.110]; p = 0.0003	⊕⊕⊕⊕
rezidiert bis metastasiert	19 vs. 13	2.33 [1.35; 13.63]	3.55 [0.36; 6.21]	0.72 [0.310; 1.640]; p = 0.4262	⊕⊕⊕⊕
Therapieabbruch wg. UE	260 vs. 227	N/A [N/A; N/A]	N/A [N/A; N/A]	1.528 [0.998; 2.337]; p = 0.0491	⊕⊕⊕⊕ ⁸
< 65 Jahre	124 vs. 120	N/A [N/A; N/A]	N/A [N/A; N/A]	1.92 [0.920; 4.010]; p = 0.0785	⊕⊕⊕⊕ ⁸
≥ 65 - < 74 Jahre	109 vs. 86	N/A [N/A; N/A]	N/A [9.07; N/A]	0.88 [0.490; 1.600]; p = 0.6881	⊕⊕⊕⊕ ⁸
≥ 75 - < 85 Jahre	27 vs. 20	5.55 [2.53; N/A]	N/A [N/A; N/A]	4.67 [1.340; 16.320]; p = 0.0079	⊕⊕⊕⊕ ⁸

Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR Mutation oder ALK-Translokation bei erwachsenen Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (TPS < 50 %)

1. Verschlechterung um 15 mm². Verzerrungspotenzial: unklare Operationalisierung; fehlende Rücklaufquoten; keine Angaben zur Beobachtungsdauer; keine Kaplan-Meier-Kurven zu Ereigniszeitanalysen; fehlende alternative Auswertungen
3. Verschlechterung um 10 mm⁴. Verschlechterung um 7 Punkte
5. Verschlechterung um 10 Punkte
6. Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert)
7. Verschlechterung um 10 mm bzw. 30 mm (Index-Wert)
8. Verzerrungspotenzial: ausschließlich Abbruch aller vier Wirkstoffkomponenten berücksichtigt; potenziell unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen; potenziell informative Zensierungen

11.2.2. Evidenzprofil Pembrolizumab (Keynote 407- AMNOG)

AMNOG-Kurzzusammenfassung

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Populationen
Erwachsene Patienten mit metastasiertem, plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK- positive Mutationen Tumorstadium IV gemäß UICC (7. Auflage)
Teilpopulation A: PD-L1-Expression von < 50 %
Teilpopulation B: PD-L1-Expression von ≥ 50 %
Intervention
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
Komparator
Teilpopulation A: Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
Teilpopulation B: Pembrolizumab als Monotherapie

Teilpopulation A: PD-L1-Expression von < 50 %		
IQWiG [1, 2]		G-BA [3]
Positive Effekte	Negative Effekte	Beschluss
<u>Gesamtüberleben</u> Hinweis auf erheblichen ZN		Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN

Teilpopulation A: PD-L1-Expression von < 50 %	
<u>Symptomatik: Dysphagie</u> Hinweis auf geringen ZN	
<u>Lebensqualität: Körperliche Funktion</u> Hinweis auf geringen ZN	
<u>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</u> Anhaltspunkt für geringeren Schaden	
<u>Immunvermittelte UE</u> Anhaltspunkt für beträchtlichen, höheren Schaden	
Teilpopulation B: PD-L1-Expression von ≥ 50 %	
<u>Keine geeigneten Daten vorgelegt</u> ZN nicht nachgewiesen	ZN nicht nachgewiesen

Teilpopulation A: PD-L1-Expression von < 50 % [4]

Gesamtüberleben

Die Therapie mit Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber alleiniger platinbasierter Chemotherapie mit einem Hazard Ratio von 0,56 [0,38; 0,82]; $p=0,002$. Das mediane Gesamtüberleben wurde um 3,4 Monate verlängert (14,5 Monate vs. 11,1 Monate).

Progressionsfreies Überleben

Auch für das progressionsfreie Überleben (PFS) lag ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie vor: HR 0,67 [0,50; 0,91]; $p=0,009$. Das mediane PFS wurde um 0,7 Monate verlängert (6,3 Monate vs. 5,6 Monate).

Symptomatik anhand patientenberichteter Endpunkte

Die einzige Symptomskalen mit einem signifikanten Unterscheid zwischen den Studienarmen betrifft Dysphagie (HR 0,52 [0,31; 0,86]; $p=0,011$) auf dem EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (10 Punkte).

Lebensqualität

Unter den Funktionsskalen zur Veränderung der Lebensqualität auf dem EORTC QLQ-LC13-Fragebogen bestand ein Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie für die Körperliche Funktion (HR 0,71 [0,52; 0,96]; $p=0,028$).

Nebenwirkungen

Es wurde für keine der analysierten Sicherheitsendpunkte signifikante Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen ermittelt, mit Ausnahme schwerer unerwünschter Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 . Hier lag ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber alleiniger platinbasierter Chemotherapie vor: 0.69 [0.53; 0.9]; $p=0.006$. Aufgrund fehlender Angaben zur Beobachtungsdauer sind diese Ergebnisse jedoch potenziell verzerrt.

Teilpopulation B: PD-L1-Expression von $\geq 50\%$

Der Vergleich zwischen Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie erfolgte anhand eines indirekten Vergleichs zwischen zwei Studien. Die methodischen Einschränkungen eines indirekten Vergleichs führen per se zu einer verminderten Ergebnissicherheit, vor allem, da jeweils nur eine Studie zurate gezogen werden konnte.

Gesamtüberleben

Im indirekten Vergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen für das Gesamtüberleben.

Progressionsfreies Überleben

Auch für das progressionsfreie Überleben wurden im indirekten Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen ermittelt.

Nebenwirkungen

Es bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens schwerer unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3-5 zulasten von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (HR 2,85 [1,3; 6,24]; p=0,009).

Endpunkt	N	n (%)	Median (Mo- nate) [95% KI]	N	n (%)	Median (Mo- nate) [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI]; p-Wert
PD-L1-Expression < 50 %							
	Pembrolizumab + platinbasierte Che- motherapie			platinbasierte Chemotherapie			Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie vs.
Gesamtüberleben	157	47 (29.9%)	14.5 [13.2; NB]	153	68 (44.4%)	11.1 [8.9; 13.8]	0.56 [0.38; 0.82]; p=0.002
Progressionsfreies Überleben	157	86 (54.8%)	6.3 [6.2; 8.5]	153	100 (65.4%)	5.6 [4.5; 6.2]	0.67 [0.5; 0.91]; p=0.009
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)							
Erschöpfung	156	100 (64.1%)	1.9 [1.4; 2.4]	152	93 (61.2%)	2.1 [1.5; 3.3]	1.02 [0.76; 1.36]; p=0.912
Übelkeit und Erbrechen	156	70 (44.9%)	6.4 [3.4; NB]	152	70 (46.1%)	4.2 [3; NB]	0.98 [0.69; 1.37]; p=0.891
Schmerzen	156	70 (44.9%)	4.4 [3.5; NB]	152	80 (52.6%)	3.7 [2.6; 4.8]	0.72 [0.52; 1.0047]; p=0.053
Dyspnoe	156	61 (39.1%)	8.5 [4.4; NB]	152	66 (43.4%)	5.6 [3.5; NB]	0.79 [0.55; 1.13]; p=0.191
Schlaflosigkeit	156	64 (41.0%)	10.4 [3.5; NB]	152	69 (45.4%)	4.2 [2.9; NB]	0.83 [0.58; 1.17]; p=0.283

Endpunkt	N	n (%)	Median (Mo- nate) [95% KI]	N	n (%)	Median (Mo- nate) [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI]; p-Wert
Appetitverlust	156	78 (50.0%)	4 [3; 6.5]	152	69 (45.4%)	6.2 [2.8; 6.9]	0.99 [0.71; 1.38]; p=0.943
Verstopfung	156	64 (41.0%)	9 [3.7; NB]	152	54 (35.5%)	11.1 [4.2; 11.1]	1.01 [0.7; 1.47]; p=0.958
Diarrhö	156	54 (34.6%)	NE [5.8; NB]	152	49 (32.2%)	11.3 [NB; NB]	1.07 [0.72; 1.59]; p=0.742
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (10 Punkte)							
Dyspnoe	156	92 (59.0%)	2.6 [2; 3.5]	152	88 (57.9%)	2.6 [2.1; 3.7]	0.97 [0.72; 1.31]; p=0.836
Husten	156	52 (33.3%)	NE [7.3; NB]	152	47 (30.9%)	NE [6.3; NB]	0.95 [0.63; 1.41]; p=0.784
Hämoptoe	156	23 (14.7%)	NE [NB; NB]	152	26 (17.1%)	NE [NB; NB]	0.78 [0.44; 1.39]; p=0.402
Mundschmerzen	156	42 (26.9%)	NE [9.5; NB]	152	43 (28.3%)	NE [8.5; NB]	0.83 [0.54; 1.29]; p=0.417
Dysphagie	156	25 (16.0%)	NE [NB; NB]	152	42 (27.6%)	NE [NB; NB]	0.52 [0.31; 0.86]; p=0.011
Periphere Neuropathie	156	89 (57.1%)	2.4 [2.1; 3.5]	152	94 (61.8%)	2.6 [2.1; 3]	0.78 [0.58; 1.05]; p=0.098

Endpunkt	N	n (%)	Median (Mo- nate) [95% KI]	N	n (%)	Median (Mo- nate) [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI]; p-Wert
Alopezie	156	133 (85.3%)	0.8 [0.7; 0.9]	152	125 (82.2%)	0.8 [0.7; 0.9]	1.09 [0.85; 1.4]; p=0.500
Schmerzen (Brust)	156	42 (26.9%)	NE [NB; NB]	152	55 (36.2%)	7 [6.3; NB]	0.69 [0.46; 1.04]; p=0.074
Schmerzen (Arm/Schulter)	156	55 (35.3%)	10.4 [6.7; NB]	152	53 (34.9%)	11.1 [5.7; NB]	0.85 [0.58; 1.26]; p=0.427
Schmerzen (andere)	156	77 (49.4%)	3.6 [2.8; 6.7]	152	66 (43.4%)	5.7 [3.7; 7]	1.1 [0.79; 1.54]; p=0.569
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EQ-5D VAS (10 Punkte)	156	83 (53.2%)	3.4 [2.3; 6.5]	152	84 (55.3%)	3.7 [2.3; 4.2]	0.87 [0.64; 1.19]; p=0.386
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen (10 Punkte)							
Globaler Gesundheitsstatus	156	80 (51.3%)	3.6 [2.2; 6.4]	152	79 (52.0%)	3.5 [2.1; 5.1]	0.89 [0.65; 1.23]; p=0.488
Körperliche Funktion	156	77 (49.4%)	3.5 [2.4; 9.5]	152	91 (59.9%)	2.8 [2.1; 4]	0.71 [0.52; 0.96]; p=0.028
Rollenfunktion	156	91 (58.3%)	3.1 [2.3; 3.7]	152	85 (55.9%)	2.8 [1.8; 4.2]	0.98 [0.73; 1.32]; p=0.896
Emotionale Funktion	156	40 (25.6%)	NE [NB; NB]	152	53 (34.9%)	NE [6.1; NB]	0.77 [0.52; 1.15]; p=0.205

Endpunkt	N	n (%)	Median (Monate) [95% KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI]; p-Wert
Kognitive Funktion	156	71 (45.5%)	4.1 [3.2; NB]	152	77 (50.7%)	3.5 [2.3; 6.2]	0.83 [0.6; 1.16]; p=0.277
Soziale Funktion	156	76 (48.7%)	4 [2.8; 7.8]	152	81 (53.3%)	2.8 [2.1; 4.2]	0.87 [0.63; 1.2]; p=0.388
Nebenwirkungen							
Unerwünschte Ereignisse	157	153 (97.5%)	0.6 [0.4; 0.9]	152	151 (99.3%)	0.6 [0.4; 0.7]	0.89 [0.71; 1.12]; p=0.333
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	157	63 (40.1%)	71 [38.1; NB]	152	69 (45.4%)	NE [14.7; NB]	0.8 [0.57; 1.13]; p=0.209
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	157	107 (68.2%)	8.4 [6.9; 11.7]	152	118 (77.6%)	5.1 [3.1; 6.7]	0.69 [0.53; 0.9]; p=0.006
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	157	31 (19.7%)	NE [62.4; NB]	152	19 (12.5%)	NE [56.3; NB]	1.38 [0.78; 2.44]; p=0.274
PD-L1-Expression < 50 %							
Endpunkt	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie			Pembrolizumab als Monotherapie			Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab als Monotherapie
Gesamtüberleben	53	25 (47.2%)	8.6 [6.2; NB]	63	50 (79.4%)	9 [7; 11.3]	1.06 [0.51; 2.22]; p=0.872
Progressionsfreies Überleben	53	38 (71.7%)	4.2 [2.8; 4.8]	63	54 (85.7%)	6.1 [4.2; 6.3]	0.72 [0.45; 1.01]; p=0.322

Endpunkt	N	n (%)	Median (Monate) [95% KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI]; p-Wert
Nebenwirkungen							
Unerwünschte Ereignisse	53	49 (92.5%)	1 [0.6; 1.1]	61	60 (98.4%)	0.6 [0.4; 1.1]	2.48 [1.44; 4.27]; p=0.001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	53	16 (30.2%)	NE [NB; NB]	61	17 (27.9%)	NE [NB; NB]	1.58 [0.61; 4.4]; p=0.344
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	53	33 (62.3%)	8 [2.3; 14.3]	61	27 (44.3%)	23 [9.7; 76.1]	2.85 [1.3; 6.24]; p=0.009
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	53	6 (11.3%)	53.1 [53.1; NB]	61	8 (13.1%)	NE [NB; NB]	1.58 [0.4; 6.23]; p=0.516

Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 786. Pembrolizumab (plattenepitheiales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2019 03.07.2020; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3029/2019-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-448.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 803. Pembrolizumab (plattenepitheiales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Addendum zum Auftrag A19-31*. 2019 03.07.2020; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3121/2019-09-19_Pembrolizumab_Addendum-D-448.pdf.
3. 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepitheial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel)*. 2019; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6011/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-448_nAWG_TrG.pdf.








4. MSD SHARP & DOHME GMBH. *Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Modul 4C - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2019 03.07.2020]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3028/2019-03-29_Modul4C_Pembrolizumab.pdf.

11.2.3. Evidenzprofil Nivolumab plus Ipilimumab (Checkmate 816)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.23: Im Stadium II sollte interdisziplinär diskutiert werden, ob eine systemische, anti-neoplastische Induktionstherapie, gefolgt von Resektion, als alternative Therapieoption durchgeführt wird. Entscheidungskriterien sind Expression von PD-L1, Risiken R1/R2-Resektion, Komorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.

Randomized, OpenLabel, Phase 3 Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Platinum Doublet Chemotherapy Versus Platinum Doublet Chemotherapy in Early Stage NSCLC (NCT02998528)					
Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
CheckMate 816 CA209-816, 2016-003536-21	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Patients with Stage 1-2 and ECOG 0-1 Non Small Cell Lung Cancer	1. Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy (N=1 79) ¹ 2. Nivolumab plus Ipilimumab (N=0) ²	Platinum doublet chemotherapy (N=1 79) ³	<ul style="list-style-type: none"> Primary: Event-Free Survival Primary: Pathological Complete Response Secondary: Overall survival
Levels of Evidence					
GRADE	⊕⊕⊖⊖ ^{a,b}	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.			
1: Specified dose on specified days; 2: Specified dose on specified days					
a: Open Label Study;b: Missing Patient Flow					

Outcome	Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy N=179	Platinum doublet chemotherapy N=179	Effect Estimate		GRADE	
Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer.: Forde, PM 2022. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer... ; 386 (21); 1973-1985*						
Dichotomous Outcomes						
EFS - None	N=179	31.6 [30.2;]	N=179	20.8 [14; 26.7]	HR 0.63 [0.45; 0.87]	 ⊕⊖⊖⊖ ^a
Age						
<65		[31.6;]		20.8 [14;]	HR 0.57 [0.35; 0.93]	
≥65		30.2 [23.4;]		18.4 [10.6; 31.8]	HR 0.7 [0.45; 1.08]	
Disease stage at baseline						
IB or II		[27.8;]		[16.8;]	HR 0.87 [0.48; 1.56]	
IIIA		31.6 [26.6;]		15.7 [10.8; 22.7]	HR 0.54 [0.37; 0.8]	
ECOG performance-status score						
0		[30.2;]		22.7 [16.6;]	HR 0.61 [0.41; 0.91]	
1		30.5 [14.6;]		14.0 [9.8; 26.2]	HR 0.71 [0.41; 1.21]	

Outcome	Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy N=179	Platinum doublet chemotherapy N=179	Effect Estimate		GRADE
Geographic region					
Asia	[30.2;]	16.5 [10.8; 22.7]	HR 0.45 [0.29; 0.71]		
Europe	31.6 [13.4;]	21.1 [10.2;]	HR 0.8 [0.36; 1.77]		
North America	[25.1;]	[12.8;]	HR 0.78 [0.38; 1.62]		
Histologic type of tumor					
Nonsquamous	[27.8;]	19.6 [13.8; 26.2]	HR 0.5 [0.32; 0.79]		
Squamous	30.6 [20;]	22.7 [11.5;]	HR 0.77 [0.49; 1.22]		
PD-L1 expression					
< 1%	25.1 [;]	18.4 [;]	HR 0.85 [0.54; 1.32]		
≥ 1%	[;]	21.1 [;]	HR 0.41 [0.24; 0.7]		
≥50 %	[;]	19.6 [8.2;]	HR 0.24 [0.1; 0.61]		
1-49 %	[27.8;]	26.7 [11.5;]	HR 0.58 [0.3; 1.12]		

Outcome	Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy N=179	Platinum doublet chemotherapy N=179	Effect Estimate		GRADE
Sex					
Female	[30.5;]	31.8 [13.9;]	HR 0.46 [0.22; 0.96]		
Male	30.6 [20;]	16.9 [13.8; 24.9]	HR 0.68 [0.47; 0.98]		
Smoking status					
Current or former smoker	31.6 [30.2;]	22.4 [15.7;]	HR 0.68 [0.48; 0.96]		
Never smoker	[5.6;]	10.4 [7.7; 20.8]	HR 0.33 [0.13; 0.87]		
TMB					
<12.3 mutations/megabase	30.5 [19.4;]	26.7 [16.6;]	HR 0.86 [0.47; 1.57]		
≥12.3 mutations/megabase	[14.8;]	22.4 [13.4;]	HR 0.69 [0.33; 1.46]		
Type of platinum therapy					
Carboplatin	[30.5;]	10.6 [7.6; 26.7]	HR 0.31 [0.14; 0.67]		
Cisplatin	[25.1;]	20.9 [15.7;]	HR 0.71 [0.49; 1.03]		

Outcome	Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy N=179		Platinum doublet chemotherapy N=179		Effect Estimate		GRADE
OS - Time To Event	N=179	[;]	N=179	[;]	HR 0.57 [0.3; 1.07]; p=0.008		⊕⊕⊕⊕
pCR - None	N=179	43 (24.02%)	N=179	4 (2.23%)	OR 13.83 [4.847; 39.481]; p=0.0000		⊕⊕⊕⊕
AE (Any)	N=176	163 (92.61%)	N=176	171 (97.16%)	RR 0.95 [0.908; 1.001]; p=0.0542		⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=176	72 (40.91%)	N=176	77 (43.75%)	RR 0.94 [0.733; 1.194]; p=0.5898		⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=176	18 (10.23%)	N=176	20 (11.36%)	RR 0.9 [0.493; 1.642]; p=0.7314		⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (CTCAE ≥3)	N=176	10 (5.68%)	N=176	7 (3.98%)	RR 1.43 [0.556; 3.668]; p=0.4585		⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=176	30 (17.05%)	N=176	24 (13.64%)	RR 1.25 [0.762; 2.049]; p=0.3764		⊕⊕⊕⊕
SAE (CTCAE ≥3)	N=176	19 (10.8%)	N=176	17 (9.66%)	RR 1.12 [0.601; 2.078]; p=0.7252		⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3)	N=176	59 (33.52%)	N=176	65 (36.93%)	RR 0.91 [0.683; 1.206]; p=0.5036		⊕⊕⊕⊕
TAE (Any)	N=176	145 (82.39%)	N=176	156 (88.64%)	RR 0.93 [0.853; 1.013]; p=0.0972		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy N=179		Platinum doublet chemotherapy N=179		Effect Estimate		GRADE
TAE-D (Any)	N=176	0 (0%)	N=176	3 (1.7%)	RR 0.14 [0.007; 2.746]; p=0.1969		⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=176	18 (10.23%)	N=176	17 (9.66%)	RR 1.06 [0.564; 1.986]; p=0.8587		⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (CTCAE ≥3)	N=176	10 (5.68%)	N=176	6 (3.41%)	RR 1.67 [0.619; 4.487]; p=0.3120		⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=176	21 (11.93%)	N=176	18 (10.23%)	RR 1.17 [0.644; 2.113]; p=0.6109		⊕⊕⊕⊕
TSAE (CTCAE ≥3)	N=176	15 (8.52%)	N=176	14 (7.95%)	RR 1.07 [0.533; 2.153]; p=0.8463		⊕⊕⊕⊕

*Database cutoff: not reported

a: Missing individual analysis of combined endpoint components (event)

AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; EFS: Event-Free Survival; OS: Overall Survival; pCR: Pathological Complete Response; SAE: Serious Adverse Events; TAE: Treatment-related Adverse Events; TAE-D: Treatment-related Adverse Events Leading to Death; TAE-Disc: Treatment-related Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; TSAE: Treatment-related Serious Adverse Events

11.2.4. Evidenzprofil Sotorasib (CodeBreak100)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.133. NSCLC-Patienten mit einer KRAS-G12C-Mutation soll nach Versagen mindestens einer Systemtherapie eine zielgerichtete Therapie angeboten werden - zugelassen ist derzeit (02/22) Sotorasib.

A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Sotorasib (AMG 510) Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation and Sotorasib (AMG 510) Combination Therapy in Subjects With Advanced NSCLC With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 100) ([NCT03600883](#))

Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Code-Break100 20170543	Randomized, Sequential Assignment, Phase 1, Phase 2 Open Label study	Pretreated with Stage 3-4 and ECOG 0-1 KRAS p.G12C Mutant Advanced Solid Tumors for 2nd Line, 3rd Line or >3rd Line treatment	1. Phase 1 Dose Exploration Part 1 monotherapy (N=0) ¹ 2. Phase 1 Dose Expansion Part 2 monotherapy (N=0) ² 3. Phase 2 monotherapy (N=0) ³ 4. Phase 1 combination arm with sotorasib and anti PD-1/L1 (N=0) ⁴		<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Treatment-emergent adverse events • Primary: Treatment-related adverse events • Primary: Treatment-emergent adverse events Grade ≥3 • Primary: Serious adverse events • Primary: Objective response rate • Primary: Duration of response • Primary: Disease control • Primary: Time to response • Secondary: Progression-free survival • Secondary: Overall survival • Secondary: Impact of treatment on HRQOL as assessed by EORTC QLQ-C30

A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Sotorasib (AMG 510) Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation and Sotorasib (AMG 510) Combination Therapy in Subjects With Advanced NSCLC With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 100) [\(NCT03600883\)](#)

			<p>5. Phase 1 monotherapy treatment naive advanced NSCLC (N=0) ⁵</p> <p>6. Phase 2 monotherapy dose comparison (N=0) ⁶</p> <p>7. Patients with previously treated KRAS p.G12C-mutated NSCLC (N=124) ⁷</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Secondary: Impact of treatment on HRQOL as assessed by EORTC QLQ-LC13 • Secondary: Impact of treatment on HRQOL as assessed by NSCLC SAQ • Secondary: Impact of treatment on HRQOL as assessed by PGIS • Secondary: Impact of treatment on HRQOL as assessed by PGIC (cough, dyspnea and chest pain for NSCLC) • Secondary: Treatment-related symptoms and impact on the subject as assessed by selected questions from the PRO-CTCAE library • Secondary: Treatment-related symptoms and impact on the subject as assessed by a single item about symptom bother, item GP5 of FACT-G
--	--	--	--	--	--

Levels of Evidence

GRADE	⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.
--------------	-----------------------	---

1: Cohorts with food effect and alternative dosing regimens Enrollment into the dose exploration cohorts may be from any eligible solid tumor type. Dose escalation will begin with 2-4 subjects treated at the lowest planned dose level of 180 mg. If no DLT is observed, dose escalation will continue to the next planned dose cohort; 2: Upon completing the dose exploration part of the study, dose expansion may proceed with 3 groups consisting of subjects with KRAS p.G12C mutant advanced solid tumors. Dose expansion in these 3 groups may be done concurrently; 3: Additional subjects will be enrolled in the dose expansion to confirm the recommended phase 2 dose. Enrollment into phase 2 will be opened after confirmation of the recommended phase 2 dose; 4: Additional

A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Sotorasib (AMG 510) Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation and Sotorasib (AMG 510) Combination Therapy in Subjects With Advanced NSCLC With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 100) ([NCT03600883](#))

subjects will be enrolled into the combination arm with sotorasib in combination with an anti (PD-1/L1); 5: Separate cohort of part 1 dose expansion subjects to evaluate the safety and clinical activity of sotorasib administered orally once daily in subjects with previously untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Drug-drug interaction will be evaluated in 6 of the subjects enrolled in the treatment naive cohort by adding Midazolam alone on Day -1 and in combination with sotorasib on Day 15 of Cycle 1, where each cycle is 21 days.; 6: Subjects with NSCLC will be enrolled in a dose comparison study evaluating safety and efficacy; 7: Patients received at least one dose of sotorasib

a: Open Label Study;b: Non-randomized Study;c: Studydesign - Phase II

Outcome	Patients with previously treated KRAS p.G12C-mutated NSCLC N=124		GRADE
Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation.: Skoulidis, F 2021. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation.. ; 384 (25); 2371-2381*			
Dichotomous Outcomes			
OS - Time To Event	N=126	12.5 [10;]	⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event	N=124	6.8 [5.1; 8.2]	⊕⊕⊕⊕ ^a
DCR - Time To Event	N=124	100 (80.65%)	⊕⊕⊕⊕
DOR - Time To Event	N=124	11.1 [6.9;]	⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD	N=124	46 (37.1%)	⊕⊕⊕⊕
TTR - TTE	N=124	1.4 [1.2; 10.1]	⊕⊕⊕⊕
AE (Any)	N=126	125 (99.21%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=126	77 (61.11%)	⊕⊕⊕⊕

Outcome	Patients with previously treated KRAS p.G12C-mutated NSCLC N=124		GRADE
TAE (Any)	N=126	88 (69.84%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3)	N=126	26 (20.63%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=126	9 (7.14%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (CTCAE ≥3)	N=126	5 (3.97%)	⊕⊕⊕⊕
*Database cutoff: 13.05.2021			
a: Fehlende Einzelauswertung der Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes (Progression)			
AE: Adverse Events; Any: Any Grade; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DCR: Disease Control Rate; DOR: Duration Of Response; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; TAE: Treatment-related Adverse Events; TAE-Disc: Treatment-related Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; TTE: Time To Event ; TTR: Time To Response; TuDD: Time to Definitive Deterioration			

11.2.5. Evidenzprofil Amivantamab (CHRYSALIS)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.102. Bei Exon-20-Insertionsmutation soll nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie eine zielgerichtete Behandlung angeboten werden - zugelassen derzeit (02/22) ist Amivantamab.

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 ([NCT02609776](#))

Short Name	Design	Population	Intervention	Com- para- tor	Outcomes
CHRYSALIS CR108064, 61186372ED11001, 2018-003908-38	Nonrandomized, Parallel Assignment, Phase 1 Open Label study	Pretreated with Stage 4 and ECOG 0-1 Non-Small-Cell Lung Cancer for 2nd Line, 3rd Line or >3rd Line treatment	1. Part 1: Amivantamab Monotherapy+Combination Dose Escalations (N=77) ¹ 2. Part 2: Amivantamab Monotherapy+Combination Dose Expansion (N=285) ² 3. Part 2: *Safety Population* Amivantamab Monotherapy+Combination Dose Expansion+EGFR Exon20ins mutation (N=114) ³ 4. Part 2: *Efficacy Population* Amivantamab Monotherapy+Combination Dose Expansion+EGFR Exon20ins mutation (N=81)		<ul style="list-style-type: none"> Primary: Adverse Events and Serious Adverse Events Primary: Overall Response Rate Primary: Duration of Response Secondary: Progression-Free Survival Secondary: Overall Survival

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 (NCT02609776)

			4		
--	--	--	---	--	--

Levels of Evidence

GRADE	⊕⊖⊖⊖ ^{a,b,c}	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.
--------------	-----------------------	---

1: The first cohort of participants will receive intravenous (IV) infusions of Amivantamab 140 milligram (mg) as monotherapy. Each subsequent cohort will receive IV infusions of Amivantamab at increased dose level. Dose escalation will continue until maximum tolerated dose is reached or all planned doses are administered. Participants will receive IV infusion of Amivantamab once weekly during cycle 1 and once every 2 weeks during subsequent cycles (duration of each treatment cycle is 28 days). Participants will receive lazertinib and Amivantamab on Cycle 1 Day 1 (C1D1) prior to initiation of Amivantamab (C1D1) at predefined dose levels, based upon observed safety and protocol defined criteria. Lazertinib will be administered daily thereafter, on 28-day Amivantamab treatment cycle. In Chemotherapy Combination Cohort, participants will receive Amivantamab, administered on a 21-day cycle, in combination with standard of care carboplatin and pemetrexed.; 2: Participants will receive IV infusion of Amivantamab as monotherapy at Phase 2 dose (RP2D) regimen or in combination lazertinib at the recommended Phase 2 combination dose (RP2CD) regimen as determined in Part 1. The purpose of dose expansion is to further evaluate safety, tolerability, pharmacokinetic, and to assess preliminary efficacy in monotherapy and combination therapy cohorts.; 3: Participants will receive IV infusion of Amivantamab as monotherapy at Phase 2 dose (RP2D) regimen or in combination lazertinib at the recommended Phase 2 combination dose (RP2CD) regimen as determined in Part 1. With EGFR Exon20ins mutation and previous platinum-based chemotherapy; 4: Participants will receive IV infusion of Amivantamab as monotherapy at Phase 2 dose (RP2D) regimen or in combination lazertinib at the recommended Phase 2 combination dose (RP2CD) regimen as determined in Part 1. With EGFR Exon20ins mutation and previous platinum-based chemotherapy with ≥3 disease assessments at clinical cutoff

a: Open Label Study;b: Non-Randomized Study;c: Studydesign - Phase I

Outcome	Part 2: *Safety Population* Amivantamab Monotherapy+Combination Dose Expansion+EGFR Exon20ins mutation N=114		GRADE
Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (Safety Population) Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. : Park, K 2021. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study.. ; 39 (30); 3391-3402*			
Dichotomous Outcomes			
AE (Any)	N=114	113 (99.12%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=114	40 (35.09%)	⊕⊕⊕⊕
AE-D (Any)	N=114	8 (7.02%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=114	11 (9.65%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=114	34 (29.82%)	⊕⊕⊕⊕
Outcome	Part 2:Amivantamab Monotherapy+Combination Dose Expansion N=285		GRADE
Amivantamab in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy treated at the recommended phase II dose (RP2D): Park, K 2021. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study.. ; 39 (30); 3391-3402**			
Dichotomous Outcomes			
AE (Any)	N=258	257 (99.61%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=258	101 (39.15%)	⊕⊕⊕⊕
AE-D (Any)	N=258	13 (5.04%)	⊕⊕⊕⊕

Outcome	Part 2: *Safety Population* Amivantamab Monotherapy+Combination Dose Expansion+EGFR Exon20ins mutation N=114		GRADE
AE-Disc (Any)	N=258	17 (6.59%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=258	79 (30.62%)	⊕⊕⊕⊕
Outcome	Part 2: *Efficacy Population* Amivantamab Monotherapy+Combination Dose Expansion+EGFR Exon20ins mutation N=81		GRADE
Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (Efficacy Population) Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study.: Park, K 2021. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study.. ; 39 (30); 3391-3402***			
Dichotomous Outcomes			
OS - Time To Event	N=81	22.8 [14.6;]	⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event	N=81	8.3 [6.5; 10.9]	⊕⊕⊕⊕ ^a
DOR - Time To Event	N=81	11.1 [6.9;]	⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD	N=81	40 (49.38%)	⊕⊕⊕⊕
Age			
<65	N=48	21 (43.75%)	
≥65	N=33	11 (33.3333%)	
Baseline ECOG PS			

Outcome	Part 2: *Safety Population* Amivantamab Monotherapy+Combination Dose Expansion+EGFR Exon20ins mutation N=114		GRADE
≥1	N=55	18 (32.7273%)	
0	N=26	14 (53.8462%)	
History of brain metastases			
No	N=63	25 (39.6825%)	
Yes	N=18	7 (38.8889%)	
History of smoking			
No	N=43	19 (44.186%)	
Yes	N=38	13 (34.2105%)	
Previous EGFR TKI			
No	N=61	22 (36.0656%)	
Yes	N=20	10 (50%)	
Previous immunotherapy			

Outcome	Part 2: *Safety Population* Amivantamab Monotherapy+Combination Dose Expansion+EGFR Exon20ins mutation N=114		GRADE
No	N=44	15 (34.0909%)	
Yes	N=37	17 (45.9459%)	
Previous lines of therapy			
≥3	N=26	15 (57.6923%)	
1	N=31	10 (32.2581%)	
2	N=24	7 (29.1667%)	
Race			
Asian	N=40	17 (42.5%)	
Non-Asian	N=32	14 (43.75%)	
Sex			
Female	N=48	17 (35.4167%)	
Male	N=33	15 (45.4545%)	

Outcome	Part 2: *Safety Population* Amivantamab Monotherapy+Combination Dose Expansion+EGFR Exon20ins mutation N=114	GRADE
<p>*Database cutoff: 07.06.2020</p> <p>**Database cutoff: 07.06.2020</p> <p>***Database cutoff: 07.10.2020</p>		
<p>a: Missing individual analysis of combined endpoint components (progression)</p>		
<p>AE: Adverse Events; AE-D: Adverse Events Leading to Death; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥ 3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥ 3; DOR: Duration Of Response; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TuDD: Time to Definitive Deterioration</p>		

11.2.6. Evidenzprofil Lorlatinib

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.109: NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (bevorzugt Alectinib, Brigatinib oder Lorlatinib) angeboten werden.

Lorlatinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie)

Wirkstoff	Lorlatinib	Handelsname	Lorviqua
Pharmazeutischer Unternehmer	Pfizer Pharma GmbH	Beschlussdatum	01.09.2022
Anwendungsgebiet	Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges		

Popula- tion/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zu- satz- nutzen
A	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	↔ kein statistisch signifikanter Unterschied von Lorlatinib gegenüber Brigatinib	∅ keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung	∅ keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung	∅ keine hinreichende Ähnlichkeit bei der Operationalisierung	ist nicht belegt
ZVT	Brigatinib					
<p>↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; ∅: keine Daten</p>						

A PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF LORLATINIB (PF-06463922) MONOTHERAPY VERSUS CRIZOTINIB MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED ALK-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER ([NCT03052608](#))

Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
CROWN B7461006, 2016-003315-35	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Treatment-naïve with Stage 2-4 and ECOG 0-2 Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Lorlatinib (N=149) ¹	1. Crizotinib (N=147) ² 2. Indirekter Vergleich: Brigatinib (ALTA-1L) (N=137) ³	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Progression-Free Survival • Secondary: Overall Survival • Secondary: Objective Response Rate • Secondary: Intracranial Objective Response Rate • Secondary: Intracranial Time to Progression • Secondary: Duration of Response • Secondary: Intracranial Duration of Response • Secondary: Time to Tumor Response • Secondary: Intracranial Time to Tumor Response • Secondary: Treatment-Emergent Adverse Events • Secondary: Change in E-ORTC-QLQ-C30 • Secondary: Change in E-ORTC-QLQ-Lung Cancer 13 (LC13) • Secondary: Change in EQ-5D-5L-VAS

A PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF LORLATINIB (PF-06463922) MONOTHERAPY VERSUS CRIZOTINIB MONOTHERAPY IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED ALK-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER ([NCT03052608](#))
Levels of Evidence

GRADE	⊕⊕⊕⊖ ^a	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
--------------	-------------------	---

2: Crizotinib single agent, 250 mg (1 x 250) oral capsules, BID, continuously; 3: Brigatinib 90 mg, tablets, orally, QD for first 7 days followed by 180 mg, orally, QD, in each 28-day cycle until PD, intolerable toxicity, consent withdrawal, or death (The median duration of exposure was 34.86 months).

a: Open Label Study

Outcome	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147	Effect Estimate	GRADE
First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer.: Shaw, AT 2020. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer... ; 383 (21); 2018-2029*				
Dichotomous Outcomes				
OS - Time To Event	N=149	N=147	HR 0.72 [0.41; 1.25]	⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event	N=149	N=147	9.3 [7.6; 11.1] HR 0.28 [0.19; 0.41]; p<0.001	⊕⊕⊕⊖ ^a
Age				
<65	N=90	N=103	HR 0.22 [0.13; 0.37]	

Outcome	Lorlatinib N=149		Crizotinib N=147		Effect Estimate		GRADE
≥65	N=59		N=44		HR 0.35 [0.2; 0.64]		
ECOG Performance Status							
0/1	N=146		N=138		HR 0.28 [0.19; 0.42]		
Ethnic Origin							
Asian	N=66		N=65		HR 0.47 [0.27; 0.82]		
Non-Asian	N=83		N=82		HR 0.19 [0.11; 0.32]		
Gender							
Female	N=84		N=91		HR 0.26 [0.16; 0.44]		
Male	N=65		N=56		HR 0.31 [0.18; 0.54]		
Histology							
Adenocarcinoma	N=140		N=140		HR 0.26 [0.18; 0.39]		
Presence of Brain Metastases							
No	N=111		N=107		HR 0.32 [0.2; 0.49]		

Outcome	Lorlatinib N=149		Crizotinib N=147		Effect Estimate		GRADE
Yes	N=38		N=40		HR 0.2 [0.1; 0.43]		
Smoking Status							
Current/Former	N=68		N=52		HR 0.36 [0.2; 0.63]		
Never	N=81		N=94		HR 0.24 [0.14; 0.4]		
DOR - Time To Event	N=149	[;]	N=147	11.0 [9; 12.9]			⊕⊕⊕⊖
IC-DOR - None	N=38	[;]	N=40	9.4 [6; 11.1]			⊕⊕⊕⊖
IC-ORR - TuDD	N=38	25 (65.79%)	N=40	8 (20%)	RR 3.29 [1.699; 6.37]; p=0.0004		⊕⊕⊕⊖
IC-TTR - TTE	N=38	1.9 [1.8; 3.7]	N=40	1.8 [1.7; 2.7]			⊕⊕⊕⊖
ORR - TuDD	N=149	113 (75.84%)	N=147	85 (57.82%)	RR 1.31 [1.112; 1.547]; p=0.0013		⊕⊕⊕⊖
TTR - TTE	N=149	1.8 [1.7; 1.9]	N=147	1.8 [1.7; 1.9]			⊕⊕⊕⊖
AE (Any)	N=149	149 (100%)	N=142	140 (98.59%)	RR 1.01 [0.991; 1.039]; p=0.2378		⊕⊕⊕⊖

Outcome	Lorlatinib N=149		Crizotinib N=147		Effect Estimate		GRADE
AE (CTCAE ≥3)	N=149	108 (72.48%)	N=142	79 (55.63%)	RR 1.3 [1.091; 1.555]; p=0.0034		⊕⊕⊕⊖
AE-D (CTCAE ≥3)	N=149	7 (4.7%)	N=142	7 (4.93%)	RR 0.95 [0.343; 2.649]; p=0.9265		⊕⊕⊕⊖
AE-Disc (Any)	N=149	10 (6.71%)	N=142	13 (9.15%)	RR 0.73 [0.332; 1.618]; p=0.4421		⊕⊕⊕⊖
AE-Disc (CTCAE ≥3)	N=149	8 (5.37%)	N=142	8 (5.63%)	RR 0.95 [0.368; 2.471]; p=0.9211		⊕⊕⊕⊖
SAE (Any)	N=149	51 (34.23%)	N=142	39 (27.46%)	RR 1.25 [0.88; 1.765]; p=0.2148		⊕⊕⊕⊖
SAE (CTCAE ≥3)	N=149	41 (27.52%)	N=142	32 (22.54%)	RR 1.22 [0.818; 1.824]; p=0.3291		⊕⊕⊕⊖
Outcome	Lorlatinib N=149		Crizotinib N=147		Effect Estimate		GRADE
Modul 4 der Nutzenbewertung von Lorlatinib (Lorviqua®): Pfizer Pharma GmbH 2022. Modul 4 der Nutzenbewertung von Lorlatinib (Lorviqua®). **							
Dichotomous Outcomes							
OS - Time To Event	N=149	[;]	N=147	[;]	HR 0.719 [0.414; 1.249]; p=0.2395		⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event	N=149	[;]	N=147	9.3 [7.6; 11.11]	HR 0.281 [0.191; 0.413]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊖ ^a

Outcome	Lorlatinib N=149		Crizotinib N=147		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC	N=148	8.3 [4.6; 19.4]	N=140	6.0 [2.8; 12]	HR 0.858 [0.626; 1.177]; p=0.3591		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC	N=148	[;]	N=140	2.0 [1; 3.7]	HR 0.221 [0.148; 0.33]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC	N=148	4.9 [3.7; 12]	N=140	9.2 [6.4;]	HR 1.222 [0.89; 1.679]; p=0.2152		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC	N=148	22.1 [5.7;]	N=140	17.5 [9.6;]	HR 1.13 [0.79; 1.615]; p=0.5020		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC	N=148	[;]	N=140	[20.3;]	HR 0.714 [0.467; 1.092]; p=0.1203		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC	N=148	[26.7;]	N=140	10.2 [5.6;]	HR 0.225 [0.143; 0.355]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC	N=148	14.7 [6.5;]	N=140	3.7 [2; 8.2]	HR 0.694 [0.503; 0.959]; p=0.0264		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC	N=148	15.7 [12.1;]	N=140	1.9 [1.4; 2.8]	HR 0.349 [0.254; 0.48]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-LC13 (Peripheral neuropathy) - TTC	N=146	3.7 [2.9; 6.2]	N=139	5.5 [3.7; 7.6]	HR 1.082 [0.805; 1.454]; p=0.6011		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-LC13 (Sore mouth) - TTC	N=146	[19.4;]	N=138	[14.5;]	HR 0.9 [0.598; 1.355]; p=0.6232		⊕⊕⊕⊕ ^b

Outcome	Lorlatinib N=149		Crizotinib N=147		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-LC13 (Dysphagia) - TTC	N=146	[21.2;]	N=138	[11.1;]	HR 0.664 [0.449; 0.984]; p=0.0394		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-LC13 (Haemoptysis) - TTC	N=146	[;]	N=138	[;]	HR 0.995 [0.45; 2.198]; p=0.9916		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-LC13 (Alopecia) - TTC	N=145	[12.9;]	N=139	[;]	HR 1.127 [0.759; 1.673]; p=0.5451		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-LC13 (Pain in arm or shoulder) - TTC	N=146	[13.8;]	N=139	[;]	HR 1.32 [0.877; 1.987]; p=0.1838		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-LC13 (Pain in chest) - TTC	N=143	[;]	N=139	[;]	HR 1.022 [0.673; 1.552]; p=0.9128		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-LC13 (Dyspnea) - TTC	N=144	6.4 [3.8; 11.2]	N=137	8.4 [6.4;]	HR 1.335 [0.965; 1.846]; p=0.0801		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-LC13 (Coughing) - TTC	N=146	[23.3;]	N=139	[23.1;]	HR 0.72 [0.471; 1.102]; p=0.1291		⊕⊕⊕⊕ ^b
IC-TTP - TTE	N=149	[;]	N=147	16.6 [11.1;]	HR 0.059 [0.023; 0.151]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC	N=148	8.3 [5.6; 26.5]	N=140	17.2 [10.2;]	HR 1.235 [0.877; 1.739]; p=0.2104		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC	N=148	[;]	N=140	[12.9;]	HR 0.812 [0.544; 1.211]; p=0.3091		⊕⊕⊕⊕ ^b

Outcome	Lorlatinib N=149		Crizotinib N=147		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC	N=148	2.8 [1.9; 5.6]	N=140	3.9 [2.9; 8.2]	HR 1.234 [0.921; 1.655]; p=0.1516		⊕⊕⊕⊖ ^b
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC	N=148	[14.9;]	N=140	14.8 [9.7;]	HR 0.805 [0.56; 1.158]; p=0.2428		⊕⊕⊕⊖ ^b
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC	N=148	24.0 [6.5;]	N=139	12.0 [6.5;]	HR 0.917 [0.65; 1.294]; p=0.6255		⊕⊕⊕⊖ ^b
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC	N=148	9.5 [5.2; 18.4]	N=140	11.1 [6.5;]	HR 0.979 [0.703; 1.361]; p=0.9255		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE (Any)	N=149	149 (100%)	N=142	140 (98.59%)	RR 1.01 [0.991; 1.039]; p=0.2378		⊕⊕⊕⊖
AE (Any) - TTE	N=149	0.3 [0.2; 0.3]	N=142	0.1 [0; 0.1]	HR 0.854 [0.671; 1.088]; p=0.1950		⊕⊕⊕⊖
AE (CTCAE ≥3)	N=149	115 (77.18%)	N=142	86 (60.56%)	RR 1.27 [1.087; 1.494]; p=0.0028		⊕⊕⊕⊖
AE (CTCAE ≥3) - TTE	N=149	4.3 [2.8; 6.2]	N=142	5.6 [4.6; 8.3]	HR 1.239 [0.935; 1.644]; p=0.1328		⊕⊕⊕⊖
AE-Disc (Any)	N=149	10 (6.71%)	N=142	13 (9.15%)	RR 0.73 [0.332; 1.618]; p=0.4421		⊕⊕⊕⊖
AE-Disc (Any) - TTE	N=149	[;]	N=142	[;]	HR 0.659 [0.288; 1.509]; p=0.3208		⊕⊕⊕⊖

Outcome	Lorlatinib N=149		Crizotinib N=147		Effect Estimate		GRADE
SAE (Any)	N=149	51 (34.23%)	N=142	39 (27.46%)	RR 1.25 [0.88; 1.765]; p=0.2148		⊕⊕⊕⊖
SAE (Any) - TTE	N=149	[22.1;]	N=142	[19.5;]	HR 1.038 [0.679; 1.587]; p=0.8593		⊕⊕⊕⊖
Outcome	Lorlatinib N=149		Indirekter Vergleich: Brigatinib (ALTA-1L) N=137		Effect Estimate		GRADE
Modul 4 der Nutzenbewertung von Lorlatinib (Lorviqua®): Pfizer Pharma GmbH 2022. Modul 4 der Nutzenbewertung von Lorlatinib (Lorviqua®). ***							
Dichotomous Outcomes							
OS - Time To Event	N=149		N=137		HR 0.79 [0.382; 1.635]; p=0.526		⊕⊕⊕⊖ ^c
Hirnmetastasen zu Baseline							
No	N=111		N=96		HR 0.511 [0.204; 1.279]; p=0.152		
Yes	N=38		N=41		HR 1.647 [0.489; 5.545]; p=0.421		
PFS - Time To Event	N=149		N=137		HR 0.585 [0.352; 0.974]; p=0.039		⊕⊕⊕⊖ ^{a,c}
Hirnmetastasen zu Baseline							


Outcome	Lorlatinib N=149		Crizotinib N=147		Effect Estimate		GRADE
No	N=111		N=96		HR 0.482 [0.265; 0.877]; p=0.017		
Yes	N=38		N=41		HR 0.989 [0.354; 2.764]; p=0.984		
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC	N=148		N=131		HR 1.281 [0.811; 2.023]; p=0.289		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC	N=148		N=131		HR 0.402 [0.24; 0.672]; p=0.001		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC	N=148		N=131		HR 1.49 [0.94; 2.362]; p=0.090		⊕⊕⊕⊕ ^c
Gender							
Female	N=84		N=86		HR 2.636 [1.437; 4.834]; p=0.002		
Male	N=64		N=66		HR 0.718 [0.335; 1.54]; p=0.395		
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC	N=148		N=131		HR 1.153 [0.685; 1.942]; p=0.592		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC	N=148		N=131		HR 0.785 [0.439; 1.403]; p=0.414		⊕⊕⊕⊕ ^c
ECOG-PS							

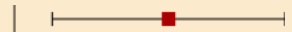
Outcome	Lorlatinib N=149		Crizotinib N=147		Effect Estimate		GRADE
≥ 1	N=81		N=88		HR 0.49 [0.223; 1.08]; p=0.077		
0	N=67		N=53		HR 1.369 [0.562; 3.338]; p=0.490		
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC	N=148		N=131		HR 0.363 [0.202; 0.652]; p=0.001		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC	N=148		N=131		HR 1.335 [0.843; 2.112]; p=0.218		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC	N=1498		N=131		HR 0.349 [0.227; 0.537]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-LC13 (Peripheral neuropathy) - TTC	N=146		N=63		HR 2.042 [1.131; 3.686]; p=0.018		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-LC13 (Sore mouth) - TTC	N=146		N=63		HR 0.789 [0.419; 1.487]; p=0.464		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-LC13 (Dysphagia) - TTC	N=146		N=63		HR 0.678 [0.347; 1.324]; p=0.255		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-LC13 (Alopecia) - TTC	N=145		N=63		HR 1.483 [0.742; 3.038]; p=0.282		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-LC13 (Haemoptysis) - TTC	N=146		N=63		HR 0.686 [0.182; 2.587]; p=0.578		⊕⊕⊕⊕ ^c

Outcome	Lorlatinib N=149		Crizotinib N=147		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-LC13 (Coughing) - TTC	N=146		N=63		HR 0.742 [0.374; 1.473]; p=0.394		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-LC13 (Pain in other parts) - TTC	N=143		N=63		HR 1.092 [0.602; 1.982]; p=0.772		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-LC13 (Pain in arm or shoulder) - TTC	N=146		N=63		HR 2.588 [1.317; 5.088]; p=0.006		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-LC13 (Pain in chest) - TTC	N=143		N=63		HR 1.327 [0.666; 2.647]; p=0.421		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-LC13 (Dyspnea) - TTC	N=144		N=63		HR 2.086 [1.154; 3.77]; p=0.015		⊕⊕⊕⊕ ^c
IC-TTP - TTE	N=149		N=137		HR 0.197 [0.066; 0.59]; p=0.004		⊕⊕⊕⊕ ^c
ECOG-PS							
≥ 1	N=82		N=83		HR 0.197 [0.049; 0.8]; p=0.023		
0	N=67		N=54		HR 0.914 [0.121; 6.918]; p=0.931		
Geographic Region							
Europe	N=72		N=70		HR 0.6 [0.126; 2.861]; p=0.522		

Outcome	Lorlatinib N=149		Crizotinib N=147		Effect Estimate		GRADE
Other regions	N=77		N=77		HR 0.105 [0.019; 0.579]; p=0.010		
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC	N=148		N=131		HR 1.31 [0.798; 2.151]; p=0.286		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC	N=148		N=131		HR 1.201 [0.719; 2.007]; p=0.483		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC	N=148		N=131		HR 1.165 [0.733; 1.853]; p=0.518		⊕⊕⊕⊕ ^c
Gender							
Female	N=84		N=65		HR 1.947 [1.051; 3.607]; p=0.034		
Male	N=64		N=66		HR 0.619 [0.288; 1.332]; p=0.220		
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC	N=148		N=131		HR 1.414 [0.814; 2.456]; p=0.218		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC	N=148		N=131		HR 1.645 [0.632; 4.282]; p=0.308		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC	N=148		N=131		HR 2.093 [1.281; 3.421]; p=0.003		⊕⊕⊕⊕ ^c
Gender							

Outcome	Lorlatinib N=149		Crizotinib N=147		Effect Estimate		GRADE
Female	N=84		N=65		HR 3.62 [1.842; 7.116]; p<0.001		
Male	N=64		N=66		HR 1.187 [0.547; 2.577]; p=0.664		
AE (Any) - TTE	N=149		N=136		HR 1.356 [0.959; 1.916]; p=0.085		⊕⊕⊕⊕ ^c
AE (CTCAE ≥3) - TTE	N=149		N=136		HR 0.991 [0.661; 1.486]; p=0.966		⊕⊕⊕⊕ ^c
AE-Disc (Any) - TTE	N=149		N=136		HR 0.464 [0.153; 1.409]; p=0.176		⊕⊕⊕⊕ ^c
SAE (Any) - TTE	N=149		N=136		HR 1.281 [0.797; 2.059]; p=0.305		⊕⊕⊕⊕ ^c
Age							
≥ 65	N=59		N=44		HR 0.43 [0.181; 1.023]; p=0.056		
18-64	N=90		N=92		HR 2.604 [1.152; 5.885]; p=0.021		
Outcome	Lorlatinib N=149		Indirekter Vergleich: Brigatinib (ALTA-1L) N=137		Effect Estimate		GRADE

Outcome	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147	Effect Estimate		GRADE
Nutzenbewertung IQWiG der Nutzenbewertung von Lorlatinib (Lorviqua®): IQWiG 2022. Nutzenbewertung IQWiG der Nutzenbewertung von Lorlatinib (Lorviqua®) . ****					
Dichotomous Outcomes					
OS - Time To Event	N=149	N=137	HR 0.89 [0.44; 1.77]; p=0.736		⊕⊕⊕⊕
<p>*Database cutoff: 17.03.2020 **Database cutoff: not reported ***Database cutoff: not reported ****Database cutoff: not reported</p>					
a: Missing individual analysis of combined endpoint componenets (progression); b: Decreasing response rate in course of study; c: keine hinreichende Ähnlichkeit der Populationen					
<p>AE: Adverse Events; AE-D: Adverse Events Leading to Death; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Alopecia: Alopecia; Any: Any Grade; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; Coughing: Coughing; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; DOR: Duration Of Response; Dysphagia: Dysphagia; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13 Module; Fatigue: Fatigue; Global Health Status: Global Health Status; Haemoptysis: Haemoptysis; IC-DOR: Intracranial Duration Of Response; IC-ORR: Intracranial Objective Response Rate; IC-TTP: Intracranial Time to Progression; IC-TTR: Intracranial Time to Tumor Response; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; MCID: Minimal Clinically Important Difference; Nausea: Nausea; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; Pain: Pain; Pain in arm or shoulder: Pain in arm or shoulder; Pain in chest: Pain in chest; Pain in other parts: Pain in other parts; Peripheral neuropathy: Peripheral neuropathy; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SAE: Serious Adverse Events; Social Function: Social Function; Sore mouth: Sore mouth; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; TTR: Time To Response; TuDD: Time to Definitive Deterioration</p>					

Outcome	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147	Effect Estimate		GRADE
Outcome	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147	Effect Estimate		GRADE
First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer.: Shaw, AT 2020. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer.. ; 383 (21); 2018-2029*					
Continuous Outcomes					
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status)	N=149	N=147	LSMD 4.65 [1.14; 8.16]		⊕⊕⊖⊖ ^a
*Database cutoff: 17.03.2020					
a: im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen					
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; Global Health Status: Global Health Status; MCID: Minimal Clinically Important Difference					

11.2.7. Evidenzprofil_Cemiplimab

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.64: Patienten im Stadium III, die nach Entscheidung im Thorax-Onkologischen Tumorboard, nicht für eine Operation oder Radio-Chemotherapie geeignet sind und eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ aufweisen, kann eine Therapie mit dem PD-1-Antikörper Cemiplimab angeboten werden

Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie)			
Wirkstoff	Cemiplimab	Handelsname	Libtayo
Pharmazeutischer Unternehmer	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Beschlussdatum	20.01.2022
Anwendungsgebiet	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom		

Popula- tion/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zu- satz- nutzen
A	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor	ist nicht belegt
ZVT	Pembrolizumab					

↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten







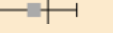
A Global, Randomised, Phase 3, Open-label Study of REGN2810 (ANTI-PD 1 Antibody) Versus Platinum Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic PD L1+Non-small Cell Lung Cancer ([NCT03088540](#))

Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
EMPOWER-Lung1 R2810-ONC-1624, 2016-004407-31	Randomized, Crossover Assignment, Phase 3 Open Label study	Treatment-naive with Stage 3-4 and ECOG 0-1 Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Cemiplimab (N=283) ¹	Standard-of-care chemotherapy (N=280) ²	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Overall survival • Primary: Progression-free survival • Secondary: Objective response rates • Secondary: Duration of response • Secondary: Change in EORTC QLQ-C30 • Secondary: Change in EORTC QLQ-LC13 • Secondary: Adverse Events • Secondary: Serious Adverse Events • Secondary: Deaths

Levels of Evidence

GRADE	⊕⊕⊕⊕ ^a	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
--------------	-------------------	---

a: Open Label Study

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
Modul 4 der Nutzenbewertung von Cemiplimab (Libtayo®): Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2021. Modul 4 der Nutzenbewertung von Cemiplimab (Libtayo®).							
Dichotomous Outcomes							
OS - Time To Event	N=283	[17.9;]	N=280	14.2 [11.2; 17.5]	HR 0.566 [0.418; 0.767]; p=0.0002		⊕⊕⊕⊖
Gender							
female	N=35	17.7 [9.5;]	N=49	[11.2;]	HR 1.198 [0.544; 2.637]; p=0.6553		
male	N=248	[18.7;]	N=231	13.3 [10.2; 17.1]	HR 0.499 [0.358; 0.693]; p<0.0001		
PFS - Time To Event¹	N=283	8.2 [6.1; 8.8]	N=280	5.7 [4.5; 6.2]	HR 0.541 [0.433; 0.675]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊖ ^a
Age							
<65	N=157	8.4 [5.2; 12.7]	N=147	5.7 [4.2; 6.2]	HR 0.513 [0.38; 0.694]; p<0.0001		
≥65	N=126	7.4 [4.5; 10.4]	N=133	6.0 [4.3; 6.2]	HR 0.621 [0.448; 0.861]; p=0.0042		
Gender							
female	N=35	8.2 [2.3; 13.4]	N=49	6.4 [4.2; 8.3]	HR 0.825 [0.459; 1.482]; p=0.5198		

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
male	N=248	7.0 [6.1; 8.8]	N=231	5.2 [4.3; 6.1]	HR 0.509 [0.4; 0.646]; p<0.0001		
DOR - Time To Event'	N=283	16.7 [12.5; 22.8]	N=280	6.0 [4.3; 6.5]	HR 0.223 [0.131; 0.379]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC	N=283	6.31 [3.22;]	N=280	2.63 [1.84; 3.29]	HR 0.66 [0.516; 0.843]; p=0.0009		⊕⊕⊕⊕ ^b
Age							
<65	N=157	13.14 [5.62;]	N=147	1.84 [1.35; 2.83]	HR 0.499 [0.356; 0.698]; p<0.0001		
≥65	N=126	3.19 [1.68;]	N=133	3.71 [2.33; 4.83]	HR 0.922 [0.644; 1.321]; p=0.6596		
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC	N=283	13.14 [11.83; 26.51]	N=280	5.36 [3.42;]	HR 0.746 [0.561; 0.993]; p=0.0445		⊕⊕⊕⊕ ^b
Age							
<65	N=157	26.51 [13.14; 26.51]	N=147	4.34 [2.43;]	HR 0.562 [0.379; 0.834]; p=0.0042		
≥65	N=126	9.23 [3.48;]	N=133	12.29 [3.48;]	HR 1.094 [0.725; 1.65]; p=0.6691		

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC	N=283	[13.83;]	N=280	3.02 [2.23;]	HR 0.458 [0.343; 0.613]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^b
ECOG-PS							
0	N=77	[13.83;]	N=75	2.23 [1.71; 4.6]	HR 0.279 [0.154; 0.504]; p<0.0001		
1	N=206	[9.72;]	N=205	3.55 [2.33;]	HR 0.552 [0.395; 0.772]; p=0.0005		
Histology							
Non-squamous epithelium	N=161	[;]	N=159	2.50 [1.84;]	HR 0.401 [0.271; 0.594]; p<0.0001		
Squamous epithelium	N=122	[9.17;]	N=121	3.65 [2.33;]	HR 0.553 [0.357; 0.858]; p=0.0082		
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC	N=283	[16.1;]	N=280	[4.83;]	HR 0.837 [0.611; 1.147]; p=0.2674		⊕⊕⊕⊕ ^b
Region							
Asia	N=31	[1.45;]	N=29	5.09 [1.41;]	HR 0.879 [0.407; 1.899]; p=0.7431		
Europe	N=215	[16.1;]	N=216	[4.63;]	HR 0.695 [0.472; 1.023]; p=0.0652		

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
Rest of the World	N=37	1.64 [0.79;]	N=35	[0.99;]	HR 1.848 [0.834; 4.081]; p=0.1285		
EORTC QLQ-C30 (In-somnia) - TTC	N=283	20.30 [16.1;]	N=280	7.95 [4.99;]	HR 0.875 [0.648; 1.181]; p=0.3823		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC	N=283	16.00 [13.14;]	N=280	4.34 [2.79;]	HR 0.573 [0.428; 0.768]; p=0.0002		⊕⊕⊕⊕ ^b
Age							
<65	N=157	[13.14;]	N=147	2.99 [2.33;]	HR 0.477 [0.322; 0.708]; p=0.0002		
≥65	N=126	[5.65;]	N=133	7.92 [2.73;]	HR 0.744 [0.486; 1.139]; p=0.1732		
ECOG-PS							
0	N=77	13.14 [5.55; 16]	N=75	[2.1;]	HR 0.787 [0.457; 1.357]; p=0.3894		
1	N=206	[9.76;]	N=205	3.65 [2.6; 7.95]	HR 0.517 [0.367; 0.73]; p=0.0002		
Gender							
female	N=35	9.17 [3.19;]	N=49	7.95 [2.04;]	HR 0.849 [0.409; 1.766]; p=0.6623		

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
male	N=248	[16;]	N=231	4.07 [2.79;]	HR 0.553 [0.404; 0.758]; p=0.0002		
Parentage							
not white	N=40	[9.72;]	N=40	1.95 [0.79; 7.92]	HR 0.313 [0.143; 0.685]; p=0.0037		
white	N=243	16.00 [9.76;]	N=240	4.37 [2.83;]	HR 0.656 [0.478; 0.899]; p=0.0087		
Region							
Asia	N=31	[9.72;]	N=29	1.97 [0.79; 7.92]	HR 0.323 [0.133; 0.787]; p=0.0129		
Europe	N=215	16.00 [9.17;]	N=216	[2.96;]	HR 0.68 [0.488; 0.947]; p=0.0225		
Rest of the World	N=37	[;]	N=35	2.33 [1.54;]	HR 0.381 [0.154; 0.941]; p=0.0365		
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC	N=283	[;]	N=280	[6.24;]	HR 0.658 [0.475; 0.912]; p=0.0120		⊕⊕⊕⊕ ^b
Gender							
female	N=35	13.14 [3.19;]	N=49	[7.62;]	HR 1.016 [0.434; 2.378]; p=0.9702		

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
male	N=248	[;]	N=231	7.66 [4.57;]	HR 0.607 [0.427; 0.864]; p=0.0056		
Parentage							
not white	N=40	11.73 [3.42;]	N=40	1.91 [1.28;]	HR 0.43 [0.208; 0.889]; p=0.0227		
white	N=243	[;]	N=240	[7.62;]	HR 0.714 [0.495; 1.03]; p=0.0716		
Region							
Asia	N=31	11.73 [11.73;]	N=29	1.64 [0.79;]	HR 0.329 [0.139; 0.781]; p=0.0118		
Europe	N=215	[;]	N=216	7.66 [6.24;]	HR 0.798 [0.54; 1.179]; p=0.2569		
Rest of the World	N=37	[3.12;]	N=35	2.43 [1.45;]	HR 0.436 [0.18; 1.057]; p=0.0662		
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC	N=283	[14.36;]	N=280	13.24 [13.24;]	HR 0.9 [0.624; 1.298]; p=0.5738		⊕⊕⊕⊕ ^b
Gender							
female	N=35	11.89 [9.17;]	N=49	[;]	HR 2.816 [0.846; 9.372]; p=0.0915		

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
male	N=248	[14.36;]	N=231	13.24 [7.89;]	HR 0.771 [0.525; 1.133]; p=0.1848		
Parentage							
not white	N=40	12.75 [5.55;]	N=40	[13.24;]	HR 1.853 [0.745; 4.61]; p=0.1847		
white	N=243	[14.36;]	N=240	[7.89;]	HR 0.802 [0.537; 1.197]; p=0.2797		
EORTC QLQ-LC13 (Pain in other parts) - TTC	N=283	20.30 [13.14;]	N=280	[5.36;]	HR 0.911 [0.668; 1.243]; p=0.5566		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-LC13 (Pain in arm or shoulder) - TTC	N=283	[;]	N=280	[;]	HR 0.876 [0.641; 1.198]; p=0.4082		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-LC13 (Pain in chest) - TTC	N=283	[;]	N=280	[6.44;]	HR 0.592 [0.421; 0.833]; p=0.0027		⊕⊕⊕⊕ ^b
ECOG-PS							
0	N=77	[;]	N=75	[2.86;]	HR 0.393 [0.201; 0.77]; p=0.0065		
1	N=206	[;]	N=205	[6.44;]	HR 0.693 [0.464; 1.034]; p=0.0722		
Gender							

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
female	N=35	13.86 [5.62; 13.86]	N=49	6.44 [2.14;]	HR 0.372 [0.153; 0.901]; p=0.0286		
male	N=248	[;]	N=231	[4.86;]	HR 0.661 [0.455; 0.96]; p=0.0299		
Histology							
Non-squamous epithe- lium	N=161	[;]	N=159	[4.14;]	HR 0.36 [0.219; 0.592]; p<0.0001		
Squamous epithelium	N=122	[;]	N=121	[;]	HR 0.992 [0.606; 1.626]; p=0.9758		
Parentage							
not white	N=40	[;]	N=40	4.86 [2.79;]	HR 0.266 [0.101; 0.699]; p=0.0072		
white	N=243	[;]	N=240	[6.44;]	HR 0.677 [0.468; 0.979]; p=0.0381		
Region							
Asia	N=31	[;]	N=29	4.86 [2.43;]	HR 0.411 [0.149; 1.13]; p=0.0848		
Europe	N=215	[;]	N=216	[;]	HR 0.777 [0.519; 1.164]; p=0.2217		

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
Rest of the World	N=37	[;]	N=35	2.14 [0.82; 3.19]	HR 0.199 [0.078; 0.511]; p=0.0008		
EORTC QLQ-LC13 (Alopecia) - TTC	N=283	[;]	N=280	2.14 [1.45; 2.83]	HR 0.182 [0.128; 0.259]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^b
ECOG-PS							
0	N=77	[;]	N=75	3.22 [0.92;]	HR 0.117 [0.048; 0.285]; p<0.0001		
1	N=206	[18.04;]	N=205	1.84 [1.45; 2.46]	HR 0.207 [0.141; 0.303]; p<0.0001		
Gender							
female	N=35	[2.43;]	N=49	1.61 [1.45; 3.48]	HR 0.38 [0.188; 0.768]; p=0.0070		
male	N=248	[18.04;]	N=231	2.17 [1.45; 3.22]	HR 0.162 [0.108; 0.243]; p<0.0001		
Histology							
Non-squamous epithelium	N=161	[;]	N=159	2.83 [2.04;]	HR 0.321 [0.209; 0.494]; p<0.0001		
Squamous epithelium	N=122	[18.04;]	N=121	1.38 [0.79; 1.45]	HR 0.081 [0.043; 0.155]; p<0.0001		
Parentage							

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
not white	N=40	[2.73;]	N=40	4.40 [1.61;]	HR 0.565 [0.261; 1.22]; p=0.1461		
white	N=243	[18.04;]	N=240	1.68 [1.41; 2.46]	HR 0.148 [0.099; 0.221]; p<0.0001		
Region							
Asia	N=31	[;]	N=29	[1.61;]	HR 0.509 [0.197; 1.319]; p=0.1648		
Europe	N=215	[18.04;]	N=216	1.51 [1.38; 2.3]	HR 0.146 [0.097; 0.221]; p<0.001		
Rest of the World	N=37	[7.66;]	N=35	2.99 [1.58;]	HR 0.344 [0.126; 0.943]; p=0.0380		
EORTC QLQ-LC13 (Pe-ripheral neuropathy) - TTC	N=283	20.50 [15.97;]	N=280	4.17 [2.79; 2.95]	HR 0.463 [0.345; 0.621]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^b
Age							
<65	N=157	[;]	N=147	3.65 [2.6; 6.01]	HR 0.393 [0.258; 0.597]; p<0.0001		
≥65	N=126	15.97 [6.24;]	N=133	4.34 [2.23; 6.05]	HR 0.563 [0.371; 0.853]; p=0.0068		
Histology							

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
Non-squamous epithelium	N=161	20.50 [7.62;]	N=159	5.95 [3.55;]	HR 0.554 [0.372; 0.825]; p=0.0036		
Squamous epithelium	N=122	[;]	N=121	2.63 [2.1; 4.17]	HR 0.373 [0.241; 0.579]; p<0.0001		
Parentage							
not white	N=40	20.50 [2.1; 20.5]	N=40	4.17 [2.23;]	HR 0.957 [0.472; 1.94]; p=0.9028		
white	N=243	[15.97;]	N=240	3.65 [2.63; 5.95]	HR 0.396 [0.285; 0.549]; p<0.0001		
Region							
Asia	N=31	20.50 [2.1; 20.5]	N=29	3.48 [1.61;]	HR 0.752 [0.348; 1.628]; p=0.4699		
Europe	N=215	[15.97;]	N=216	4.17 [2.76; 5.95]	HR 0.383 [0.268; 0.546]; p<0.0001		
Rest of the World	N=37	6.51 [2.17;]	N=35	6.05 [2.1; 8.18]	HR 0.808 [0.378; 1.729]; p=0.5834		
EORTC QLQ-LC13 (Sore mouth) - TTC	N=283	[20.07;]	N=280	[;]	HR 0.607 [0.403; 0.913]; p=0.0165		⊕⊕⊕⊕ ^b
Region							

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
Asia	N=31	[;]	N=29	3.12 [1.45;]	HR 0.394 [0.157; 0.989]; p=0.0472		
Europe	N=215	[16.13;]	N=216	[;]	HR 0.744 [0.441; 1.255]; p=0.2682		
Rest of the World	N=37	[;]	N=35	6.05 [2.3;]	HR 0.372 [0.134; 1.034]; p=0.0580		
EORTC QLQ-LC13 (Dyspnea) - TTC	N=283	5.65 [2.63; 9.69]	N=280	3.48 [2.79; 4.99]	HR 0.943 [0.732; 1.215]; p=0.6515		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-LC13 (Haemoptysis) - TTC	N=283	[;]	N=280	[;]	HR 0.773 [0.493; 1.21]; p=0.2595		⊕⊕⊕⊕ ^b
Gender							
female	N=35	[9.03;]	N=49	[;]	HR 2.634 [0.669; 10.366]; p=0.1658		
male	N=248	[;]	N=231	[;]	HR 0.653 [0.406; 1.052]; p=0.0801		
Parentage							
not white	N=40	[;]	N=40	[4.37;]	HR 0.384 [0.144; 1.025]; p=0.0561		
white	N=243	[;]	N=240	[;]	HR 0.959 [0.576; 1.596]; p=0.8718		

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-LC13 (Coughing) - TTC	N=283	16.10 [9.76;]	N=280	[8.18;]	HR 1.057 [0.762; 1.468]; p=0.7393		⊕⊕⊕⊕ ^b
Histology							
Non-squamous epithe- lium	N=161	9.76 [9.69;]	N=159	[8.18;]	HR 1.254 [0.828; 1.899]; p=0.2843		
Squamous epithelium	N=122	18.04 [14.06;]	N=121	[;]	HR 0.777 [0.452; 1.337]; p=0.3623		
EORTC QLQ-LC13 (Dysphagia) - TTC	N=283	[;]	N=280	[7.95;]	HR 0.726 [0.475; 1.11]; p=0.1395		⊕⊕⊕⊕ ^b
Parentage							
not white	N=40	[;]	N=40	4.21 [2.14;]	HR 0.389 [0.166; 0.913]; p=0.0301		
white	N=243	[;]	N=240	[;]	HR 0.878 [0.535; 1.443]; p=0.6082		
Region							
Asia	N=31	[;]	N=29	[2.14;]	HR 0.374 [0.13; 1.077]; p=0.0684		
Europe	N=215	[;]	N=216	[;]	HR 0.998 [0.569; 1.751]; p=0.9954		

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
Rest of the World	N=37	11.79 [3.75;]	N=35	4.37 [2.07;]	HR 0.57 [0.247; 1.313]; p=0.1868		
ORR - TuDD¹	N=283	111 (39.22%)	N=280	57 (20.36%)	RR 1.93 [1.466; 2.532]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC	N=283	13.14 [9.69;]	N=280	3.78 [2.76;]	HR 0.528 [0.399; 0.699]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^b
Gender							
female	N=35	5.65 [1.54; 13.14]	N=49	[2.63;]	HR 1.195 [0.618; 2.311]; p=0.5968		
male	N=248	16.10 [12.52;]	N=231	3.78 [2.6; 4.63]	HR 0.468 [0.345; 0.636]; p<0.0001		
Histology							
Non-squamous epithelium	N=161	12.68 [9.69;]	N=159	4.24 [2.63;]	HR 0.672 [0.47; 0.96]; p=0.0292		
Squamous epithelium	N=122	[8.44;]	N=121	3.02 [2.5; 4.63]	HR 0.371 [0.234; 0.587]; p<0.0001		
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC	N=283	13.14 [5.72;]	N=280	3.19 [2.23; 4.34]	HR 0.666 [0.511; 0.868]; p=0.0027		⊕⊕⊕⊕ ^b
ECOG-PS							

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
0	N=77	5.72 [2.83; 16]	N=75	4.14 [2.04; 8.44]	HR 0.757 [0.456; 1.257]; p=0.2818		
1	N=206	14.29 [12.52;]	N=205	2.63 [2.17; 4.24]	HR 0.625 [0.458; 0.854]; p=0.0032		
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC	N=283	[;]	N=280	8.44 [4.67;]	HR 0.584 [0.422; 0.808]; p=0.0012		⊕⊕⊕⊕ ^b
Age							
<65	N=157	[;]	N=147	[3.52;]	HR 0.498 [0.317; 0.782]; p=0.0025		
≥65	N=126	[8.84;]	N=133	5.26 [4.63;]	HR 0.745 [0.474; 1.173]; p=0.2044		
ECOG-PS							
0	N=77	[;]	N=75	4.67 [3.12; 8.44]	HR 0.364 [0.195; 0.679]; p=0.0015		
1	N=206	[14.03;]	N=205	[4.86;]	HR 0.714 [0.489; 1.043]; p=0.0817		
Parentage							
not white	N=40	[11.73;]	N=40	3.19 [1.94;]	HR 0.351 [0.148; 0.83]; p=0.0172		

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
white	N=243	[;]	N=240	8.44 [4.67;]	HR 0.654 [0.462; 0.925]; p=0.0164		
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC	N=283	10.61 [7.66;]	N=280	3.91 [2.92; 5.62]	HR 0.645 [0.489; 0.851]; p=0.0019		⊕⊕⊕⊕ ^b
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC	N=283	11.96 [6.57; 24.87]	N=280	3.52 [2.23; 4.57]	HR 0.603 [0.463; 0.785]; p=0.0002		⊕⊕⊕⊕ ^b
Gender							
female	N=35	3.38 [1.54; 13.14]	N=49	3.68 [1.31;]	HR 1.005 [0.543; 1.863]; p=0.9866		
male	N=248	12.22 [8.61; 24.87]	N=231	3.48 [2.23; 4.57]	HR 0.566 [0.423; 0.757]; p=0.0001		
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC	N=283	9.89 [5.62;]	N=280	4.34 [3.06; 8.18]	HR 0.773 [0.59; 1.014]; p=0.0625		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE (Any) - TTE	N=355	0.82 [0.72; 1.25]	N=342	0.26 [0.26; 0.33]	HR 0.509 [0.434; 0.598]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕
Region							
Asia	N=39	0.30 [0.13; 0.53]	N=37	0.23 [0.1; 0.33]	HR 0.678 [0.43; 1.097]; p=0.1156		

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
Europe	N=274	1.28 [0.82; 1.45]	N=268	0.30 [0.26; 0.46]	HR 0.47 [0.391; 0.564]; p<0.0001		
Rest of the World	N=42	0.56 [0.33; 0.72]	N=37	0.20 [0.1; 0.36]	HR 0.759 [0.475; 1.211]; p=0.2469		
AE (CTCAE ≥3) - TTE	N=355	22.51 [14.32;]	N=342	7.10 [3.48; 8.38]	HR 0.511 [0.403; 0.647]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊖
ECOG-PS							
0	N=96	[;]	N=92	7.69 [2.69;]	HR 0.391 [0.241; 0.633]; p=0.0001		
1	N=259	20.17 [11.7;]	N=250	7.10 [3.48; 8.41]	HR 0.586 [0.447; 0.77]; p=0.0001		
AE-Disc (Any) - TTE	N=355	[;]	N=342	[;]	HR 1.097 [0.546; 2.206]; p=0.7940		⊕⊕⊕⊖
ECOG-PS							
0	N=96	[;]	N=92	[;]	HR 0.281 [0.052; 1.52]; p=0.1407		
1	N=259	[23.16;]	N=250	[;]	HR 1.562 [0.691; 3.533]; p=0.2841		
SAE (Any) - TTE	N=355	23.16 [20.17;]	N=342	16.72 [16.72;]	HR 0.764 [0.57; 1.025]; p=0.0726		⊕⊕⊕⊖

Outcome	Cemiplimab N=283	Standard-of-care chemotherapy N=280	Effect Estimate		GRADE
Outcome	Cemiplimab N=283	Indirekter Vergleich: Pembrolizumab (KEYNOTE 024) N=154	Effect Estimate		GRADE
Modul 4 der Nutzenbewertung von Cemiplimab (Libtayo®): Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2021. Modul 4 der Nutzenbewertung von Cemiplimab (Libtayo®). ..					
Dichotomous Outcomes					
OS - Time To Event	N=283	N=154	HR 0.94 [0.58; 1.54]		⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event	N=283	N=154	HR 1.08 [0.74; 1.58]		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC	N=283	N=154	HR 0.93 [0.62; 1.39]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC	N=283	N=154	HR 1.04 [0.66; 1.62]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC	N=283	N=154	HR 1.17 [0.7; 1.97]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC	N=283	N=154	HR 1.33 [0.79; 2.23]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC	N=283	N=154	HR 1.25 [0.77; 2.03]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC	N=283		N=154		HR 1.02 [0.62; 1.68]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC	N=283		N=154		HR 1.34 [0.8; 2.24]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC	N=283		N=154		HR 1.43 [0.79; 2.58]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-LC13 (Pain in other parts) - TTC	N=283		N=154		HR 1.01 [0.63; 1.62]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-LC13 (Pain in arm or shoulder) - TTC	N=283		N=154		HR 0.79 [0.46; 1.36]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-LC13 (Pain in chest) - TTC	N=283		N=154		HR 0.95 [0.52; 1.74]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-LC13 (Alopecia) - TTC	N=283		N=154		HR 2.02 [0.99; 4.1]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-LC13 (Peripheral neuropathy) - TTC	N=283		N=154		HR 0.94 [0.58; 1.55]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-LC13 (Dysphagia) - TTC	N=283		N=154		HR 1.65 [0.84; 3.24]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-LC13 (Sore mouth) - TTC	N=283		N=154		HR 1.84 [0.97; 3.5]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-LC13 (Dyspnea) - TTC	N=283		N=154		HR 1.07 [0.7; 1.65]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-LC13 (Ha- emoptysis) - TTC	N=283		N=154		HR 1.31 [0.53; 3.23]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-LC13 (Dysphagia) - TTC	N=283		N=154		HR 1.41 [0.83; 2.39]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-C30 (Phy- sical Function) - TTC	N=283		N=154		HR 0.93 [0.6; 1.44]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC	N=283		N=154		HR 1.07 [0.69; 1.66]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC	N=283		N=154		HR 0.82 [0.47; 1.43]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-C30 (Cog- nitive Function) - TTC	N=283		N=154		HR 0.76 [0.48; 1.2]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC	N=283		N=154		HR 1.23 [0.79; 1.92]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}

Outcome	Cemiplimab N=283		Standard-of-care chemotherapy N=280		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC	N=283		N=154		HR 1.19 [0.76; 1.87]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,b}
AE (Any) - TTE	N=283		N=154		HR 0.78 [0.58; 1.04]		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE (CTCAE ≥3) - TTE	N=283		N=154		HR 1.04 [0.71; 1.53]		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE-Disc (Any) - TTE	N=283		N=154		HR 1.83 [0.69; 4.82]		⊕⊕⊕⊕ ^b
SAE (Any) - TTE	N=283		N=154		HR 0.76 [0.49; 1.2]		⊕⊕⊕⊕ ^b
*Database cutoff: 27.02.2020 **Database cutoff: not reported							
1: ICR analysis							
a: Missing individual analysis of combined endpoint componenets (progression); b: Incomplete observation for potentially informative reasons; c: Decreasing response rate in course of study							
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Alopecia: Alopecia; Any: Any Grade; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; Coughing: Coughing; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; DOR: Duration Of Response; Dysphagia: Dysphagia; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13 Module; Fatigue: Fatigue; Global Health Status: Global Health Status; Haemoptysis: Haemoptysis; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack							

Outcome	Cemiplimab N=283	Standard-of-care chemotherapy N=280	Effect Estimate		GRADE
---------	---------------------	---	-----------------	--	-------

of Appetite; MCID: Minimal Clinically Important Difference; Nausea: Nausea; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; Pain: Pain; Pain in arm or shoulder: Pain in arm or shoulder; Pain in chest: Pain in chest; Pain in other parts: Pain in other parts; Peripheral neuropathy: Peripheral neuropathy; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SAE: Serious Adverse Events; Social Function: Social Function; Sore mouth: Sore mouth; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; TuDD: Time to Definitive Deterioration

11.2.8. Evidenzprofil Tepotinib (VISION)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.131: NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener MET exon 14 skipping Mutation soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie eine Therapie mit einem MET-Inhibitor (Capmatinib, Tepotinib oder Crizotinib) angeboten werden.

A Phase II Single-arm Trial to Investigate Tepotinib in Advanced (Locally Advanced or Metastatic) Non-small Cell Lung Cancer With METex14 Skipping Alterations or MET Amplification (VISION) ([NCT02864992](#))

Short Name	Design	Population	Intervention	Com- para- tor	Outcomes
VISION MS200095- 0022, 2015- 005696-24	N/a (not applicable), Single Group, Phase 2 Open Label study	with Stage 3-4 and ECOG 0-1 Advanced (Stage IIIB/IV) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With MET Exon 14 (METex14) Skipping Alterations or MET Amplification for 1st Line or 2nd Line treatment	1. Tepotinib Unkown Popu- lation (N=0) 2. Tepotinib Safety Popula- tion (N=152) ¹ 3. Tepotinib Combined Bi- opsy (N=99) ² 4. Tepotinib Li- quid Biopsy (N=66) ³ 5. Tepotinib		<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Objective response • Secondary: Duration of response • Secondary: Objective disease control • Secondary: Progression free survival • Secondary: Overall survival • Secondary: Treatment emergent adverse event and deaths • Secondary: EORTC QLQ-C30 • Secondary: EORTC QLQ-LC13 • Secondary: EQ-5D-5L

A Phase II Single-arm Trial to Investigate Tepotinib in Advanced (Locally Advanced or Metastatic) Non-small Cell Lung Cancer With METex14 Skipping Alterations or MET Amplification (VISION) ([NCT02864992](#))

			Tissue Biopsy (N=60) 4		
--	--	--	------------------------------	--	--

Levels of Evidence

GRADE	⊕⊖⊖⊖ ^{a,b,c}	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.
--------------	-----------------------	---

1: Patients MET exon 14 positive received Tepotinib 500 mg daily; 2: Patients MET exon 14 positive by liquid or tissue or both biopsy received Tepotinib 500 mg daily and had ≥9 months follow-up (primary efficacy population); 3: Patients MET exon 14 positive by liquid biopsy received Tepotinib 500 mg daily and had ≥9 months follow-up; 4: Patients MET exon 14 positive by tissue biopsy received Tepotinib 500 mg daily and had ≥9 months follow-up

a: Open Label Study;b: Non-randomized Study;c: Studydesign - Phase II

Outcome	Tepotinib Combined Biopsy N=99	GRADE
---------	-----------------------------------	-------

Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. Combined Biopsy Population: [Paik, PK 2020. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations.. ; 383 \(10\); 931-943](#)

Dichotomous Outcomes

Outcome	N=99	Effect Size [95% CI]	GRADE
OS - Time To Event	N=99	17.1 [12; 26.8]	⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event ¹	N=99	8.5 [6.7; 11]	⊕⊖⊖⊖ ^a
DOR - Time To Event ¹	N=99	11.1 [7.2;]	⊕⊖⊖⊖
ORR - TuDD ¹	N=99	46 (46.46%)	⊕⊖⊖⊖

Outcome	Tepotinib Combined Biopsy N=99		GRADE
Age, years			
< 75	N=54	27 (50%)	
≥ 75	N=45	19 (42.2222%)	
ECOG PS			
0	N=22	13 (59.0909%)	
1	N=77	33 (42.8571%)	
Ethnie			
Asian	N=21	13 (61.9048%)	
Caucasian/White	N=74	31 (41.8919%)	
Geographic region			
Asia	N=19	12 (63.1579%)	
Europe	N=56	23 (41.0714%)	
Noth America	N=24	11 (45.8333%)	

Outcome	Tepotinib Combined Biopsy N=99		GRADE
Line of therapy			
First line	N=43	19 (44.186%)	
Second line	N=33	16 (48.4848%)	
Second or later line	N=56	27 (48.2143%)	
Third or later line	N=23	11 (47.8261%)	
Prior platinum-based chemotherapy for metastatic disease			
No	N=47	20 (42.5532%)	
Yes	N=49	26 (53.0612%)	
Sex			
Female	N=45	22 (48.8889%)	
Male	N=54	24 (44.4444%)	
Smoking history			
No	N=45	16 (35.5556%)	

Outcome	Tepotinib Combined Biopsy N=99		GRADE
Yes	N=46	26 (56.5217%)	
Outcome	Tepotinib Safety Population N=152		GRADE
Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. - Safety Population: Paik, PK 2020. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations.. ; 383 (10); 931-943**			
Dichotomous Outcomes			
AE (Any)	N=152	149 (98.03%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=152	83 (54.61%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=152	17 (11.18%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=152	73 (48.03%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=152	23 (15.13%)	⊕⊕⊕⊕
Outcome	Tepotinib Liquid Biopsy N=66		GRADE
Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. Liquid Biopsy Population: Paik, PK 2020. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations.. ; 383 (10); 931-943***			
Dichotomous Outcomes			
PFS - Time To Event ¹	N=66	8.5 [5.1; 11]	⊕⊕⊕⊕ ^a

Outcome	Tepotinib Combined Biopsy N=99		GRADE
DOR - Time To Event ¹	N=66	9.9 [7.2;]	⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD ¹	N=66	32 (48.48%)	⊕⊕⊕⊕
Outcome	Tepotinib Tissue Biopsy N=60		GRADE
Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. Tissue Biopsy Population: Paik, PK 2020. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations.. ; 383 (10); 931-943 ****			
Dichotomous Outcomes			
PFS - Time To Event ¹	N=60	11.0 [5.7; 17.1]	⊕⊕⊕⊕ ^a
DOR - Time To Event ¹	N=60	15.7 [9.7;]	⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD ¹	N=60	30 (50%)	⊕⊕⊕⊕
*Database cutoff: 31.12.2019 **Database cutoff: 31.12.2019 ***Database cutoff: 31.12.2019 ****Database cutoff: not reported			
1: by Independent review committee			
a: Missing individual analysis of combined endpoint componenets (progression)			

Outcome	Tepotinib Combined Biopsy N=99		GRADE
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥ 3 : Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥ 3 ; DOR: Duration Of Response; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TSAE: Treatment-related Serious Adverse Events; TuDD: Time to Definitive Deterioration			
Outcome	Tepotinib Unkown Population N=0		GRADE
Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. Unkown Population: Paik, PK 2020. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations... ; 383 (10); 931-943 ****			
Continuous Outcomes			
EORTC QLQ-LC13 (Coughing)	N=0	-12.9 (27.1)	⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-LC13 (Dyspnea)	N=0	2.0 (20.5)	⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-LC13 (Pain in chest)	N=0	-3.0 (24.7)	⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status)	N=0	6.4 (19.9)	⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Physical Function)	N=0	-1.4 (19.4)	⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Role Function)	N=0	3.8 (33.7)	⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function)	N=0	-2.3 (21.7)	⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function)	N=0	7.6 (22.5)	⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Social Function)	N=0	4.9 (27.3)	⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
*****Database cutoff: 31.12.2019			

Outcome	Tepotinib Combined Biopsy N=99	GRADE
a: Unvollständige Berichterstattung der erhobenen Items; b: analysierte Population nicht genannt		
Cognitive Function: Cognitive Function; Coughing: Coughing; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13 Module; Global Health Status: Global Health Status; Pain in chest: Pain in chest; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; Social Function: Social Function		

11.2.9. Evidenzprofil Selpercatinib (LIBRETTO-001)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.129: NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener RET-Fusion soll spätestens nach Versagen einer Erstlinientherapie eine Therapie mit einem spezifischen RET-Inhibitor (Selpercatinib oder Pralsetinib) angeboten werden.

A Phase 1/2 Study of Oral Selpercatinib (LOXO-292) in Patients With Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors With RET Activation (LIBRETTO-001) ([NCT03157128](#))

Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
LIBRETTO-001 17477, J2G-OX-JZJA, LOXO-RET-17001, 2017-000800-59	N/a (not applicable), Single Group Assignment, Phase 1, Phase 2 Open Label study	Patients with Stage 3-4 and ECOG 0-2 Non-Small Cell Lung Cancer	1. LOXO-292 (N=0) ¹ 2. Selpercatinib RET fusion+ NSCLC (N=253) ² 3. Selpercatinib RET fusion+ NSCLC and intracranial metastases (N=80) ³ 4. Selpercatinib RET fusion+ NSCLC and intracranial metastases and measurable CNS disease (N=22) ⁴ 5. Selpercatinib RET fusion+ NSCLC and intracranial metastases and non-measurable CNS		<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Phase 2: Objective Response Rate • Secondary: Phase 1: Treatment-Related Adverse Event(s) • Secondary: Phase 2: Duration of Response • Secondary: Phase 2: Progression-free Survival • Secondary: Phase 2: Overall Survival • Secondary: Phase 2: Serious Adverse Event

A Phase 1/2 Study of Oral Selpercatinib (LOXO-292) in Patients With Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors With RET Activation (LIBRETTO-001) ([NCT03157128](#))

			disease (N=58) 5		
--	--	--	---------------------	--	--

Levels of Evidence

GRADE	⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.
--------------	-----------------------	---

1: Phase 1 - Multiple doses of LOXO-292 (selpercatinib) Phase 2 - The maximum tolerated dose (MTD)/recommended Phase 2 dose (RP2D); 2: Phase 2 - 160 milligrams (mg) Selpercatinib twice a day (BID) for patients with RET fusion+ and NSCLC; 3: Phase 2 - 160 milligrams (mg) Selpercatinib twice a day (BID) for patients with RET fusion+ and NSCLC and intracranial metastases; 4: Phase 2 - 160 milligrams (mg) Selpercatinib twice a day (BID) for patients with RET fusion+ and NSCLC and intracranial metastases and measurable CNS disease; 5: Phase 2 - 160 milligrams (mg) Selpercatinib twice a day (BID) for patients with RET fusion+ and NSCLC and intracranial metastases and non-measurable CNS disease

a: Open Label Study;b: Non-randomized Study;c: Studydesign - Phase II

Outcome	Selpercatinib RET fusion+ NSCLC and intracranial metastases N=80	GRADE
---------	---	-------

Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. Patients with RET fusion-positive NSCLC with intracranial metastases: [Subbiah, V 2021. Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial.. ; 27 \(15\): 4160-4167*](#)

Dichotomous Outcomes

PFS - Time To Event	N=80	13.7 [10.9;]	⊕⊕⊕⊕ ^a
IC-DOR - None	N=80	[9.3;]	⊕⊕⊕⊕

Outcome	Selpercatinib RET fusion+ NSCLC and intracranial metastases N=80		GRADE
IC-ORR - TuDD	N=80	38 (47.5%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3) ¹	N=80	9 (11.25%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any) ²	N=80	38 (47.5%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any) ³	N=80	38 (47.5%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any) ⁴	N=80	31 (38.75%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any) ⁵	N=80	31 (38.75%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3) ⁵	N=80	9 (11.25%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3) ⁴	N=80	14 (17.5%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3) ⁶	N=80	17 (21.25%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3) ⁶	N=80	13 (16.25%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any) ³	N=80	35 (43.75%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any) ⁴	N=80	25 (31.25%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3) ⁴	N=80	11 (13.75%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any) ⁵	N=80	23 (28.75%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3) ⁵	N=80	7 (8.75%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-D (Any)	N=80	0 (0%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=80	2 (2.5%)	⊕⊕⊕⊕

Outcome	Selpercatinib RET fusion+ NSCLC and intracranial metastases N=80		GRADE
Outcome	Selpercatinib RET fusion+ NSCLC and intracranial metastases and measurable CNS disease N=22		GRADE
Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. Patients with RET fusion-positive NSCLC with intracranial metastases and measurable CNS disease: Subbiah, V 2021. Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial.. ; 27 (15); 4160-4167**			
Dichotomous Outcomes			
IC-ORR - TuDD	N=22	18 (81.82%)	⊕⊕⊕⊕
Outcome	Selpercatinib RET fusion+ NSCLC and intracranial metastases and non-measurable CNS disease N=58		GRADE
Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. Patients with RET fusion-positive NSCLC with intracranial metastases and non-measurable CNS disease: Subbiah, V 2021. Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial.. ; 27 (15); 4160-4167***			
Dichotomous Outcomes			
IC-ORR - TuDD	N=58	20 (34.48%)	⊕⊕⊕⊕
Outcome	Selpercatinib RET fusion+ NSCLC N=253		GRADE
Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. Patients with RET fusion-positive NSCLC: Subbiah, V 2021. Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial.. ; 27 (15); 4160-4167****			
Dichotomous Outcomes			

Outcome	Selpercatinib RET fusion+ NSCLC and intracranial metastases N=80		GRADE
AE (Any) ²	N=253	111 (43.87%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any) ³	N=253	102 (40.32%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any) ⁵	N=253	85 (33.6%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any) ⁵	N=253	69 (27.27%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any) ³	N=253	91 (35.97%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any) ²	N=253	66 (26.09%)	⊕⊕⊕⊕
*Database cutoff: 15.12.2019 **Database cutoff: 15.12.2019 ***Database cutoff: 15.12.2019 ****Database cutoff: 15.12.2019			
1: Hyponatraemia; 2: Diarrhoea; 3: Dry mouth; 4: Alanine aminotransferase increased; 5: Aspartate aminotransferase increased; 6: Hypertension			
a: Missing individual analysis of combined endpoint componenets (progression)			
AE: Adverse Events; Any: Any Grade; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; IC-DOR: Intracranial Duration Of Response; IC-ORR: Intracranial Objective Response Rate; PFS: Progression-Free Survival; TAE: Treatment-related Adverse Events; TAE-D: Treatment-related Adverse Events Leading to Death; TAE-Disc: Treatment-related Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; TuDD: Time to Definitive Deterioration			

11.2.10. Evidenzprofil Capmatinib (GEOMETRI mono-1)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.131: NSCLC IV- Patienten mit nachgewiesener MET exon 14 skipping Mutation soll spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie eine Therapie mit einem MET-Inhibitor (Capmatinib, Tepotinib oder Crizotinib) angeboten werden.

A Phase II, Multicenter Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With EGFR Wild-type (wt), Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)(Geometry Mono-1) (NCT02414139)					
Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
GEOMETRY mono-1 CINC280A2201, 2014-003850-15	Nonrandomized, Parallel Assignment, Phase 2 Open Label study	Patients with Stage 3-4 and ECOG 0-1 Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	1. Cohort 1b: cMET GCN ≥ 6 and < 9 (N=42) ¹ 2. Cohort 2: cMET GCN ≥ 4 and < 6 (N=54) ² 3. Cohort 3: cMET GCN < 4 (N=30) ³ 4. Cohort 4: cMET mutations (N=69) ⁴ 5. Cohort 7: cMETex14 - treatment-naïve (N=23) ⁵		<ul style="list-style-type: none"> Primary: Overall Response Rate Secondary: Duration of Response Secondary: Time to Response Secondary: Disease Control Rate Secondary: Progression-free Survival Secondary: Overall Survival Secondary: Adverse Events and Serious Adverse Events

A Phase II, Multicenter Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With EGFR Wild-type (wt), Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)(Geometry Mono-1) (NCT02414139)

			<p>6. Cohort 6: cMET dys-regulation - second line (N=34) 6</p> <p>7. Cohort 5b: cMET mutations treatment-naïve (N=28) 7</p> <p>8. Cohort 1a: cMET GCN ≥ 10 (N=69) 8</p> <p>9. Cohort 5a: cMET GCN ≥ 10 treatment-naïve (N=15) 9</p> <p>10. All Cohorts (N=364) 10</p>		
--	--	--	---	--	--

Levels of Evidence

GRADE	⊕⊖⊖⊖ ^{a,b,c}	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.
--------------	-----------------------	---

A Phase II, Multicenter Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With EGFR Wild-type (wt), Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)(Geometry Mono-1) ([NCT02414139](#))

1: Pre-treated patients with cMET GCN ≥ 6 treated with INC280 at 400mg BID as second or third line; 2: Pre-treated patients with cMET GCN ≥ 4 and < 6 treated with INC280 at 400 mg BID as second or third line; 3: Pre-treated patients with cMET GCN < 4 treated with INC280 at 400mg BID as second or third line; 4: Pre-treated patients with cMET mutations regardless of cMET GCN treated with INC280 at 400mg BID as second or third line; 5: Treatment-naïve patients with cMET-Ex14 treated with INC280 at 400mg BID; 6: Pre-treated patients with cMET deregulation treated with INC280 at 400 mg BID as second line; 7: Treatment-naïve patients with cMET mutations regardless of cMET GCN treated with INC280 at 400mg BID; 8: Pre-treated patients with cMET GCN ≥ 10 treated with INC280 at 400mg BID as second or third line; 9: Treatment-naïve patients with cMET GCN ≥ 10 treated with INC280 at 400mg BID; 10: All patients treated with INC280 at 400mg BID

a: Open Label Study;b: Studydesign - Phase II;c: Non-randomized Study

Outcome	Cohort 4: cMET mutations N=69		GRADE
Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. NSCLC with MET Exon 14 - Cohort 4: Wolf, J 2020. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer.. ; 383 (10); 944-957*			
Dichotomous Outcomes			
PFS - Time To Event	N=69	5.4 [4.2; 7]	⊕⊕⊕⊕ ^a
DCR - Time To Event	N=69	54 (78.26%)	⊕⊕⊕⊕
DOR - Time To Event	N=69	9.7 [5.6; 13]	⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD	N=69	28 (40.58%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any)	N=69	68 (98.55%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=69	52 (75.36%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=69	14 (20.29%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (CTCAE ≥3)	N=69	8 (11.59%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=69	36 (52.17%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (CTCAE ≥3)	N=69	30 (43.48%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any)	N=69	60 (86.96%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3)	N=69	35 (50.72%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=69	11 (15.94%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (CTCAE ≥3)	N=69	6 (8.7%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=69	13 (18.84%)	⊕⊕⊕⊕

Outcome	Cohort 4: cMET mutations N=69		GRADE
TSAE (CTCAE ≥3)	N=69	9 (13.04%)	⊕⊕⊕⊕
Outcome	Cohort 5b: cMET mutations treatment-naïve N=28		GRADE
Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. NSCLC with MET Exon 14 - Cohort 5b: Wolf, J 2020. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer.. ; 383 (10); 944-957**			
Dichotomous Outcomes			
PFS - Time To Event	N=28	12.4 [8.2;]	⊕⊕⊕⊕ ^a
DCR - Time To Event	N=28	27 (96.43%)	⊕⊕⊕⊕
DOR - Time To Event	N=28	12.6 [5.6;]	⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD	N=28	19 (67.86%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any)	N=28	28 (100%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=28	21 (75%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=28	5 (17.86%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (CTCAE ≥3)	N=28	5 (17.86%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=28	14 (50%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (CTCAE ≥3)	N=28	12 (42.86%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any)	N=28	27 (96.43%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3)	N=28	16 (57.14%)	⊕⊕⊕⊕

Outcome	Cohort 4: cMET mutations N=69		GRADE
TAE-Disc (Any)	N=28	4 (14.29%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (CTCAE ≥3)	N=28	3 (10.71%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=28	4 (14.29%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (CTCAE ≥3)	N=28	4 (14.29%)	⊕⊕⊕⊕
Outcome	Cohort 1a: cMET GCN ≥ 10 N=69		GRADE
Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. NSCLC with MET Amplification - Cohort 1a: Wolf, J 2020. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer.. ; 383 (10); 944-957**			
Dichotomous Outcomes			
PFS - Time To Event	N=69	4.1 [2.9; 4.8]	⊕⊕⊕⊕ ^a
DCR - Time To Event	N=69	49 (71.01%)	⊕⊕⊕⊕
DOR - Time To Event	N=69	8.3 [4.2; 15.4]	⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD	N=69	20 (28.99%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any)	N=69	67 (97.1%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=69	48 (69.57%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=69	11 (15.94%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (CTCAE ≥3)	N=69	8 (11.59%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=69	42 (60.87%)	⊕⊕⊕⊕

Outcome	Cohort 4: cMET mutations N=69		GRADE
SAE (CTCAE ≥3)	N=69	36 (52.17%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any)	N=69	60 (86.96%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3)	N=69	27 (39.13%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=69	7 (10.14%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (CTCAE ≥3)	N=69	5 (7.25%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=69	10 (14.49%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (CTCAE ≥3)	N=69	8 (11.59%)	⊕⊕⊕⊕
Outcome	Cohort 5a: cMET GCN ≥ 10 treatment-naive N=15		GRADE
Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. NSCLC with MET Amplification - Cohort 5a: Wolf, J 2020. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer.. ; 383 (10); 944-957****			
Dichotomous Outcomes			
PFS - Time To Event	N=15	4.2 [1.4; 6.9]	⊕⊕⊕⊕ ^a
DCR - Time To Event	N=15	10 (66.67%)	⊕⊕⊕⊕
DOR - Time To Event	N=15	7.5 [2.6; 14.3]	⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD	N=15	6 (40%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any)	N=15	15 (100%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=15	10 (66.67%)	⊕⊕⊕⊕

Outcome	Cohort 4: cMET mutations N=69		GRADE
AE-Disc (Any)	N=15	3 (20%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (CTCAE ≥3)	N=15	2 (13.33%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=15	9 (60%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (CTCAE ≥3)	N=15	5 (33.33%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any)	N=15	14 (93.33%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3)	N=15	8 (53.33%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=15	2 (13.33%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (CTCAE ≥3)	N=15	2 (13.33%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=15	4 (26.67%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (CTCAE ≥3)	N=15	2 (13.33%)	⊕⊕⊕⊕
Outcome	Cohort 1b: cMET GCN ≥ 6 and < 9 N=42		GRADE
Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. NSCLC with MET Amplification - Cohort 1b: Wolf, J 2020. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer.. ; 383 (10); 944-957*****			
Dichotomous Outcomes			
PFS - Time To Event	N=42	2.7 [1.4; 3.1]	⊕⊕⊕⊕ ^a
DCR - Time To Event	N=42	23 (54.76%)	⊕⊕⊕⊕
DOR - Time To Event	N=42	24.9 [2.7; 24.9]	⊕⊕⊕⊕

Outcome	Cohort 4: cMET mutations N=69		GRADE
ORR - TuDD	N=42	5 (11.9%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any)	N=42	42 (100%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=42	27 (64.29%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=42	5 (11.9%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (CTCAE ≥3)	N=42	5 (11.9%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=42	21 (50%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (CTCAE ≥3)	N=42	19 (45.24%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any)	N=42	35 (83.33%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3)	N=42	11 (26.19%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=42	1 (2.38%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (CTCAE ≥3)	N=42	1 (2.38%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=42	3 (7.14%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (CTCAE ≥3)	N=42	1 (2.38%)	⊕⊕⊕⊕
Outcome	Cohort 2: cMET GCN ≥ 4 and < 6 N=54		GRADE
Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. NSCLC with MET Amplification - Cohort 2: Wolf, J 2020. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer... ; 383 (10); 944-957*****			
Dichotomous Outcomes			

Outcome	Cohort 4: cMET mutations N=69		GRADE
PFS - Time To Event	N=54	2.7 [1.4; 4.1]	⊕⊕⊕⊕ ^a
DCR - Time To Event	N=54	25 (46.3%)	⊕⊕⊕⊕
DOR - Time To Event	N=54	9.7 [4.2;]	⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD	N=54	5 (9.26%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any)	N=54	54 (100%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=54	35 (64.81%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=54	8 (14.81%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (CTCAE ≥3)	N=54	1 (1.85%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=54	30 (55.56%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (CTCAE ≥3)	N=54	22 (40.74%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any)	N=54	44 (81.48%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3)	N=54	10 (18.52%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=54	6 (11.11%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (CTCAE ≥3)	N=54	0 (0%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=54	6 (11.11%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (CTCAE ≥3)	N=54	3 (5.56%)	⊕⊕⊕⊕

Outcome	Cohort 4: cMET mutations N=69		GRADE
Outcome	Cohort 3: cMET GCN < 4 N=30		GRADE
Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. NSCLC with MET Amplification - Cohort 3: Wolf, J 2020. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer.. ; 383 (10); 944-957 ^{*****}			
Dichotomous Outcomes			
PFS - Time To Event	N=30	3.6 [2.2; 4.2]	⊕⊕⊕⊕ ^a
DCR - Time To Event	N=30	16 (53.33%)	⊕⊕⊕⊕
DOR - Time To Event	N=30	4.2 [4.2; 4.2]	⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD	N=30	2 (6.67%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any)	N=30	28 (93.33%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=30	22 (73.33%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=30	5 (16.67%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (CTCAE ≥3)	N=30	2 (6.67%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=30	15 (50%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (CTCAE ≥3)	N=30	13 (43.33%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any)	N=30	23 (76.67%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3)	N=30	11 (36.67%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=30	5 (16.67%)	⊕⊕⊕⊕

Outcome	Cohort 4: cMET mutations N=69		GRADE
TAE-Disc (CTCAE ≥3)	N=30	2 (6.67%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=30	2 (6.67%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (CTCAE ≥3)	N=30	1 (3.33%)	⊕⊕⊕⊕
Outcome	Cohort 6: cMET dysregulation - second line N=34		GRADE
Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. Pretreated patients - Cohort 6: Wolf, J 2020. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer.. ; 383 (10); 944-957 *****			
Dichotomous Outcomes			
PFS - Time To Event ¹	N=34	6.67 [4.17; 8.34]	⊕⊕⊕⊕ ^a
DCR - Time To Event ¹	N=34	31 (91.18%)	⊕⊕⊕⊕
DOR - Time To Event ¹	N=34	6.93 [4.17;]	⊕⊕⊕⊕
ORR - TuDD ¹	N=34	15 (44.12%)	⊕⊕⊕⊕
AE (Any)	N=34	33 (97.06%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=34	20 (58.82%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=34	4 (11.76%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (CTCAE ≥3)	N=34	4 (11.76%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=34	11 (32.35%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (CTCAE ≥3)	N=34	10 (29.41%)	⊕⊕⊕⊕

Outcome	Cohort 4: cMET mutations N=69		GRADE
TAE (Any)	N=34	31 (91.18%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (CTCAE ≥3)	N=34	13 (38.24%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=34	3 (8.82%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (CTCAE ≥3)	N=34	3 (8.82%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=34	4 (11.76%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (CTCAE ≥3)	N=34	4 (11.76%)	⊕⊕⊕⊕
Outcome	Cohort 7: cMETex14 - treatment-naïve N=23		GRADE
Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. METex14 Treatment-naïve - Cohort 7: Wolf, J 2020. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer.. ; 383 (10); 944-957 *****			
Dichotomous Outcomes			
AE (Any)	N=23	20 (86.96%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=23	9 (39.13%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=23	0 (0%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (CTCAE ≥3)	N=23	0 (0%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=23	6 (26.09%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (CTCAE ≥3)	N=23	5 (21.74%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any)	N=23	18 (78.26%)	⊕⊕⊕⊕

Outcome	Cohort 4: cMET mutations N=69		GRADE
TAE (CTCAE ≥3)	N=23	6 (26.09%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=23	0 (0%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (CTCAE ≥3)	N=23	0 (0%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=23	2 (8.7%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (CTCAE ≥3)	N=23	2 (8.7%)	⊕⊕⊕⊕
Outcome	All Cohorts N=364		GRADE
Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. All Cohorts: Wolf, J 2020. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer.. ; 383 (10); 944-957*****			
Dichotomous Outcomes			
AE (Any)	N=364	355 (97.53%)	⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=364	244 (67.03%)	⊕⊕⊕⊕
AE-D (Any)	N=364	13 (3.57%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=364	56 (15.38%)	⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (CTCAE ≥3)	N=364	35 (9.62%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=364	184 (50.55%)	⊕⊕⊕⊕
SAE (CTCAE ≥3)	N=364	152 (41.76%)	⊕⊕⊕⊕
TAE (Any)	N=364	312 (85.71%)	⊕⊕⊕⊕

Outcome	Cohort 4: cMET mutations N=69		GRADE
TAE (CTCAE ≥3)	N=364	137 (37.64%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-D (Any)	N=364	1 (0.27%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (Any)	N=364	39 (10.71%)	⊕⊕⊕⊕
TAE-Disc (CTCAE ≥3)	N=364	22 (6.04%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (Any)	N=364	48 (13.19%)	⊕⊕⊕⊕
TSAE (CTCAE ≥3)	N=364	34 (9.34%)	⊕⊕⊕⊕
<p>*Database cutoff: 05.01.2020 **Database cutoff: 05.01.2020 ***Database cutoff: 05.01.2020 ****Database cutoff: 05.01.2020 *****Database cutoff: 14.04.2019 *****Database cutoff: 14.04.2019 *****Database cutoff: 14.04.2019 *****Database cutoff: 05.01.2020 *****Database cutoff: 05.01.2020</p>			

Outcome	Cohort 4: cMET mutations N=69	GRADE
*****Database cutoff: not reported		
1: BIRC Assessment		
a: Missing individual analysis of combined endpoint components (progression)		
AE: Adverse Events; AE-D: Adverse Events Leading to Death; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥ 3 : Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥ 3 ; DCR: Disease Control Rate; DOR: Duration Of Response; ORR: Objective Response Rate; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TAE: Treatment-related Adverse Events; TAE-D: Treatment-related Adverse Events Leading to Death; TAE-Disc: Treatment-related Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; TSAE: Treatment-related Serious Adverse Events; TuDD: Time to Definitive Deterioration		

11.3. AMNOG-Verfahren zum Lungenkarzinom 2015-2022

Wirkstoff	Indikation	Jahr	Status	Link	Anzahl Populationen	Angaben zum Zusatznutzen	Ggf. Erläuterung zur Nutzenbewertung
Capmatinib	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, MET-Tex14-Skipping Mutation, vorbehandelte Patienten	2022	Begonnen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/867/			

Wirkstoff	Indikation	Jahr	Status	Link	Anzahl Populationen	Angaben zum Zusatznutzen	Ggf. Erläuterung zur Nutzenbewertung
Sotorasib	Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie	2022	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/799/	3	nicht belegt / nicht belegt / nicht belegt	keine geeigneten Daten (deskriptiver Vergleich einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien)
Atezolizumab	Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression ≥ 50 % der TC, EGFR/ALK-negativ, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie	2022	In Beschluss	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/849/	1	nicht belegt	Daten des pU nicht interpretierbar, keine verwertbaren Morbiditäts- und QoL-Ergebnisse
Amivantamab	Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, EGFR-Exon-20-Insertionsmutation, nach platinbasierter Therapie	2022	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/783/	2	nicht belegt / nicht belegt	keine geeigneten Daten (methodisch ungeeigneter indirekter Vergleich)
Selpercatinib	Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, RET-Fusion+, Erstlinie	2022	In Beschluss	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/846/	2	nicht belegt / nicht belegt	keine geeigneten Daten (Vergleich einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien)
Lorlatinib	Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges	2022	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/806/	1	nicht belegt	indirekter Vergleich: kein Überlebensvorteil, nicht

Wirkstoff	Indikation	Jahr	Status	Link	Anzahl Populationen	Angaben zum Zusatznutzen	Ggf. Erläuterung zur Nutzenbewertung
	Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie						vergleichbare Operationalisierung der Morbiditätsendpunkte
Tepotinib	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, METex14-Skipping, vorbehandelte Patienten	2022	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/807/	3	nicht belegt / nicht belegt / nicht belegt	keine geeigneten Daten (deskriptiver Vergleich einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien)
Pralsetinib	Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+	2022	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/770/	5	nicht belegt / nicht belegt / nicht belegt / nicht belegt	keine geeigneten Daten (unvollständige Informationsbeschaffung, einarmige Studien)
Cemiplimab	Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie	2022	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/721/	2	nicht belegt / nicht belegt	keine geeigneten Daten (methodisch ungeeigneter indirekter Vergleich)
Osimertinib	Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie	2021	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/713/	2	nicht belegt / nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	keine Daten vorgelegt / maßgebliche Studienlimitationen schränkten Interpretierbarkeit der Ergebnisse ein

Wirkstoff	Indikation	Jahr	Status	Link	Anzahl Populationen	Angaben zum Zusatznutzen	Ggf. Erläuterung zur Nutzenbewertung
Atezolizumab	Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$ auf TC oder $\geq 10\%$ auf IC, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie	2021	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/694/	2	nicht belegt	keine patientenrelevanten Vorteile in der Atezolizumab-Gruppe, hohe Unsicherheit der Evidenz
Selpercatinib	Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie	2021	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/664/	3	nicht belegt / nicht belegt / nicht belegt	keine geeigneten Daten (einarmige Studie ohne Vergleichsgruppe)
Ipilimumab	Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie	2020	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/630/	-	-	lediglich Anpassung der zuvor festgelegten Therapiekosten
Nivolumab	Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit I-	2020	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/631/	-	-	lediglich Anpassung der zuvor festgelegten Therapiekosten

Wirkstoff	Indikation	Jahr	Status	Link	Anzahl Populationen	Angaben zum Zusatznutzen	Ggf. Erläuterung zur Nutzenbewertung
	pilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie						
Durvalumab	Neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin	2020	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/596/	1	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	Vorteil im OS
Entrectinib	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	2020	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/587/	1	nicht belegt	keine geeigneten Daten (methodisch ungeeigneter indirekter Vergleich ggü. US-Krebsdatenbank)
Atezolizumab	neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie	2020	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/	1	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	Vorteil im OS überwiegen Nachteile im Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE sowie in einzelnen spezifischen UE
Ramucirumab	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Mutation, Erstlinie	2020	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/523/	2	nicht belegt / nicht belegt	keine patientenrelevanten Vorteile in der Ramucirumab-Gruppe / keine geeigneten Daten (unpassende Studienpopulation)

Wirkstoff	Indikation	Jahr	Status	Link	Anzahl Populationen	Angaben zum Zusatznutzen	Ggf. Erläuterung zur Nutzenbewertung
Lorlatinib	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, vorbehandelte Patienten	2019	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/464/	2	nicht belegt / nicht belegt	keine geeigneten Daten (einarmige Studie)
Dacomitinib	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Mutation, Erstlinie	2019	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/460/	2	nicht belegt / nicht belegt	neutrale Nutzen-Schaden-Bilanz / keine Daten vorgelegt
Pembrolizumab	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nicht-Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	2019	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/	2	Männer: geringerer bzw. nicht belegt Frauen: erheblich / Männer: geringerer Frauen: erheblich	Addendum relevant; Effektmodifikation nach Geschlecht
Pembrolizumab	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und	2019	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/	2	erheblich / nicht belegt	Addendum relevant; indirekter Vergleich mit 1 RCT (z.T. hoch verzerrt)
Brigatinib	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+,	2019	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/434/	1	nicht belegt	Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC)

Wirkstoff	Indikation	Jahr	Status	Link	Anzahl Populationen	Angaben zum Zusatznutzen	Ggf. Erläuterung zur Nutzenbewertung
	nach Crizotinib-Vortherapie						mit methodischen Mängeln; zulassungsüberschreitende Dosierung von Ceritinib; separater, nicht-adjustierter Vergleich unterstützender Studien ohne MAIC
Durvalumab	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erhaltungstherapie	2018	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/405/	1	beträchtlich	Addendum für PROs berücksichtigen
Osimertinib	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie	2018	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/377/	1	nicht quantifizierbar / nicht belegt	Effektmodifikation nach Art der EGFR-Mutation
Alectinib	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie	2018	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/339/			
Atezolizumab	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach vorheriger Chemotherapie	2017	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/314/			
Ceritinib	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges	2017	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/304/			

Wirkstoff	Indikation	Jahr	Status	Link	Anzahl Populations	Angaben zum Zusatznutzen	Ggf. Erläuterung zur Nutzenbewertung
	Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie						
Alectinib	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, nach Crizotinib-Vortherapie	2017	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/285/			
Dabrafenib	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, BRAF-V600-Mutation, Kombination mit Trametinib	2017	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/289/			
Osimertinib	Neubewertung nach Fristablauf: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, T790M-EGFR-Mutation	2017	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/286/			
Trametinib	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, BRAF-V600-Mutation	2017	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/288/			
Pembrolizumab	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie	2017	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/278/			

Wirkstoff	Indikation	Jahr	Status	Link	Anzahl Populationen	Angaben zum Zusatznutzen	Ggf. Erläuterung zur Nutzenbewertung
Ceritinib	Neubewertung nach Fristablauf: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, nach Crizotinib-Vortherapie	2016	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/264/			
Crizotinib	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1+	2016	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/262/			
Pembrolizumab	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach vorheriger Chemotherapie	2016	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/259/			
Crizotinib	Neubewertung nach Fristablauf: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, vorbehandelte Patienten	2016	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/248/			
Afatinib	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie	2016	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/230/			

Wirkstoff	Indikation	Jahr	Status	Link	Anzahl Populationen	Angaben zum Zusatznutzen	Ggf. Erläuterung zur Nutzenbewertung
Nivolumab	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nicht-Plattenepithelhistologie, nach vorheriger Chemotherapie	2016	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/232/			
Necitumumab	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	2016	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/227/			
Osimertinib	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, T790M-EGFR-Mutation	2016	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/224/			
Ramucirumab	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	2016	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/222/			
Crizotinib	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie	2016	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/209/			
Nivolumab	neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie, nach vorheriger Chemotherapie	2015	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/186/			

Wirkstoff	Indikation	Jahr	Status	Link	Anzahl Populations	Angaben zum Zusatznutzen	Ggf. Erläuterung zur Nutzenbewertung
Afatinib	Neubewertung nach Fristablauf: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Mutation, EGFR-TKI-naive Patienten	2015	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/170/			
Nintedanib	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	2015	Abgeschlossen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/155/			

11.4. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen Aktualisierung 2022

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie', (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Baysal, Barbara	Johnson	MSD, Novartis, Takeda, Bayer,	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorsitzende beider Vereine Selbsthilfe Lungenkrebs Berlin e.V., Bundesverband Selbsthilfe Lungenkrebs e.V.	ALK, Immuntherapie (moderat) Stimmenthaltung
Dr. med. Blum, Torsten Gerriet	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: European Respiratory Society (Secretary Thoracic Oncology Assembly); Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (Vertreter Lungenkrebscreening); Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (Fachbeauftragter Lungenkarzinom), Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische und translationale Forschung im Bereich Lungenkarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologie, Thoraxonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Schulung Tumordokumentation im Bereich Lungenkarzinom (ADT), Persönliche Beziehung: keine	keine
Dr. Blödt, Susanne	Keine	keine	CIEE-Non-profit organization	keine	keine	keine	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: EBM, Leitlinien, Onkologie, Patientenperspektive	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Prof. Dr. med. Brückl, Wolfgang	Astra Zeneca	keine außerhalb der o.g. Pharmafirmen	Astra Zeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, MSD, Celgene, Chugai, Roche, Lilly, Pfizer, Novartis	Roche, Boehringer, Roche	Roche, Boehringer, Roche, Novartis	nein	Mitglied: DGP Mitgliedschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Bronchoskopie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Diagnostik und Therapie von Lungentumoren; Schwerpunkt der klinischen Tätigkeit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: FAU Erlangen-Nürnberg Aufrechterhaltung des Lehrdeputats für den apl.-Prof., Persönliche Beziehung: nein	Osimertinib, Durvalumab (moderat) Stimmhaltung
Dr. med. Buttman-Schweiger, Nina	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Mitglied: Mandatsträgerin für die DGEpi, Wissenschaftliche Tätigkeit: Krebsregisterdatenauswertungen / Epidemiologie · Hoffmann W, Latza U, Baumeister SE, Brünger M, Buttman-Schweiger N, Hardt J, Hoffmann V, Karch A, Richter A, Schmidt CO, Schmidtman I, Swart E, van den Berg N. Guidelines and recommendations for ensuring Good Epidemiological Practice (GEP): a guideline developed by the German Society for Epidemiology. Eur J Epidemiol. 2019. DOI:10.1007/s10654-019-00500-x.	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
							<ul style="list-style-type: none"> · Buttman-Schweiger N, Barinoff J, Waldmann A, Barnes B, Kraywinkel K. Epidemiologie der Krebserkrankungen von Vulva und Vagina in Deutschland. Onkologe 2019. DOI:10.1007/s00761-019-0565-6 · Starker A, Buttman-Schweiger N, Krause L, Barnes B, Kraywinkel K, Holmberg C. Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in Deutschland: Angebot und Inanspruchnahme. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018. DOI:10.1007/s00103-018-2842-8 · Jansen L, Buttman-Schweiger N, Listl S, Rensing M, Hollecsek B, Katalinic A, Luttmann S, Kraywinkel K, Brenner H; GEKID Cancer Survival Working Group. Differences in incidence and survival of oral cavity and pharyngeal cancers between Germany and the United States depend on the HPV-association of the cancer site. Oral Oncol. 2018. DOI:10.1016/j.oraloncology.2017.11.015 	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
							<ul style="list-style-type: none"> · Pietzner K, Buttmann-Schweiger N, Sehouli J, Kraywinkel K. Incidence Patterns and Survival of Gynecological Sarcoma in Germany: Analysis of Population-Based Cancer Registry Data on 1066 Women. Int J Gynecol Cancer. 2018. DOI:10.1097/IGC.0000000000001128 · Buttmann-Schweiger N, Deleré Y, Klug SJ, Kraywinkel K. Cancer incidence in Germany attributable to human papillomavirus in 2013. BMC Cancer. 2017. DOI:10.1186/s12885-017-3678-6 · Bertz J, Buttmann-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie bösartiger Hodentumoren in Deutschland. Onkologe 2017. DOI:10.1007/s00761-016-0174-6 <p>, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine</p>	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Prof. Dr. med. Büttner, Reinhard	Nein	AbbVie, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Illumina, Lilly, MSD, Novartis, Qiagen, Pfizer, Roche	AbbVie, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Illumina, Lilly, MSD, Novartis, Qiagen, Pfizer, Roche	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Krebshilfe Stiftungsrat, Wissenschaftliche Tätigkeit: Allgemeine Pathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Allgemeine Pathologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Internationale Akademie für Pathologie, Persönliche Beziehung: früher: Miteigentümer Targos GmbH, Kassel	Arzneimitteltherapie, molekulare Testung (moderat), Stimmhaltung,
PD Dr. med. Christopoulos, Petros	Nein	AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, Pfizer, Roche, Takeda	Novartis, Takeda	Nein	AstraZeneca, Novartis, Roche, Takeda	Nein	Nein	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmhaltung
Delis, Sandra	Nein	Nein	Wannsee-Akademie	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Sprecherin AG Palliativmedizin der DGP, Mitglied: Mandatsträgerin der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin für die S3-Leitlinie Leitlinie NIV bei ARI, Wissenschaftliche Tätigkeit: Palliativmedizin in der Pneumologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologie Palliativmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Curriculum Palliative Care für Pneumologen	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie¹, (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Dr. med. Deppermann, Karl-Matthias	Nein	AstraZeneka, Boehringer Ingelheim, BMS, MSD, Pfizer, Roche	AstraZeneka, Boehringer Ingelheim, BMS, MSD, Pfizer, Roche	Nein	Nein	Nein	Nein	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Dr. med. Dickgreber, Nicolas	Zeneca, Amgen, Berlin-Chemie-Menarini, Boehringer –Ingelheim, BMS, Eli-Lilly, GSK, Janssen, MSD, Novartis, Roche, Pfizer, Takeda	Zeneca, Amgen, Berlin-Chemie-Menarini, Boehringer –Ingelheim, BMS, Eli-Lilly, GSK, Janssen, MSD, Novartis, Roche, Pfizer, Takeda	Zeneca, Amgen, Berlin-Chemie-Menarini, Boehringer –Ingelheim, BMS, Eli-Lilly, GSK, Janssen, MSD, Novartis, Roche, Pfizer, Takeda	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGP, ASCO, ERS, ESMO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxonkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologie, Thoraxonkologie	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
PD Dr. Dinkel, Andreas	Swiss Cancer League	Nein	Novartis Pharma, Ipsen Pharma, Waldburg-Zeil-Kliniken	Nein	Nein	Nein	<p>Mitglied: AG für Psychoonkologie (PSO) in der DKG; Vorstandsmitglied; Vorstand seit 10/2018, Mitglied: Mitglied International Psychooncology Society (I-POS); Mitglied der Interessengruppe "Fear of Cancer Recurrence", Mitglied: Mitglied Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM); Leiter der AG Klinische Psychodiagnostik und Psychometrie, Mitglied: Mitglied Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP), Mitglied: Mitglied Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie, Mitglied: Leiter AG Psychoonkologische, Palliative und Supportive Versorgung des CCC München, Mitglied: Stellvertretender Sprecher Projektgruppe Psychoonkologie am Tumorzentrum München (TZM), Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychonkologie - psychische Belastung von Krebspatienten und psychoonkologische Versorgung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychoonkologischer Konsiliar- und Liaisondienst</p> <p>Psychoonkologische Ambulanz</p>	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
PD Dr. med. Eberhardt, Wilfried	Roche, Baumgart Consult, Onkowissen.de	AstraZeneca, Roche, BMS, MSD, Boehringer, Takeda, Pfizer, Bayer, Johnson, Sanofi Aventis	AstraZeneca, Roche, BMS, MSD, Boehringer, Takeda, Pfizer, Amgen	Nein	AstraZeneca, BMS, Lilly	Nein	Mitglied: IASLC ESMO DGHO ASCO DGIM BDI RWGIM AIO DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkrebs, Multimodale Therapie, Immuntherapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thorakale Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Universitätsmedizin Essen, Venia Legendi Innere Medizin	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Dr. med. Eggeling, Stephan	Medela	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
PD Dr. med. Fleckenstein, Jochen	Nein	Bristol Myers Squibb (BMS)	Roche , AstraZeneca , Städt. Kliniken Köln , DEGRO (Dt. Gesellschaft für Radioonkologie)	Dt. Krebshilfe	AIO, AstraZeneca	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapeutische Behandlung des Lungenkarzinoms, Schwerpunkt Hochpräzisionstechniken und Einbindung FDG-PET und MRT in die Behandlungsplanung Stadium III NSCLC , Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapeutische Behandlung des Lungenkarzinoms, alle Stadien	Ipilimumab, Nivolumab (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Flentje, Michael	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Radioonkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leiter Ärztliche Stelle nach Strahlenschutzverordnung an BLÄK, Persönliche Beziehung: entfällt	keine
Dr. Follmann, Markus	Reviewer diverse Journals	nein	Vorträge zur Leitlinienmethodik AWMF, Studentunterricht Masterstudiengang MSE Mainz	nein	nein	nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, GRADE, Guidelines International Network, Vice Chair ECIBC (European Commission Initiative on Breast Cancer), Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodik EbM und Leitlinien, LL-basierte Qualitätsindikatoren; QS Zyklus in der Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Referent bei Leitlinienmethodik WS des OL und	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
							AWMF Leitlinienberaterseminaren, Persönliche Beziehung: nein	
Prof. Dr. Friede, Tim	Bayer, Boehringer Ingelheim, BiosenseWebster, CSL Behring, DaichySankyo, Dermira (Lilly), Enanta, Galapagos, IQVIA, Immunicon, Janssen, Novartis, Penumbra, Parexel, Relaxera, Roche, Vifor, Cohere Medical, LivaNova, INSTITUT DE RECHERCHES INTERNATIONALES SERVIER, Minoryx	Nein	Fresenius Kabi	Nein	Nein	Nein	Nein	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Dr. med. Frost, Nikolaj	AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Takeda, Berlinchemie, Bristol, Myers Squibb, Roche Pharma, Novartis, Merck, Sharp Dohme, Pfizer Pharma	AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Takeda, Bristol, Myers Squibb (BMS), Roche Pharma, Novartis, Merck, Sharp Dohme (MSD), Pfizer Pharma, AbbVie	Boehringer Ingelheim, BMS, Takeda, Novartis, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Nein	Roche, MSD, BMS, AbbVie, Merrimack Pharmaceuticals, Xcovery	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, Mitglied: Europäische Krebsgesellschaft (ESMO), Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxonkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxonkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Endoskopie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Berliner Facharztkurs Innere Medizin der DGIM (findet 1 x jährlich statt), Referat zur Thoraxonkologie	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Griesinger, Frank	Nein	ASTRA ZENECA, Boehringer Ingelheim, BMS, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Siemens, Abbvie, Bayer,	Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Celgene, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Bayer	Astra Zeneca, Novartis, MSD, BMS, Takeda	ASTRA, Boehringer, BMS, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Mitglied: AIO, derzeit Sprecher der Leitgruppe, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkarzinom, Leukämie, Lymphom, Myelom, Mammakarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Cancer Center mit Lungenkrebszentrum, Brustzentrum, Gynäkologischen Krebszentrum, Viszeralonkologischem Zentrum, Wissenschaftliche Tätigkeit: Sprecher NOWEL, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: 3 T : Tagung thorakale Tumore zusammen mit der	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
		Amgen, Janssen, Guardant Health, Tesaro					MHH, der Universität Göttingen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Expertentreffen in Oldenburg multisponsoring, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Boehringer/MSD Akademie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: IAF/ ASTRA ZENECA, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Cesar Gruppe	
Prof. Dr. med. Grohé, Christian	MSD, Boehringer, Astra Zeneca, Lilly, Roche, Abbvie, Takeda, Novartis	MSD, Boehringer, Takeda, Roche, Astra Zeneca, Novartis	Boehringer, MSD, Lilly, Roche, Astra Zeneca, Takeda, Abbvie, Novartis	Pneumologie, DMW	Novartis, Ipsen	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Thorakale Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thorakale Onkologie	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Dr. med. Gröschel, Andreas	keine	Boehringer Ingelheim, Roche, Astra Zeneca, BMS, Pfizer, Lilly, Riemser, MSD	Boehringer Ingelheim, Roche, Astra Zeneca, BMS, Pfizer, Lilly, Riemser, MSD	BMS	Uni Heidelberg, BMS	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft f. Pneumologie, ESMO, DKG/AIO/POA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Pneumologie, Persönliche Beziehung: Nein	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Prof. Dr. med. Guckenberg, Matthias	Nein	Nein	AstraZeneca	Nein	Varian, Viewray	Nein	Mitglied: DEGRO, ESMO, SASRO, SRO, SAMO, ESTRO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Oligometastasierung	keine
							Strahlentherapie des Lungen Ca	
							Image guided radiotherapy, Wissenschaftliche Tätigkeit: Oligometastasierung	
							Strahlentherapie des Lungen Ca, Prostata Ca	
Dr. med. Gütz, Sylvia	Nein	BMS, Roche Pharma, Takeda	Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, BMS, Chugai, Lilly Dtschl., MSD, Fa. Roche Pharma, Takeda	Takeda	Nein	Nein	Mitglied: 1. Sächsische Landesärztekammer	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
							2. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	
							3. Deutsche Krebsgesellschaft	
							4. Bund der Internisten	
							5. Mitteldeutsche Gesellschaft für Pneumologie	
							6. IASLC	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
							, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologie/Pneumologische Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologie/Pneumologische Onkologie	
Dr. med. Hackenberg, Ulrich	Nein	Nein	Schulungen für GKV und MDK	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGHO, ESMO, ASCO	keine
Dr. med. Hecker, Erich	Medtronic , Karl Storz, Johnson Johnson	Nein	Lehrtätigkeit Universität Duisburg-Essen, Lehrtätigkeit Universität Göttingen, Lehrtätigkeit Universität Heidelberg	Lehrbuch Thoraxchirurgie der DGT	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) Vorstand, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkarzinom, Staging beim Lungenkarzinom, Operationstechniken beim Lungenkarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkarzinom, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ausrichtung Facharztseminar Ausrichtung Thoraxsymposium Ausrichtung Refresherkurs Update Thoraxchirurgie Jahreskongress DGT , Persönliche Beziehung: KEINE	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Heigener, David	Keine	Kein	Keine	Keine	keine	Keine	Mitglied: DGPneum (Mitglied), DGPall (Mitglied) ESMO (Mitglied), IASLC (Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologische Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologische Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: Nein	keine
Prof. Dr. med. Dirk Hellwig	Sander-Stiftung; Bayerische Landesärztekammer	Nein	Siemens Healthineers; Bayer Vital GmbH	Thieme-Verlag	Sanofi, Astra Zeneca, Biogen, GE Healthcare, Pfizer, Roche	Nein	Bayerische Landesärztekammer: Vorsitzender des Gremiums Strahlenschutz-Fachkunden Nuklearmedizin, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.: Mandatsträger für andere Leitlinien, Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V.: Mandatsträger für interdisziplinäre Kooperationen, Bayerische Gesellschaft für Nuklearmedizin: Vorstand (Stellvertretender Vorsitzender), Referenz-Nuklearmediziner für die Deutsche Studiengruppe Hoch maligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) bzw. German Lymphoma Alliance (GLA e.V.), Schwerpunkt PET/CT, Dekan der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Prof. Dr. med. Hoffmann, Hans	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Wissenschaftliche Tätigkeit: IASLC	keine
Prof. Dr. med. Huber, Rudolf M.	Nein	Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Lilly, Roche, Takeda, Tesaro, Bayer, Beigene, Sanofi	Bayer	Nein	DZL, BMBF, AstraZeneca	Nein	Mitglied: AIO Vorstandsmitglied ERS chair lung cancer group IASLC early detection and screening committee Chest global governor, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologie Thorakale Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologie Thorakale Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Thorakale Onkologie, ja	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Junker, Klaus	AstraZeneca, BMS, MSD, Novartis	BMS	Berufsverband Deutscher Pathologen, Roche	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Mitglied: Berufsverband Deutscher Pathologen, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft, Mitglied: Bremer Krebsgesellschaft	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
							(Vorstandsmitglied), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Mitglied: Marburger Bund, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenpathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenpathologie	
Prof. Dr. med. Kauczor, Hans-Ulrich	Nein	Astra Zeneca	Boehringer Ingelheim, Merck Sharp Dohme, Philips	Nein	Siemens, Philips	Nein	Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft, AG Thorax, Lungenkrebscreening, Mitglied: European Society of Radiology: Lungnekrebsscreening, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxradiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Radiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Zertifikat Lungenkrebscreening der European Society of Thoracic Imaging	Osimertinib, Durvalumab (moderat), Stimmenthaltung
Dr. med. Kollmeier, Jens	Nein	Roche Pharma AG, Boehringer Ingelheim, Bristol Meyers Squibb, Merck Sharp Dohme, Takeda, Lilly Deutschland,	Roche Pharma AG, Merck Sharp Dohme	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Ethikkommission der Universität Witten/Herdecke, Wissenschaftliche Tätigkeit: Im geforderten Zeitraum 25 (Ko-)Autorenschaften bei Medline-gelisteten Publikationen Schwerpunkt der Arbeiten ist die Thoraxonkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxonkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Studien als PI für	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
		AstraZeneca, Amgen					Bristol Myers Squibb, AIO Studien GmbH, Lilly Deutschland, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp Dohme, Morphotek Inc., Amgen, Takeda, Novartis und Roche. Alle Gelder gingen an die Klinik, keine persönlichen direkten oder indirekten Honorare.	
Dr. Kraywinkel, Klaus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Krebspidemiologie, Krebsregistrierung	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
PD Dr. med. Krüger, Marcus	keine	keine	AstraZeneca , Roche	keine mit Bezug zum Thema der Leitlinie	keine mit Bezug zum Thema der Leitlinie	keine	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie Sektion Thoraxchirurgie der Mitteldeutschen Gesellschaft für Pneumologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenmetastasenchirurgie Thoraxtraumatologie Post-Thorakotomie-Syndrom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Chirurgie des Lungenkarzinoms Lungenmetastasenchirurgie Thoraxtraumatologie Chirurgie Mediastinal- und Brustwandtumore Roboterchirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	keine
Dr. med. Kugler, Christian	Lilly, Karl Storz SE	AstraZenca GmbH, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca	Lilly Oncology, Firma TEVA, Universitätsklinikum Rostock (gesponsorte Veranstaltung),	Springer-Verlag Springer-Medizin	BMBF/DFG, BMBF/DFG	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) Mitglied im Vorstand in verschiedenen Funktionen, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) Mitglied der Zertifizierungskommission (Thoraxchirurgische Kompetenzzentren nach DGT),	Osimertinib, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab, Ramucirumab (moderat),

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
		GmbH, Astra-Zeneca GmbH	Waldburg-Zeil Kliniken				<p>akutell: Leitung der Kommission, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Mitglied im Vorstand, Mitglied: Berufsverband Deutscher Chirurgen (BDC), Mitglied im Vorstand, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft onkologische Thoraxchirurgie (AOT), Sektion B der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG),</p> <p>Gründungsmitglied, zeitweise Vorsitzender, Mitglied: Norddeutsche Bronchialkarzinom Arbeitsgruppe (NBA), Vorstandsmitglied, Gründungsmitglied, Mitglied: Europäische Gesellschaft für Thoraxchirurgie (ESTS), Nationaler Delegierter, Mitglied: Norddeutsche Gesellschaft für Pneumologie, Mitglied: Vereinigung Norddeutscher Chirurgen (NDCH e.V.), Mitglied: Gesellschaft für Pneumologische Fortbildung e.V., Mitglied: Selbsthilfe Lungenkrebs Hamburg, Mitglied: Indivumed GmbH</p> <p>Kooperationspartner, Wissenschaftliche Tätigkeit: Heart Transplantation, Wissenschaftliche Tätigkeit: NSCLC: Chirurgische Strategien, Entwicklung chirurgischer Techniken</p> <p>Mediastinaltumore</p>	Stimmhaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
			Arbeitsgemeinschaft, Sommertagung, Landeskrankenhaus Bozen (gesponsorte Veranstaltung), AstraZeneca GmbH, AstraZeneca GmbH, AstraZeneca GmbH				Lungenmetastasen Emphyseminterventionen Chirurgie bei Mesotheliom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Colorektale Tumore, Wissenschaftliche Tätigkeit: Molekularbiologie bei NSCLC, Wissenschaftliche Tätigkeit: Septische Erkrankungen des Thorax, Wissenschaftliche Tätigkeit: Chirurgie des Lungenkarzinoms, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Norddeutsche Bronchialkarzinom Arbeitsgruppe (NBA)	
Liersch, Stephan	Astra Zeneca	Bristol Myers Squibb	Boehringer Ingelheim, Boehringer Ingelheim, MSD, Boehringer Ingelheim	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ADKA (Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker) Mitglied, Mitglied: Detsche pharmazeutische Gesellschaft Mitglied, Persönliche Beziehung: Roche Arbeitgeber der Ehefrau	Osimertinib, Durvalumab, Ipilimumab, (moderat), Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Prof. Dr. med. Link, Hartmut	ACCORD HEALTHCARE LIMITED , Euro-pharma , Hexal	Accord Deutschland , Johnson Johnson , Mundipharma , Pharmacosmos, Servier Deutschland GmbH , Shire Deutschland GmbH, Takeda Group , SIGAL SMS GmbH, Strategen Limited , Takeda	Chugai Pharma Marketing Ltd. , Hogg Robinson Germany GmbH Co. KG , Mundipharma, Teva , Vifor , Vision Plus Mailand	Nein	AMGEN GmbH , MMF GmbH , Pharmacosmos, Teva Xcend , Onkodin GmbH, Geschäftsführer	Nein	Mitglied: Ethikkommission Landesärztekammer Rheinlan-Pfalz	Brigatinib (moderat) Stimmenthaltung
Maertins, Katja	Nein	Nein	Nein, Nein, Nein, Nein	Nein	Nein, Nein	Nein	Nein	keine
PD Dr. med. Mücke, Ralph	Nein	Nein	biosyn Arzneimittel GmbH, Roche Pharma AG	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, AG "Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen", Wissenschaftliche Tätigkeit: Mücke R, Micke O, Schomburg L, Büntzel J, Kisters K,	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
							<p>Adamietz IA; AKTE. Selenium in Radiation Oncology-15 Years of Experiences in Germany. Nutrients. 2018 Apr 13;10(4).</p> <p>Mücke R, Waldschock K, Schomburg L, Micke O, Büntzel J, Kisters K, Adamietz IA, Hübner J. Whole Blood Selenium Levels and Selenium Supplementation in Patients Treated in a Family Doctor Practice in Golßen (State of Brandenburg, Germany) - a Laboratory Study. Integr Cancer Ther. 2018; 1534735418807971. doi: 10.1177/1534735418807971.</p>	
							<p>Micke O, Ugrak E, Bartmann S, Adamietz IA, Schäfer U, Bücken R, Kisters K, Seegenschmiedt MH, Fakhrian K, Mücke R. Radiotherapy for calcaneodynia, achillodynia, painful gonarthrosis, bursitis trochanterica, and painful shoulder syndrome - Early and late results of a prospective clinical quality assessment. Radiation Oncology. 2018; 13:71.</p>	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
							<p>Büntzel J, Micke O, Kisters K, Büntzel J, Mücke R. Malnutrition and Survival - Bioimpedance Data in Head Neck Cancer Patients. In vivo. 2019; 33: 979-982.</p> <p>Piroth MD, Mücke R, Micke O. Antioxidants and selenium should not be lumped together into one category-evaluation of supplementation during chemotherapy or radiotherapy for breast cancer. Strahlenther Onkol. 2019;195: 857-860.</p> <p>Juniku N, Micke O, Seegenschmiedt MH, Mücke R. Radiotherapy for painful benign skeletal disorders-results of a retrospective clinical quality assessment. Strahlenther Onkol. 2019; 195: 1068-1073., Wissenschaftliche Tätigkeit: Mikronährstoffe in der Onkologie</p> <p>Strahlentherapie muskulo-skelettaler Erkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DKG AG "Prävention und integrative Onkologie"</p>	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Dr. med. Nehls, Wiebke	Nein	Nein	Wannsee Akademie	Fachzeitschriften	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (Vorstandsmitglied) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Palliativmedizin	keine
Prof. Dr. med. Nestle, Ursula	Bundesministerium für Umwelt, Astra Zeneca	Nein	European Organisation for Therapeutic Radiation Oncology (ESTRO)	Thieme Verlag	Deutsche Krebshilfe	keine	Mitglied: DEGRO, Mitglied: ESTRO , Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapie und Imaging beim NSCLC Stereotaktische Strahlentherapie Molekulare Bildgebung in der Onkologie Strahlentherapie metastasierter Tumore, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gesamte Strahlentherapie, Lungenkrebs, Mamma-Ca., Prostata-Ca., metastasierte Tumoren, Palliative Behandlung , Wissenschaftliche Tätigkeit: Nuklearmedizin, onkologische Bildgebung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Osimertinib, Durvalumab (moderat) Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Dr. med. Nothacker, Monika	IQWiG,	Nein	Berliner Urologische Gesellschaft, DAG Selbsthilfe, Berlin School of Public Health, ÄK Niedersachsen	nein	Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)	nein	Mitglied: - Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (Sprecherin Fachbereich Leitlinien bis 2018) - Deutsche Krebsgesellschaft (einfaches Mitglied bis 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien. Priorisierung von Leitlinienempfehlungen (Gemeinsam Klug Entscheiden), Qualitätsindikatoren, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitlinien-seminare für Leitlinienentwickler/-berater im Rahmen des Curriculums für Leitlinienberater der AWMF, Persönliche Beziehung: nein	keine
Prof. Dr. med. Passlick, Bernhard	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGT, DGP, DGCH, ESTS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkrebs, Lungenmetastasen, Mesotheliom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkrebs, Lungenmetastasen, Mesotheliom, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Universitätsklinik Freiburg, Lokale und überregionale Fortbildungen, Persönliche Beziehung: nein	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Prof. Dr. med. Pfannschmidt, Joachim	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Leitlinienbeauftragter der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie , Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung: Lungenemphysem, Lungenkarzinom, Lungenmetastasen Chirurgie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxchirurgie	keine
Prof. Dr. med. Reck, Martin	Amgen, Abbvie, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Merck, MSD, , Mirati, Novartis, Pfizer, Roche, Samsung, Sanofi	Amgen, Abbvie, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Samsung, Mirati, Sanofi	Amgen, Abbvie, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Samsung, Mirati, Sanofi	Nein	BMS	Nein	Nein	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
PD Dr. med. Reinmuth, Niels	Astra Zeneca, BMS, MSD, Böhringer, Amgen	Astra Zeneca, BMS, MSD, Böhringer, Amgen	Astra Zeneca, Roche, BMS, Takeda, MSD, Böhringer, Amgen, Daichi	keine	keine	keine	Mitglied: ASCO, ESMO, IASLC, DGP, DGHO, AIO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thorakale Onkologie	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. Oliver Rick	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Rösler, Marie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Sprecherin der ASO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Soziale Arbeit in der Onkologie	keine
Prof. Dr. med. Rube, Christian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, DGP, DKG, ASTRO, ESTRO, , Wissenschaftliche Tätigkeit: Bronchialkarzinom, päd. Radiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Bronchialkarzinom, päd. Radiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Lehrstuhl Radioonkologie, Persönliche Beziehung: Ø	keine
Prof. Dr. med. Rückert, Jens-C.	Proctor Intuitive	Covidien-Medtronic Einsteinsystem + DMG	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxchirurgie, minimalinvasive Chirurgie, Roboterchirurgie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxchirurgie, minimalinvasive Chirurgie, Roboterchirurgie	keine
PD Dr. med. Scheubel, Robert	AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGT, Beisitzer im Vorstand, Wissenschaftliche Tätigkeit: Chirurgische Therapie Bronchialkarzinom	Osimertinib, Durvalumab (moderat), Stimmhaltung
Prof. Dr. Schlattmann, Peter	Nein	Nein	Nein	Nein	DISCHARGE Trial, SEP-FROK, MundZarr, CLEARANCE	Nein	Mitglied: Mitglied im Beirat der deutschen Region der internationalen biometrischen Gesellschaft, Mitglied: Mit-	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
							glied im Präsidium der GMDS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Statistisch methodische Forschung	
Christian Schmitt-Plank	Novartis, Roche	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Bundesverband Selbsthilfe Lungenkrebs e.V.	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Schumann, Christian	Nein	Astra Zeneca, BMS	Astra Zeneca, Astra Zeneca, BMS, BMS, Roche	Astra, BMS	Astra Zeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Roche, Takeda	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Leitung Sektion Pneumologische Onkologie und Mitglied des wissenschaftlichen Programmkomitee	Osimertinib, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab, (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Schütte, Wolfgang	siehe advisory board	AstraZeneca, Roche, MSD, Boehringer Ingelheim, BMS	AstraZeneca, Roche, MSD, Boehringer Ingelheim, BMS	Nein	Lilly, Abbvie, Merck, Boehringer Ingelheim, Roche, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Ose Pharma, BMS, Novartis	Nein	Mitglied: ASCO, ESMO, IASLC, DGP, DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkarzinom, COPD, Asthma, Sarkoidose	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Dr. med. Sebastian, Martin	Janssen, Amgen	Lilly, BMS, MSD, Pfizer, Takeda, Roche, Boehringer-Ingelheim, Abbvie, Celgene, Novartis	Astra-zeneca, Boehringer, Celgene, Novartis, Abbvie, Roche, Takeda, Lilly, Pfizer	Nein	Astra-Zeneca	Nein	Nein	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Dr. med. Serke, Monika	Nein	BMS, Boehringer, Roche	AstraZeneca	Nein	BMS, Roche, MSD, Boehringer, Abvie	Nein	Mitglied: DGP, AIO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thorakale Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thorakale Onkologie	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Stoelben, Erich	Gutachterkommission der LÄK NR	Astra Zeneca	Nein	Nein	Zahlreiche CRO: Phase III Studien im Auftrag der Industrie	Nein	Mitglied: Vizepräsident der Deutschen G. für Thoraxchirurgie, Mitglied: Präsident der Deutschen G. für Thoraxchirurgie, Mitglied: Pastpräsident der DG Thoraxchirurgie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologische Thoraxchirurgie: multimodale Konzepte Minimal invasive Chirurgie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologische Thoraxchirurgie: multimodale Konzepte	Osimertinib, Durvalumab (moderat), Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
							Minimal invasive Chirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Op Kurs Thoraxchirurgie 2016 -2019 jährlich, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildung Lungenkrebszentrum 2016 - 2019 jährlich, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leiter der Akademie der DG Thoraxchirurgie	
Prof. Dr. med. Stuschke, Martin	AOK Rheinland/Hamburg	AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, AstraZeneca	AOK Rheinland/Hamburg, Medupdate GmbH	Nein	AstraZeneca	nein	Mitglied: Ärztekammer Nordrhein, DEGRO, ASTRO, ESTRO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapie, Radioonkologie, Lungentumorthherapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Multimodale Therapie, Strahlentherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Strahlenschutzkurse, Haus der Technik Essen	Osimertinib, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab, (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Tannapfel, Andrea	fachpath. Stellungnahmen für Sozialgerichte u. Berufsgenossenschaften	nein	Falk, Merck, Amgen, Pfizer, MedUpdate	nein	Roche, Pfizer, Amgen	nein	Mitglied: DGVS, DGAV, DGE-BV, DGP, Wissenschaftliche Tätigkeit: Tumorphathologie, Umweltpathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	keine
Prof. Dr. med. Thomas, Michael	Nein	Novartis, MSD, BMS, Astrazeneca, Roche, Pfizer,	Pfizer, BMS, Roche, Astrazeneca, MSD, Takeda, Ab-	Nein	BMS, Astrazeneca, Roche, Takeda	Nein	Nein	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
		Takeda, AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen Oncology, Chugai Pharma, Lilly, Merck	bVie, Boehringer Ingelheim, Celgene, Chugai Pharma, Lilly, Novartis					
Dr. med. Tufman, Amanda	Amgen/Carenity	Lilly, Boehringer Ingelheim, Roche, Takeda, MSD, Tesaro	AstraZeneca, BMS	Nein	AstraZeneca, AstraZeneca	Nein	Mitglied: AIO Leitgruppe Thorakale Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: NSCLC, SCLC, Molekulare Subgruppen, RTCT, Multimodale Therapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologie, thorakale Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitung Lungentumorzentrum München, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Weiterbildungsberechtigung BLÄK für Pneumologie/Innere Medizin	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
PD Dr. nat. Unverzagt, Susanne	Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg Universität Mainz, Deutsche	Nein	Universität Leipzig, AWMF	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für evidenzbasierte Medizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Systematische Übersichten zu verschiedenen Fachbereichen der Allgemeinmedizin, Kardiologie und Onkologie	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie¹, (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
	Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie, MHH Hannover, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, Deutsche							
	Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie e.V, Universität Dresden, Institut für Arbeits- und Sozialmedizin							

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Prof. Dr. med. Vordermark, Dirk	Nein	Fa. Boehringer , Fa. Bristol Myers Squibb , Fa. Chugai , Fa. Merck, Fa. Roche	Fa. Roche, Fa. Astra Zeneca, Fa. Merck, Fa. Lilly, Fa. Ferring, Fa. Takeda	Nein	Fa. Merck, Fa. Pfizer, Fa. Astra Zeneca	Nein	Mitglied: Aktuelle Funktionen Mandatsträger der DEGRO/ARO in Leitliniengruppen (DKG / AWMF): - Malignes Melanom (S3) - Zervixkarzinom (S3) - Endometriumkarzinom (S3) - Psychoonkologie (S3) - Dermatoonkologie (mehrere S2 / S3) - Schilddrüsenkarzinom (S2) - Uterussarkom (S2) Vorstandsmitglied der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft (POA) der Deutschen Krebsgesellschaft Vertreter der DEGRO/ARO in Zertifizierungskommissionen für Organzentren der Deutschen Krebsgesellschaft (Gyn. Krebszentren, Hauttumorzentren, Lungenkrebszentren) Vertreter der DEGRO als externer Sachverständiger beim Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA)	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
							<p>Mitglied der Studienkommission „Hodgkin-Lymphom“ der GPOH (Leiter der Referenzstrahlentherapie)</p> <p>Vorsitzender der Fach- und Prüfungskommission Strahlentherapie der Landesärztekammer Sachsen-Anhalt</p> <p>Vorsitzender der Ärztlichen Stelle nach §83 Strahlenschutzverordnung (Strahlentherapie) der Ärztekammer Sachsen-Anhalt</p> <p>Stellv. Vorsitzender des Beirats der Sachsen-Anhaltischen Krebsgesellschaft</p>	
							<p>Mitglied des Aufsichtsrats des Universitätsklinikums Regensburg</p> <p>Aktuelle Mitgliedschaften in Fachgesellschaften:</p> <p>Fellow der European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)</p>	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
							Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten (BVDST) Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO) der DKG Organkommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologie (AGO) der DKG Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA) der DKG Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft (POA) der DKG Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO) der GPOH , Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Strahlentherapie und experimentelle Strahlenbiologie sämtlicher maligner Tumore incl. Bronchialkarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapie maligner Tumore incl. Bronchialkarzinom	
	Nein		Lilly, Cancerodigest , MSD	Nein	Nein	Nein		

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
Prof. Dr. med. Waller, Cornelius		Roche, Mylan, Alvotech, Merck, Chugai, Takeda, Pfizer, AstraZeneca, LEO Pharma, Boehringer Ingelheim, BMS					Mitglied: AIO; Mitglied der Leitgruppe Lungenkarzinom bis 2019, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxtumore, Urogenitale Tumore, Biosimilars, CML, MPN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie, Hämatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Themen aus der gesamten Onkologie und Hämatologie	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Wenzel, Gregor	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Prof. Dr. med. Wittekind, Christian	Nein	Nein	für ADT	keine für Lungenkrebs	Nein	Nein	Mitglied: kooperatives Mitglied des Vorstandes des Bundesverbands der Pathologen stellv. Sprecher der ATO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastroenterologie	keine
Prof. Dr. med. Wolf, Jürgen	Amgen, AstraZeneca, Bayer, Blueprint, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Ignyta, Janssen, Lilly, Loxo, MSD,	Amgen, AstraZeneca, Bayer, Blueprint, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Daiichi	Amgen, AstraZeneca, Bayer, Blueprint, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Ignyta, Janssen, Lilly,	Amgen, AstraZeneca, Bayer, Blueprint, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo,	BMS, Janssen, Novartis,	n/a	Mitglied: American Society for Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), International Association for the study of Lung Cancer (IASLC), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Deutsche Krebsgesellschaft Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkolo-	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , (Einstufung bzgl. der Relevanz,); Konsequenz
	Novartis, Pfizer, Seattle Genetics, Takeda	Sankyo, Ignyta, Janssen, Lilly, Loxo, MSD, Novartis, Pfizer, Seattle Genetics, Takeda	Loxo, MSD, Novartis, Pfizer, Seattle Genetics, Takeda	Ignyta, Janssen, Lilly, Loxo, MSD, Novartis, Pfizer, Seattle Genetics, Takeda			<p>gie (DKG/AIO), Wissenschaftliche Tätigkeit: Personalisierte Therapie und Immuntherapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms, frühe klinische proof-of-concept-Studien, Real World Data, Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgung hämatologischer und onkologischer Patienten, Lungenkrebs-Spezialsprechstunde, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Präsident European Lung Cancer Congress (ELCC) 2019,</p> <p>Chair Cologne Conference on Lung Cancer 2018 + 2019), Persönliche Beziehung: n/a</p>	
	Pfizer							
Prof. Dr. med. Wolf, Martin	Nein	BMS, AstraZeneca, Roche, MSD	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGHO, AIO, ASCO, ESMO, IASLC, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkarzinom NSCLC und SCLC, Wissenschaftliche Tätigkeit: allgemeine Hämatologie/Onkologie	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Wormanns, Dag	Roche	Boehringer Ingelheim	GE Healthcare, Bracco, Roche, AstraZeneca, Beckelmann	Thieme Verlag	Parexel, Median Technologies		<p>Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft</p> <p>Mandatsträger S3-Leitlinie Lungenkarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Früherkennung des Lungenkarzinoms, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxonkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Diffuse Lungenparenchymerkrankungen</p>	Atezolizumab, Bevacizumab, Erlotinib, Afatinib, Nintedanib (moderat), Stimmenthaltung

11.5. Recherche nach bestehenden Qualitätsindikatoren zum Lungenkarzinom für die Version 2

11.5.1. Rechercheauftrag

Die Recherche wurde vom Bereich Infoplattform (Steffi Derenz und Jessica Lobitz) zwischen dem 14.12.2021 und 07.01.2022 durchgeführt.

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

Population:

Erwachsene Patienten mit Lungenkarzinom in allen Versorgungssettings (ambulant/stationär).

Lung Neoplasms OR lung* OR pulmon* OR bronch* OR respirat*

AND (cancer* OR carcinom* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malign* OR carcinoid* OR sarcom* OR adenocarcinom*)

Intervention:

Qualitätsindikator; Qualitätsindikatoren

Quality Indicators, Health Care

"quality indicator" OR "quality indicators" OR "performance indicator" OR "performance indicators" OR "quality measure" OR "quality measures" OR "indicator of quality" OR "indicators of quality" OR "performance measure" OR "performance measures"

Updaterecherche: letzte Suche 31.08.2016

Bei der Suche erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums (01.06.2016 bis 14.12.2021).

Sprachrestriktionen: englisch, deutsch

Weitere Einschränkungen bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgten nicht.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced>
Cochrane: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>
- Webseiten nationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Internetrecherche via www.google.de

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle. Sie wurden entsprechend modifiziert und unter Punkt 2: Recherchestrategien dargelegt.

11.5.2. Recherchestrategien

11.5.2.1. Bibliographische Datenbanken

11.5.2.1.1. PubMed

Recherche erfolgte am: 14.12.2021

Suche	Suchbegriffe	Treffer
#1	"lung neoplasms"[MeSH Terms]	251.962
#2	(lung*[tiab] OR pulmon*[tiab] OR bronch*[tiab] OR respirat*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR carcinom*[tiab] OR carcinoid*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR sarcom*[tiab] OR adenocarcinom*[tiab])	407.461
#3	#1 OR #2	461.678
#4	"quality indicators, health care"[MeSH Terms]	23.686
#5	"quality indicator"[tiab] OR "quality indicators"[tiab] OR "performance indicator"[tiab] OR "performance indicators"[tiab] OR "quality measure"[tiab] OR "quality measures"[tiab] OR "indicator of quality"[tiab] OR "indicators of quality"[tiab] OR "performance measure"[tiab] OR "performance measures"[tiab]	29.467
#6	#4 OR #5	47.524
#7	#3 AND #6	483
#8	#7 Filters: English, German, from 2016/6/1 - 2021/12/14	247
#9	#8 NOT "The Cochrane database of systematic reviews" [Journal]	246

11.5.2.1.2. Cochrane

Recherche erfolgte am: 14.12.2021

Suche	Suchbegriffe	Treffer
#1	MeSH descriptor: [lung neoplasms] explode all trees	8282
#2	(lung* OR pulmon* OR bronch* OR respirat*):ti,ab,kw AND (cancer* OR carcinom* OR carcinoid* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malign* OR adenocarcinom*):ti,ab,kw	35913
#3	#1 OR #2	35937
#4	MeSH descriptor: [Quality Indicators, Health Care] explode all trees	614
#5	("quality indicator" OR "quality indicators" OR "performance indicator" OR "performance indicators" OR "quality measure" OR "quality measures" OR "indicator of quality" OR "indicators of quality" OR "performance measure" OR "performance measures"):ti,ab,kw	4180
#6	#4 OR #5	4557

Suche	Suchbegriffe	Treffer
#7	#3 AND #6	61
#8	#7 with Cochrane Library publication date from Jul 2017 to Mar 2021, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials, Clinical Answers and Special collections NOT Editorial, special Collections	47
	Cochrane Reviews: 1 / Trials: 46 Trials (46) NOT Studienregister (6 ICTRP/9 CZ.gov) [Embase (23), PubMed (20) - 13 in beiden] Gesamt: 1 Reviews + 31 Trials	32

Anzahl der Treffer in Cochrane nach Dublikatecheck mit PubMed: 19

Anzahl der Treffer insgesamt (PubMed und Cochrane): 265

11.5.2.2. Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Recherche erfolgte am: 20.12.201

Institution	Quelle	Treffer
IQTiG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen)	https://iqtig.org https://iqtig.org/qs-instrumente/qualitaetsindikatoren	0

11.5.2.3. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Recherche erfolgte am: 20.12.2021

Institution	Quelle	Treffer
CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services)	https://cmit.cms.gov/CMIT_public/ListMeasures	0
ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative	QOPI (Quality Oncology Practice Initiative) http://qopi.asco.org/index.html https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/quality-oncology-practice-initiative/qopi-related-measures https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/qopi-reporting-registry	0
ISD (Scotland Health Indicators)	http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer	17

Institution	Quelle	Treffer
	http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Quality-Indicators/Cancer-QPI	
NHS (National Health Services)	Indicators for Quality Improvement https://digital.nhs.uk/ https://digital.nhs.uk/data-and-information https://www.nice.org.uk/standards-and-indicators/index/All/Cancer	2
NQF (National Quality Forum)	Performance Measures http://www.qualityforum.org/QPS http://www.qualityforum.org/Home.aspx	2
KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre)	https://kce.fgov.be https://kce.fgov.be/en/all-reports	0

11.5.2.4. Suchmaschine

Suchmaschine: www.google.de (die ersten 50 Treffer)

Suchbegriffe deutsch: qualitätsindikator AND (lungenkrebs OR lungenkarzinom) Update: 01.06.2016 – 20.12.2021

0 Treffer

Suchbegriffe englisch: "quality indicator" AND ((lung AND (cancer OR neoplasm OR tumor OR tumour)) Update: 01.06.2016 – 20.12.2021

0 Treffer

Recherchedatum: 20.12.2021

Anzahl der Treffer nach Screening: 0

11.5.3. Rechercheergebnisse

Ausschlussgründe:

A1: **kein oder kein themenspezifischer QI** (kein QI oder QI anderer Entität oder unspezifischer QI)

A2: **Publikationsart** (z.B.: Letter, Editorial, nur Abstract)

A3: **Doppelpublikation**

A4: **Volltext nicht verfügbar**

11.5.3.1. Bibliographische Datenbanken

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung: 23

Treffer nach Volltextsichtung: 16 Publikationen mit insgesamt 186 Qualitätsindikatoren [3-18]

Andreano et al., 2021

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p><i>01 First contact to first therapy ≤60 days</i></p> <p>Numerator: With an interval between first contact and first therapy ≤60 days</p> <p>Denominator: All patients with any recorded treatment and a contact ≤180 days</p>	ja	nein
<p><i>02 From PET to surgery ≤45 days</i></p> <p>Numerator: With an interval between PET and surgery ≤45 days</p> <p>Denominator: All patients receiving lung surgery and having a PET within 3 months before</p>	ja	nein
<p><i>03 Multidisciplinary evaluation</i></p> <p>Numerator: With multidisciplinary evaluation within 30 days before first treatment</p> <p>Denominator: All patients with any recorded treatment</p>	ja	ja vgl. Empfehlung 17.1 (EK) vgl. Kennzahl 2a vgl. bestehender Q15
<p><i>04 From thorax CT to surgery ≤45 days</i></p> <p>Numerator: With an interval between thorax CT and surgery ≤45 days</p> <p>Denominator: All patients receiving lung surgery and having a thorax CT within 3 months before</p>	ja	nein
<p><i>D1 Thorax CT at diagnosis</i></p> <p>Numerator: Thorax CT within 2 months from diagnosis</p> <p>Denominator: All patients</p>	ja	ja vgl. Empfehlung 6.5 (EG A, LoE 2a)
<p><i>D2 Thorax CT before biopsy</i></p> <p>Numerator: With a thorax CT in the 30 days preceding bronchoscopy or other biopsy procedure</p> <p>Denominator: All patients receiving a biopsy within 3 months before and one month after diagnosis</p>	ja	ja vgl. Empfehlung 6.14 (EK)
<p><i>D3 Treatment with curative intent preceded by PET</i></p> <p>Numerator: With a PET record in the 3 months preceding surgery or chemoradiation</p>	ja	ja vgl. Empfehlung 6.6 (EG A, LoE 2a)

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Denominator: NSCLC patients in stage I-III receiving either surgery or concomitant/ sequential chemo-radiation</p>		bezieht sich auf alle Patienten mit Therapieoption im klinischen Stadium IB-IIIb und im oligometastasierten Stadium IV
<p><i>D4 Cyto-histologic confirmation</i></p> <p>Numerator: With cyto-histologic confirmation in the cancer register</p> <p>Denominator: All patients</p>	ja	
<p><i>D5 NSCLC Stage III patients assessed for metastasis before curative intent treatment</i></p> <p>Numerator: With a head CT/MR and PET/bone scan in the month preceding first therapy</p> <p>Denominator: NSCLC in stage III and receiving concomitant/sequential chemo-radiation</p>	ja	<p>ja</p> <p>vgl. Empfehlung 6.5 (EG A, LoE 2a) (bei vermutet/nachgewiesenem Lungenkarzinom u. Therapieoption sollen durchgeführt werden: CT Thorax u. Abdomen, cMRT)</p> <p>und Empfehlung 6.6 (EG A, LoE 2a) (Bei vermutet/nachgewiesenem NSCLC IB-IIIb (d.h nicht IIIc) u. OMD Stadium IV soll PET/CT erfolgen)</p>
<p><i>D6 SCLC patients fully staged</i></p> <p>Numerator: With a thorax CT and abdominal CT/ sonography and head CT/MR and PET /bone scan in the 3 months before diagnosis</p> <p>Denominator: All SCLC patients</p>	ja	<p>nein</p> <p>vgl. Empfehlung 6.5 (EG B) keine PET bzw. Skelettszinti bei bereits gesichertem M1 (z.B. Hirnfiliae in MRT)</p>
<p><i>S1 Survival after first surgery</i></p> <p>Numerator: Not deceased within 30 days from first surgery</p> <p>Denominator: All patients receiving lung surgery</p>	ja	<p>nein</p> <p>vgl. Kennzahl 12</p>
<p><i>S2 Patients with a thorax CT ≤30 days before surgery</i></p> <p>Numerator: thorax CT in the 30 days before first surgery</p> <p>Denominator: All patients receiving lung surgery</p>	ja	nein
<p><i>S3 Functional evaluation before surgery</i></p> <p>Numerator: Lung functionality evaluation in the month before first surgery</p> <p>Denominator: All patients receiving lung surgery in stage I-IIIa</p>	ja	nein

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p><i>S4 Stage I-IIIa NSCLC patients undergoing curative intent surgery</i></p> <p>Numerator: Receiving surgery with presumed curative intent</p> <p>Denominator: NSCLC patients in stage I-IIIa</p>	ja	<p>nein</p> <p>vgl. Empfehlungen 8.16, 8.17 (Stadium I/II)</p> <p>8.47 Option nach neoadjuvanter Therapie (IIIA3)</p> <p>8.52 "kann" OP erfolgen (IIIA4)</p>
<p><i>S5 Stage I-IIa NSCLC patients undergoing lobectomy</i></p> <p>Numerator: Receiving lobectomy as first surgery</p> <p>Denominator: NSCLC patients in stage I-IIa and receiving lung surgery</p>	ja	<p>ja</p> <p>vgl. Empfehlung 8.15 (EG A, LoE 1b)</p>
<p><i>S6 No second surgery within 30 days</i></p> <p>Numerator: Not undergoing a second lung intervention within 30 days</p> <p>Denominator: All patients receiving lung surgery</p>	ja	<p>nein</p> <p>vgl. alte Kennzahl "Revisionsoperation"</p>
<p><i>S7 Hospital stay ≤14 days for first surgery</i></p> <p>Numerator: With an hospital stay ≤14 days and with no hospital access in the 30 days after discharge</p> <p>Denominator: All patients undergoing segmentectomy, lobectomy or pneumonectomy as their first lung surgery</p>	ja	nein
<p><i>M1 Stage II-III NSCLC patients receiving chemo-radiation</i></p> <p>Numerator: Receiving concomitant or sequential chemo-radiation</p> <p>Denominator: NSCLC patients in stage II-III that did not receive surgery</p>	ja	<p>nein</p> <p>(stereotaktische Bestrahlung im Stadium IIa ohne Chemotherapie)??</p>
<p><i>M2 SCLC patients undergoing medical oncologic therapy or radiotherapy</i></p> <p>Numerator: Receiving medical oncologic treatment and/or radiotherapy</p> <p>Denominator: SCLC patients not in stage IV</p>	ja	<p>nein</p> <p>vgl. Empfehlung 9.3 (EG A LoE 1b)</p> <p><u>Kombination</u> einer lokalen Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) mit einer systemischen Chemotherapie</p>
<p><i>M3 Palliative care before death</i></p> <p>Numerator: Home-care, hospice or hospital admission for palliative care in the 3 months before death</p> <p>Denominator: All patients deceased at 31/12/2016</p>	ja	nein

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>M4 Pain management before death</i> Numerator: With an opioid prescription in the 3 months before death Denominator: All patients deceased at 31/12/2016	ja	nein
<i>F1 Follow-up in year 2, 3, and 4 for surviving patients</i> Numerator: With at least one follow-up visit or hospital admission in the year (excluding urgent admission and admission for medical oncologic treatment, radiotherapy, or lung surgery) Denominator: Patients alive after 2, 3, and 4 years	ja	nein vgl. Ergebnismatrix

Beck et al.,

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Volume of new patients registered per location</i>	ja	nein vgl. Primärfallzahl
<i>Volume of patients undergoing radical radiation treatment for NSCLC per location</i>	ja	nein vgl. Expertise Strahlentherapie (Kennzahl 16)
<i>Volume of anatomical parenchymal resections* for malignant or benign pathology per hospital location</i>	ja	nein vgl. Kennzahlen 9a/9b
<i>Percentage of patients discussed in a MDT meeting prior to the start of treatment</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 17.1 (EK) vgl. Kennzahl 2a vgl. bestehender Q15
<i>Percentage of patients clinical stage III NSCLC and intentional curative treatment in whom cerebral imaging was performed</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 6.5 (EG A, LoE 2a)
<i>Percentage of patients with stage IV adenocarcinoma, not eligible for curative treatment, with molecular diagnostics</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 6.58 (EK) vgl. Kennzahl 20 vgl. bestehender Q11
<i>Percentage of patients—with radiation treatment with radical intent—</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 17.1 (EK)

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>discussed in a MDT meeting prior to the start of treatment</i>		vgl. Kennzahl 2a vgl. bestehender Q15
<i>Percentage of patients—with SBRT with radical intent—with a waiting time (between day of referral and first day of radiation) of ≤ 21 days</i>	ja	nein
<i>Percentage of stage III NSCLC patients—with radiation treatment with radical intent—undergoing concurrent chemo-radiotherapy</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 8.53 (EK) vgl. Kennzahl 19 vgl. bestehender Q17
<i>Percentage of patients having surgery for a NSCLC discussed in a post-operative MDT meeting</i>	ja	nein vgl. Kennzahl 3
<i>Percentage of patients having surgery for a NSCLC in which the clinical TNM stage is known during the preoperative MDT meeting</i>	ja	nein vgl. Empfehlung 8.33 (ST)
<i>Percentage of patients having surgery for a NSCLC in which the pathological TNM stage is known during the preoperative MDT meeting</i>	ja	nein (p(?) TNM-Klassifikation präoperativ?)
<i>Percentage of patients having surgery for a NSCLC with a waiting time (between the last MDT meeting and day of surgery) of ≤ 21 days</i>	ja	nein
<i>Percentage of patients undergoing a combined chemoradiotherapy treatment that died within 90 days from the last radiation</i>	ja	nein
<i>Percentage of patients with a grade IV or V toxicity within 90 days from the last radiation treatment with curative intent</i>	ja	nein
<i>Percentage of patients died within 30 days after resection for primary lung carcinoma or during primary admission</i>	ja	nein vgl. Kennzahl 12
<i>Percentage of patients with a complicated course after resection for primary lung carcinoma</i>	ja	nein vgl. alte Kennzahl "Revisionsoperation"
<i>Percentage of patients with an irradiated resection (R1 or R2) after resection for primary NSCLC</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 8.14 (Stadium I/II), vgl. Kennzahlen 14/15

Cramer et al., 2021

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Overall survival after diagnosis</i>	ja	nein vgl. Ergebnismatrix follow-up
<i>Overall mortality 1 and 2 years after diagnosis</i>	ja	nein vgl. Ergebnismatrix follow-up
<i>Treatment result after resection: resection margins</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 8.14 (Stadium I/II) vgl. Kennzahlen 14/15
<i>Treatment result after resection: rethoracotomy</i>	ja	nein vgl. alte Kennzahl "Revisionsoperation"
<i>Complications after resection</i>	ja	nein
<i>Side effects after radiotherapy or chemotherapy</i>	ja	nein vgl. Kennzahl 25 (CTCAE Grad V unter Systemtherapie)
<i>QoL/PROMs (t=0, 3, 6 and 12 months)</i>	ja	nein

Guirado et al., 2021

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Efficiency of the LC-MDT</i> Numerator: Number of patients with LC included in more than one session of the LC-MDT Denominator: Number of patients with LC included in the LC-MDT × 100	ja	nein
<i>Multidisciplinary evaluation of patients with a new diagnosis</i> Numerator: Number of patients with a new diagnosis of LC evaluated in the LCMDT Denominator: Number of patients with a new diagnosis of LC × 100	ja	ja vgl. Empfehlung 17.1 (EK) vgl. Kennzahl 2a vgl. bestehender Q15
<i>Multidisciplinary evaluation of patients with recurrence</i>	ja	nein vgl. Kennzahl 2b

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Numerator: Number of patients with recurrence evaluated in the LC-MDT</p> <p>Denominator: Number of patients with recurrence × 100</p>		
<p><i>Multidisciplinary evaluation of patients after radical surgery</i></p> <p>Numerator: Number of patients after radical surgery evaluated in a tumor committee</p> <p>Denominator: Number of patients after radical surgery × 100</p>	ja	nein vgl. Kennzahl 3
<p><i>PET staging in patients subsidiary for potentially curative treatment</i></p> <p>Numerator: Number of patients presented with curative intent in the LC-MDT with PET</p> <p>Denominator: Number of patients presented with curative intent in the LCMDT × 100</p>	ja	ja vgl. Empfehlung 6.6 (EG A, LoE 2a)

Hudson et al., 2017

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Bronchoscopy - Unless obstructing lesion, preferably performed during planned resection</i>	nein	nein
<i>Clinical staging - Clarified and recorded prior to surgery</i>	nein	nein vgl. Evidenzbasiertes Statement 8.33 (Stadium III)
<i>Diagnostics - Pulmonary function testing and electrocardiogram. Further physiologic testing as clinically indicated</i>	nein	nein
<i>Imaging - Contrast CT of chest and upper abdomen including adrenals. FDG-PET skull base to knees or whole body. If stage IIB-III, contrast brain MRI</i>	nein	ja vgl. Empfehlungen 6.5 (EG A, LoE 2a), 6.6 (PET-CT, IB-IIIB) (EG A, LoE 2a)
<i>Neoadjuvant therapy, N0-N1 disease - Not recommended</i>	nein	nein vgl. Empfehlungen 8.22 (Stadium I): „wird nicht empfohlen“ (EG B, LoE) und 8.23 (Stadium II) „kann diskutiert werden“ (EG B, LoE)

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Neoadjuvant therapy, discrete N2 disease - Surgery is not the first course of treatment with discrete N2 disease. Give either definitive chemoradiation or induction therapy followed by surgery</i>	nein	ja vgl. Empfehlung 8.47 (EG A, LoE 1a) = IIIA3
<i>Prophylactic cranial irradiation - Not recommended outside of a clinical trial if complete response after concurrent chemoradiotherapy</i>	nein	ja vgl. Empfehlung 8.60 (EK)
<i>Radiotherapy - Consider in stage III to increase mediastinal downstaging.</i>	nein	nein
<i>Radiotherapy, definitive - Do not give only radiotherapy if good performance status. Preferable to no therapy if unable to tolerate sub-anatomic resection. In stage III, may increase mediastinal downstaging.</i>	nein	
<i>Restaging - Repeat CT/PET after induction therapy to exclude disease progression</i>	nein	nein
<i>Timing of surgery - Surgery within 8 weeks of diagnosis. Caveat: If neoadjuvant therapies are indicated, they should be within 4 months preoperatively</i>	nein	nein
<i>Tissue diagnosis - Should obtain prior to anatomic resection. Select least invasive biopsy with highest yield. If strong clinical suspicion, specimen not needed pre-operatively</i>	nein	nein
<i>Treatment planning - Surgical resection unless contraindicated (stage I-III A)</i>	nein	nein vgl. Empfehlungen 8.16, 8.17 (Stadium I/II) 8.47 Option nach neoadjuvanter Therapie (IIIA3), 8.52 "kann" OP erfolgen (IIIA4)
<i>Anatomic Resection - Lobectomy, if feasible, otherwise: anatomic sublobar resection, margins > maximal tumor diameter or 2cm for larger tumors</i>	nein	nein vgl. Empfehlung 8.15: bei Tumor <2cm kann Segmentresektion erfolgen, QI schließt aber Tumore >2cm mit ein
<i>Anatomic Resection - R0 sleeve or bronchoplastic resection preferable to pneumonectomy</i>	nein	ja vgl. Empfehlung 8.10 (EK): "sollte Manschettenresektion durchgeführt werden"

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Anatomic Resection - Sublobar resection with negative margins in predominantly ground glass opacity lesions <2cm</i>	nein	nein
<i>Complete Resection - R0 resection.</i>	nein	
<i>Mediastinal Assessment - At least 10 nodes are removed and examined</i>	nein	nein
<i>Mediastinal Assessment - Minimum sampling of 3 mediastinal nodal stations (R: 2R, 4R, 7, 8, 9 L: 4L, 5, 6, 7, 8, 9)</i>	nein	nein
<i>Mediastinal Assessment - Systematic mediastinal lymph node sampling or dissection at time of resection</i>	nein	nein vgl. Empfehlung 8.17 („soll systematische Lymphknotendisektion erfolgen“, d.h. sampling ist nicht ausreichend)
<i>Minimally Invasive Operation - Video-Assisted Thoracoscopic Surgery approach when feasible</i>	nein	nein vgl. Empfehlung 8.16 (EG B, LoE 2a) „im Stadium I u. II sollte...“
<i>Tissue diagnosis - If not definitive preoperative, must obtain intra-operatively prior to anatomic resection</i>	nein	Nein
<i>Anatomic Resection (Stage IIIA (N2-N3, M0) NSCLC) - Pneumonectomy is ill-advised after neoadjuvant therapy</i>	nein	nein
<i>Mediastinal Assessment if confirm suspected N2 disease (Stage IIIA (N2-N3, M0) NSCLC) - Abort operation</i>	nein	nein
<i>Mediastinal Assessment if find occult N2 disease (Stage IIIA (N2-N3, M0) NSCLC) - If complete resection of primary tumor is feasible, perform mediastinal lymph node dissection or systematic sampling</i>	nein	nein
<i>Fast track/care pathway (Stage I-IIIa NSCLC) - Introduce a clinical care pathway emphasizing management of (1) pain, (2) chest tube, (3) mobilization, (4) nutrition, (5) intravenous infusion, (5) oxygen support, (7) wound care, (8) patient education, (9) discharge, and (10) aspiration prevention</i>	nein	nein

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Surveillance after definitive therapy (Stage I-IIIa NSCLC) - Serial chest CT. No routine PET or brain MRI</i>	nein	nein vgl. Empfehlung 16.3 (EG 0, LoE)
<i>Timely adjuvant chemotherapy (Stage I-IIIa NSCLC) - Systemic chemotherapy is given within 6 months postoperatively</i>	nein	nein vgl. Empfehlungen 8.26 [Stadium I/II] (EG B, LoE) bzw. 8.41 [Stadium IIIA1/2] (EG A, LoE 1a): „Die Chemotherapie sollte [I/II] / soll [IIIa] innerhalb von 60d Tagen beginnen“
<i>Timely hospital discharge (Stage I-IIIa NSCLC) - Prolonged postoperative hospital course after elective lobectomy for lung cancer is defined as >14 days (risk adjusted by STS)</i>	nein	nein
<i>Adjuvant chemotherapy: R0 in Stage IA - Not currently recommended</i>	nein	Nein
<i>Adjuvant chemotherapy: R0 in Stage IB - Controversial</i>	nein	nein
<i>Adjuvant chemotherapy: R0 in Stage IIA or IIB - Platinum-based chemotherapy</i>	nein	ja vgl. Empfehlungen 8.25 (EG A, LoE 1a) und 8.27 (EG A)
<i>Radiotherapy: R0 in Stage II - Not currently recommended</i>	nein	ja vgl. Empfehlung 8.28 (EG A, LoE 1a)
<i>Radiotherapy: R1 resection in Stage I or II - Controversial</i>	nein	nein vgl. Empfehlung 8.21 (EG B, 3b): „nach R1-Resektion sollten im Tumorboard die Therapiemöglichkeiten besprochen werden“, Hintergrund zu 8.19 - 8.21: „Im Fall einer inkompletten Resektion (R1/R2-Situation) sollte – wenn technisch möglich – eine Nachresektion mit dem Ziel der R0-Resektion erfolgen“
<i>Positive margins (R1 and R2): Pathologic stage IA - Re-resection (preferred) or radiotherapy</i>	nein	nein vgl. Empfehlung 8.21 (EG B, 3b): „nach R1-Resektion sollten im Tumorboard die Therapiemöglichkeiten besprochen werden“, Hintergrund zu 8.19 - 8.21: „Im Fall einer inkompletten Resektion (R1/R2-Situation) sollte – wenn technisch möglich – eine

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
		Nachresektion mit dem Ziel der R0-Resektion erfolgen“
<i>Positive margins (R1 and R2): Pathologic stage IB-IIIB - Re-resection (preferred) with or without adjuvant therapy</i>	nein	nein vgl. Empfehlung 8.21 (EG B, 3b): „nach R1-Resektion sollten im Tumorboard die Therapiemöglichkeiten besprochen werden“, Hintergrund zu 8.19 - 8.21: „Im Fall einer inkompletten Resektion (R1/R2-Situation) sollte – wenn technisch möglich – eine Nachresektion mit dem Ziel der R0-Resektion erfolgen“
<i>Adjuvant chemo-radiotherapy (Stage IIIA (N2-N3, M0) NSCLC) - Concurrent combination platinum-based chemotherapy and radiotherapy, tailored to performance, nodal status, and completeness of resection</i>	nein	ja vgl. Empfehlungen 8.41 (Indikation einer adjuvanten Chemotherapie, EG A, LoE 1a) u. 8.42 (Platin-basiert, EG A, LoE 1b)
<i>Positive margins (R1 and R2) (Stage IIIA (N2-N3, M0) NSCLC) - No re-resection. Give planned adjuvant chemoradiotherapy</i>	nein	Nein vgl. Empfehlung 8.45 (EG A): „soll primär die Möglichkeit einer Nachresektion geprüft werden“

Ismail et al., 2020

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>3. Hospitals treating more than 50 lung cancer patients per year</i>	ja	Nein vgl. Kennzahl 1 (Primärfallzahl)
<i>4. Stage III NSCLC patients undergoing brain imaging before the start of systemic therapy with curative intention</i>	ja	nein vgl. Empfehlung 6.5 (EG A, LoE 2a) („bei vermutet/nachgewiesenem Lungenkarzinom und Therapieoption sollen ...durchgeführt werden: volldiagnostisches CT Thorax/Abdomen u. MRT Hirnschädel Empfehlung umfasst auch Stadien I/II u. keine explizite Forderung einer prätherapeutischen Diagnostik
<i>5. Stage IV adenocarcinoma lung cancer patients undergoing molecular diagnostics before the start of systemic therapy with curative intention</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 6.58 (EK) (<u>alle</u> NSCLC) vgl. Kennzahl 20 u. bestehender QI1

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>6. <i>Patients discussed in multidisciplinary consultation before treatment; %</i></p> <p>a. <i>Stage I-III curative treatment</i></p> <p>b. <i>Palliative treatment</i></p>	ja	ja vgl. Empfehlung 17.1 (EK) vgl. Kennzahl 2a vgl. bestehender Q15
<p>7. <i>Duration of diagnostic</i></p> <p>a. <i>< 21 days without invasive mediastinal diagnostics</i></p> <p>b. <i>< 21 with EUS/EBUS, but without mediastinoscopy</i></p> <p>c. <i>< 35 days with mediastinoscopy</i></p>	ja	nein
<p>8. <i>Diagnostics of stage III NSCLC patients with EUS/EBUS</i></p>	ja	ja vgl. Empfehlung 8.36 (EK) („im klinischen Stadium III, die für eine kurativ intendierte Therapie vorgesehen sind, soll eine mediastinale Ausbreitungsdiagnostik präferentiell mittels EBUS/EUS (bei unklarem Befund Ergänzung durch Mediastinoskopie oder VATS) und eine feingewebliche Sicherung erfolgen“)
<p>9. <i>Stage III NSCLC patients treated with adjuvant chemotherapy</i></p>	Ja	ja vgl. Empfehlung 8.41 (EG A, 1a), IIIA1/2 vgl. Empfehlung 8.42 (EG A, 1b) -> Platinbasiert vgl. Kennzahl 18 (IIIA1/2), Platinbasiert
<p>10. <i>First-line systemic treatment of stage IV NSCLC patients without curative intention; %</i></p> <p>a. <i>Chemotherapy</i></p> <p>b. <i>Immunotherapy</i></p> <p>c. <i>Targeted therapy</i></p>	ja	nein
<p>11. <i>First-line systemic treatment of stage IV SCLC patients without curative intention; %</i></p> <p>a. <i>Chemotherapy</i></p> <p>b. <i>Immunotherapy</i></p>	ja	nein
<p>12. <i>Use of immunotherapy in elderly patients with stage IV NSCLC disease with no curative intention; %</i></p>	ja	nein

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
a. < 70 years b. > 70 years		
13. Use of chemoimmunotherapy in elderly patients with stage IV NSCLC disease with no curative intention; % a. < 70 years b. > 70 years	ja	nein
14. Toxicity after treatment with systemic therapy in stage IV NSCLC young (<70 years) patients; % a. Chemotherapy b. Immunotherapy c. Targeted therapy d. Chemo radiotherapy	ja	nein vgl. Kennzahl 25 (nur CTCAE Grad V unter „Systemtherapie“, altersunabhängig)
15. Toxicity after treatment with systemic therapy in stage IV NSCLC elderly (>70 years) patients; % a. Chemotherapy b. Immunotherapy c. Targeted therapy d. Chemo radiotherapy	ja	nein vgl. Kennzahl 25 (nur CTCAE Grad V unter „Systemtherapie“, altersunabhängig)

Jakobsen et al., 2016

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
Proportion of patients, surviving 1, 2 and 5 years from date of diagnosis	nein	nein vgl. Ergebnismatrix follow-up
Proportion of patients, surviving 30 days from date of operation	nein	nein vgl. Kennzahl 12
Proportion of patients, surviving 1, 2 and 5 years from date of operation	nein	nein
Proportion of patients operated within 42 days after referral	nein	nein
Proportion of patients starting oncologic treatment within 42 days after referral	nein	nein
Proportion of patients starting chemotherapy within 42 days after referral	nein	nein

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Proportion of patients starting radiotherapy within 42 days after referral</i>	nein	nein
<i>Proportion of patients starting chemotherapy and radiotherapy within 42 days after referral</i>	nein	nein
<i>Proportion of patients with accordance between cTNM and pTNM</i>	nein	nein
<i>Proportion of patients with NSCLC who had a resection</i>	nein	nein

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>wait time (days): GP referral→lung cancer specialist</i>	ja	nein
<i>wait time (days): Referral→diagnosis</i>	ja	nein
<i>wait time (days): Diagnosis→treatment</i>	ja	nein

Kasymjanova et al., 2017

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>wait time (days): GP referral→treatment</i>	ja	nein
<i>wait time (days): Diagnosis→surgery consult</i>	ja	nein
<i>wait time (days): Surgery consult→surgery</i>	ja	nein
<i>wait time (days): Surgery→adjuvant chemotherapy</i>	ja	nein
<i>wait time (days): Diagnosis→chemotherapy</i>	ja	nein
<i>wait time (days): Diagnosis→radiotherapy</i>	ja	nein

Kim et al., 2019

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
1. <i>Timeliness of care: time from tissue diagnosis to treatment for lung cancer</i>	ja	nein
2. <i>Surgical resection in early (stage I and II) NSCLC</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 8.34 (EG A, LoE 2a)
3. <i>Radiotherapy in inoperable stage I-III NSCLC</i>	ja	ja (vgl. Empfehlungen: 8.11 (Stereotaxie Stadium I/II, EG A, 1b), 8.47 (kombinierte Radiochemotherapie Stadium IIIA3, EG A, 1a) 8.53 (kombinierte Radiochemotherapie Stadium IIIA4-IIIC, EK)
4. <i>Systemic therapy in advanced (stage III-IV) NSCLC</i>	ja	ja vgl. Empfehlungen 8.47 (kombinierte Radiochemotherapie Stadium IIIA3, EG A, 1a) 8.53 (kombinierte Radiochemotherapie Stadium IIIA4-IIIC, EK)
5. <i>Palliative care in advanced (stage III-IV) NSCLC with poor performance status</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 8.2 (EG A, 2b)
6. <i>30-d mortality following the completion of treatment for lung cancer</i>	ja	nein

Khorfan et al., 2020

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>If a patient has known/suspected non-small cell lung cancer, clinical AJCC stage should be documented prior to initiation of treatment. (Stage I/II NSCLC)</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 6.45 (EK) („Diagnose soll mit exakter TNM-Klassifikation begleitet werden“)
<i>If a patient undergoes lobectomy or larger resection, pre- or intra-operative tissue diagnosis should be confirmed or reasons for not achieving documented. (Stage I/II NSCLC)</i>	ja	nein

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>If a resection is performed, there should be an attempt at lymph node sampling. (Stage I/II NSCLC)</i>	ja	nein vgl. Empfehlung 8.17 (EG A, LoE 1b): soll Lymphknotendisektion erfolgen, sampling nicht ausreichend
<i>If a patient undergoes resection for stage T1b^a or greater tumor, an anatomic pulmonary resection should be performed. (Stage I/II NSCLC) ^a T1b =2-3cm (7th ed.)</i>	ja	nein vgl. Empfehlung 8.14 (EG A, 2a) geht über den beschriebenen QI hinaus, auch T<2cm anatom. Resektion
<i>If surgical resection is performed, an R0 resection should be achieved. (Stage I/II NSCLC)</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 8.14 (EG A, 2a)
<i>If a patient has pathologic stage II or higher, chemotherapy should be recommended or reason for no recommendation documented. (Stage I/II NSCLC)</i>	ja	ja vgl. Empfehlungen 8.25 (EG A, LoE 1a) (Stadium II) u. 8.41 (EG A, LoE 1a) (Stadium IIIA1/2)
<i>If a patient receives radiation therapy to the lung (excluding adjuvant radiation), then pathologic diagnosis should be confirmed or attempted prior to treatment. (Stage I/II NSCLC)</i>	ja	nein

Matheson et al., 2021

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>1—This measure is used to assess the time from diagnosis to care for lung cancer patients. Patients should be receiving treatment within 4 weeks of diagnosis as a surrogate measure for time from general practitioner to treatment.</p> <p>Numerator: Treatment < 4 weeks</p> <p>Denominator: Lung cancer and any treatment</p>	ja	nein
<p>2—Proportion of patients with clinical stage I and II NSCLC who undergo surgical resection</p> <p>Numerator: Surgical resection</p> <p>Denominator: Stage I and II NSCLC</p>	ja	ja vgl. Empfehlung 8.14 (EG A, LoE 2a)

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>3—Proportion of patients with clinical stage I-III NSCLC who do not undergo surgery but receive radiotherapy with radical/curative-intent+/-chemotherapy</p> <p>Numerator: Radiotherapy with curative intent</p> <p>Denominator: Stage I, II and III NSCLC and no surgery</p>	ja	<p>ja</p> <p>(vgl. Empfehlungen: 8.11 (Stereotaxie Stadium I/II, EG A, 1b), 8.47 (kombinierte Radiochemotherapie Stadium IIIA3, EG A, 1a) 8.53 (kombinierte Radiochemotherapie Stadium IIIA4-IIIC, EK)</p>
<p>4—Proportion of patients with advanced NSCLC who receive systemic therapy</p> <p>Numerator: Systemic therapy</p> <p>Denominator: Stage III and IV NSCLC and ECOG of 0, 1 or 2</p>	ja	<p>ja</p> <p>vgl. Empfehlungen 8.47 (kombinierte Radiochemotherapie Stadium IIIA3, EG A, 1a) 8.53 (kombinierte Radiochemotherapie Stadium IIIA4-IIIC, EK)</p>
<p>5—Proportion of patients with advanced NSCLC and poor performance status who receive palliative care input</p> <p>Numerator: Palliative care input</p> <p>Denominator: Stage III and IV NSCLC and ECOG of 2, 3 or 4</p>	ja	<p>ja</p> <p>vgl. Empfehlung 8.2 (EG A, LoE 2b) (nicht auf Stadium III/IV beschränkt, keine Einschränkung auf ECOG ≥ 2)</p>
<p>6—Proportion of patients who survived 30 days after treatment for NSCLC</p> <p>Numerator: Survived 30 days after treatment</p> <p>Denominator: Lung cancer and any treatment</p>	ja	nein

Numan et al., 2016

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>PET(-CT) for staging the mediastinum</i>	nein	<p>ja</p> <p>vgl. Empfehlung 8.35 (EG A, LoE) Empfehlung für PET für „lokoregionäre Stadienfestlegung im Stadium III“</p>
<i>EUS and/or EBUS FNA for staging the mediastinum</i>	nein	<p>ja</p> <p>vgl. Empfehlung 6.18 (EG A, LoE 1b)</p>
<i>Combining histological and cytological diagnostics during bronchoscopy</i>	nein	<p>ja</p> <p>vgl. Empfehlung 6.15 (EG A, LoE 2a)</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Preoperative chemoradiation (stage III)</i>	nein	nein vgl. Hintergrund Empfehlung 8.47 (EG A, LoE 1a) und Empfehlung 8.52 (EG 0, LoE 1b)
<i>Postoperative chemotherapy (stage II/III)</i>	nein	ja vgl. Empfehlungen 8.25 (EG A, LoE 1a) (Stadium II) u. 8.41 (EG A, LoE 1a) (Stadium IIIA1/2)

Odell et al., 2019

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Measure 1: Surgical Lymph Node Staging ≥ 10 Lymph nodes sampled at resection. Criteria: Stage IA-IIIB NSCLC, Surgical resection, Nodal data available</i>	ja	nein vgl. Erläuterung Tabelle 13
<i>Measure 2a: Timing of Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy, within 4 months. Criteria: pathol. proven NSCLC, pN1 or pN2 disease, Chemotherapy given before resection</i>	ja	nein
<i>Measure 2b: Referral for Adjuvant Treatment After Resection, within 6 months. Criteria: pathol. proven NSCLC, pN1 or pN2 disease found at resection, adjuvant referral made</i>	ja	nein vgl. Empfehlungen 8.26 (EG B) (Stadium II) u. 8.41 (EG A, LoE 1a): „innerhalb 60 Tage“
<i>Measure 3: Nonsurgical primary Treatment of cN2 Disease. Criteria: documented cN2 at presentation, surgical treatment intended, treatment data available</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 8.47 (EG A, LoE 1a) (IIIA3) u. Empfehlung 8.53 (EK) (IIIA4-IIIC)

Vrijens et al., 2018

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>QI-1 Median time from incidence date to first active treatment</i>	ja	nein
<i>QI-2 Proportion of patients discussed in MDT within 6 weeks after incidence date</i>	ja	nein
<i>QI-3 Proportion of cIII NSCLC patients with surgery discussed in MDT before start of treatment</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 17.1 (EK) vgl. Kennzahl 2a vgl. bestehender QI5
<i>QI-4 Proportion of patients with histopathologically confirmed diagnosis</i>	ja	nein
<i>QI-5 Proportion of patients with histopathologically confirmed diagnosis for whom the tumour type is identified</i>	ja	ja vgl. Empfehlungen 6.50-6.52

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>QI-6 Proportion of NSCLC patients for whom the subtype has been identified</i>	ja	ja vgl. Empfehlungen 6.50-6.52
<i>QI-7 Proportion of stage IV non-squamous NSCLC patients for whom EGFR-mutation analysis was performed</i>	ja	ja (Stadium IV) vgl. Empfehlung 6.58 (EK) vgl. Kennzahl 20 vgl. bestehender QI1
<i>QI-8 Proportion of NSCLC patients tested for EGFR mutation before receiving anti-EGFR treatment</i>	ja	nein
<i>QI-9 Proportion of cI-III NSCLC patients who had a PET-CT prior to treatment with curative intent</i>	ja	nein vgl. Empfehlung 6.6 (EG A, LoE 2a) 6.6 bezieht sich nur auf Patienten mit Therapieoption im klinischen Stadium IB-III B und im oligometastasierten Stadium IV, (nicht IA, IIIC)
<i>QI-10 Proportion of cIII patients who had brain imaging (CT or MRI) before treatment with curative intent</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 6.5 (EG A, LoE 2a),
<i>QI-11 Proportion of cI-III NSCLC patients who had a bone scintigraphy performed after a PET-CT</i>	ja	nein
<i>QI-12 Proportion of cII-III NSCLC patients who had minimally invasive mediastinal staging (EBUS or EUS or mediastinoscopy) before treatment with curative intent</i>	ja	nein vgl. Empfehlung 6.17 (EG A, LoE 1b) nur bei cN2 Empfehlung zur patholog. Evaluation der LK, aber nicht generell bei cII
<i>QI-13 Proportion of cII-III NSCLC patients who had mediastinoscopy before treatment with curative intent, for whom mediastinoscopy was preceded by EBUS or EUS</i>	ja	nein vgl. Empfehlungen 6.18 (EG A, LoE 1b) und 6.19 (EK): EBUS Methode der ersten Wahl, bei Diskrepanz soll Mediastinoskopie/VATS erfolgen
<i>QI-14 Proportion of NSCLC patients who had FEV1 and DLCO performed before surgery</i>	ja	nein
<i>QI-15 Proportion of NSCLC patients who died within 60 days after primary surgery</i>	ja	nein vgl. Kennzahl 12 (30d-Mortalität)
<i>QI-16 Proportion of stage I-II-III patients who died within 60 days after end of primary (chemo)radiotherapy with curative intent</i>	ja	nein

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>QI-17 Proportion of patients who received chemotherapy or targeted therapy within 2 weeks of death</i>	ja	nein vgl. Kennzahl 25 (CTCAE Grad V)
<i>QI-18 Proportion of patients with clinical TNM stage reported to the Belgian Cancer Registry</i>	ja	nein
<i>QI-19 Proportion of patients with surgery, with pathological TNM stage reported to the Belgian Cancer Registry</i>	ja	nein
<i>QI-20 Proportion of NSCLC patients whose WHO performance status was reported to the Belgian Cancer Registry</i>	ja	nein

Wang et al., 2017

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Availability of multidisciplinary lung cancer team</i>	ja	nein
<i>Proportion of clinical stage III NSCLC patients for which a skeletal scintigraphy and a CT or MRI of the brain is done before the initiation of combination therapy</i>	ja	nein vgl. Empfehlung 6.5 (EG A, LoE 2a) („bei vermutet/nachgewiesenem Lungenkarzinom und Therapieoption sollen ...durchgeführt werden: volldiagnostisches CT Thorax/Abdomen u. MRT Hirnschädel Empfehlung umfasst auch Stadium I u. II; im Stadium IB-IIIB nicht aber IIIC Empfehlung zur PET, Knochen-Szinti nur bei PET-Unverträglichkeit;
<i>Proportion of NSCLC patients in advanced stages who receive performance status assessment</i>	ja	ja vgl. Empfehlungen 8.40 (EK) und 8.66 (EK)
<i>Proportion of NSCLC patients who receive EGFR test before combination therapy</i>	ja	nein
<i>Proportion of pathology report available in the chart for NSCLC patients who have surgical resection</i>	ja	nein

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Proportion of NSCLC patients who obtain FEV1 and DLCO within 2 weeks before lung resection</i>	ja	nein
<i>Proportion of NSCLC patients who receive ECG within 2 weeks before lung resection</i>	ja	nein
<i>Proportion of NSCLC patients staging I or II without contraindications who undergo curative resection</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 8.14 (EG A, LoE 2a)
<i>Proportion of NSCLC patients staging IA without contraindications who receive lobectomy</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 8.14 (EG A, LoE 2a)
<i>Proportion of NSCLC patients staging IB to II who receive lobectomy with adjuvant chemotherapy or lobectomy only</i>	ja	nein
<i>Proportion of NSCLC patients with stage IIA, IIB or IIIA who receive adjuvant chemotherapy after curative resection</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 8.25 (EG A, 1a), II vgl. Empfehlung 8.41 (EG A, 1a), IIIA1/2
<i>Proportion of NSCLC patients with stage IIA, IIB or IIIA who receive cisplatin-based adjuvant chemotherapy within 3 to 4 weeks after undergoing curative resection</i>	ja	nein vgl. Empfehlung 8.25 (EG A, 1a), II vgl. Empfehlung 8.41 (EG A, 1a), IIIA1/2 Empfehlung 8.27 (EG A) /8.42 (EG A, 1b) -> Platin-basiert vgl. Kennzahl 18 (II-III A1/2), Platin-basiert, jeweils innerhalb 60d postoperativ
<i>Proportion of NSCLC patients staging III B with malignant effusion or IV who receive first-line chemotherapy</i>	ja	nein
<i>Proportion of NSCLC patients staging III B or IV who receive imaging study to assess response of chemotherapy at least once before the completion of four cycles</i>	ja	nein
<i>Proportion of NSCLC patients staging I or II pathologically who receive postoperative radiation therapy after incomplete surgical resection</i>	ja	nein

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Proportion of locally advanced NSCLC patients who receive neo-adjuvant chemotherapy</i>	ja	ja
<i>Proportion of locally advanced NSCLC patients with performance status 0 or 1 who receive combination therapy</i>	ja	ja vgl. Empfehlung 8.53 (EK) vgl. Kennzahl 19 vgl. bestehender Q17

11.5.3.2. Nationale Qualitätsindikatoren

Recherchedatum: 20.12.2021

Treffer: 0

11.5.3.3. Internationale Qualitätsindikatoren

Recherchedatum: 20.12.2021

Treffer: 23

11.5.3.3.1. ISD - Scotland Health Indicators

Public Health Scotland, Information Services Division (ISD) [19]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p><i>QPI 1 - Multi-Disciplinary Team (MDT) Meeting</i></p> <p>Numerator: Number of patients with lung cancer discussed at the MDT before definitive treatment.</p> <p>Denominator: All patients diagnosed with lung cancer.</p> <p>Excluding patients who died before first treatment.</p>	ja	ja vgl. Empfehlung 17.1 (EK) vgl. Kennzahl 2a vgl. bestehender Q15
<p><i>QPI 2 - Pathological Diagnosis</i></p> <p>1. Numerator: Number of patients with lung cancer who have a pathological diagnosis (including following surgical resection).</p> <p>Denominator: All patients with lung cancer.</p> <p>Excluding patients who refuse investigations or surgical resection.</p> <p>2. Numerator: Number of patients with a pathological diagnosis of NSCLC who have a tumour subtype identified.</p> <p>Denominator: All patients with a pathological diagnosis of NSCLC.</p> <p>No exclusions.</p> <p>3. Numerator: Number of patients with a pathological diagnosis of</p>	ja	<p>nein</p> <p>ja vgl. Empfehlungen 6.50-6.52 (EK)</p> <p>ja (Stadium IV) vgl. Empfehlung 6.58 (EK) und</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>stage IIIB or IV non-squamous NSCLC who have molecular profiling undertaken.</p> <p>Denominator: All patients with a pathological diagnosis of stage IIIB or IV non-squamous NSCLC.</p> <p>Excluding Patients with performance status 4.</p>		<p>Empfehlung 8.38 (Stadium III: „sollen molekulare Analysen zu in diesem Stadium therapie-relevanten Treibermutationen durchgeführt werden“ (EG B, LoE 5) vgl. Q11 (aktuell nur Stadium IV)</p>
<p><i>QPI 4 - PET CT in patients being treated with curative intent</i></p> <p>Numerator: Number of patients with NSCLC who are treated with curative intent (radical radiotherapy, radical chemoradiotherapy or surgical resection) who undergo PET CT prior to start of treatment.</p> <p>Denominator: All patients with NSCLC who are treated with curative intent (radical radiotherapy, radical chemoradiotherapy or surgical resection).</p> <p>No exclusions.</p>	ja	<p>ja vgl. Empfehlung 6.6 (EG A, LoE 2a) bezieht sich auf alle Patienten mit Therapieoption im klinischen Stadium IB–IIIB und im oligometastasierten Stadium IV</p>
<p><i>QPI 6 - Surgical resection in non small cell lung cancer</i></p> <p>1. Numerator: Number of patients with non small cell lung cancer (NSCLC) who undergo surgical resection.</p> <p>Denominator: All patients with non small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>Excludes patients who refuse surgery, patients who die before surgery and patients who undergo stereotactic ablative radiotherapy (SABR).</p> <p>2. Numerator: Number of patients with stage I-II (T1aN0- T2bN1, or T3N0) NSCLC, who undergo surgical resection.</p> <p>Denominator: All patients with stage I-II (T1aN0-T2bN1, or T3N0) NSCLC.</p>	ja	<p>nein</p> <p>ja vgl. Empfehlung 8.14 (EG A, 2a)</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Excludes patients who refuse surgery, patients who die before surgery and patients who undergo stereotactic ablative radiotherapy (SABR).</p>		
<p><i>QPI 7 - Lymph node assessment</i></p> <p>Numerator: Number of patients with NSCLC undergoing surgical resection by lobectomy or pneumonectomy that have at least 1 node from at least 3 N2 stations sampled at time of resection or at previous mediastinoscopy.</p> <p>Denominator: All patients with NSCLC undergoing surgical resection by lobectomy or pneumonectomy.</p> <p>No exclusions.</p>	ja	<p>nein</p> <p>vgl. Empfehlung 8.17 (EG A, LoE 1b) („soll eine systematische Lymphknoten-dissektion erfolgen“, aber keine weitere Spezifikation</p>
<p><i>QPI 8 - Radiotherapy in inoperable lung cancer</i></p> <p>Numerator: Number of patients with lung cancer not undergoing surgery who receive radical radiotherapy (≥ 54Gy) ± chemotherapy or SABR</p> <p>Denominator: All patients with lung cancer not undergoing surgery.</p> <p>Excluding Patients with Small Cell Lung Cancer (SCLC), Patients who refuse radiotherapy, Patients who die prior to treatment and Patients with stage IV (M1a or M1b) disease.</p> <p>35%</p>	ja	<p>nein</p> <p>(vgl. Empfehlungen: 8.11 (Stereotaxie Stadium I/II, EG A, 1b), 8.47 (komb. Radiochemo Stadium IIIA3, EG A, 1a) 8.53 (komb. Radiochemotherapie Stadium IIIA4-IIIIC, EK) 8.56 („Dosierung der Strahlentherapie soll biologisch GD 60-70 Gy bei konventioneller Fraktionierung (1,8-2 Gy/die) entsprechen“, EG B)</p>
<p><i>QPI 9 - Chemoradiotherapy in locally advanced non small cell lung cancer</i></p> <p>Numerator: Number of patients with stage IIIA NSCLC with performance status 0-1, not undergoing surgery who receive chemoradiotherapy (radiotherapy ≥ 54Gy and concurrent or sequential chemotherapy)</p> <p>Denominator: All patients with stage IIIA NSCLC, with performance status 0-1, not undergoing surgery who receive radical radiotherapy ≥ 54Gy.</p>	ja	<p>ja</p> <p>vgl. Empfehlung 8.53 (EG A)</p> <p>vgl. Kennzahl 19 u. vgl. QI 7 (schließen jeweils IIIB/C mit ein)</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Excludes Patients who refuse treatment, Patients who die before treatment, Patients receiving Continuous Hyperfractionated Radiotherapy.</p>		
<p><i>QPI 10 - Chemoradiotherapy in limited stage small cell lung cancer</i></p> <p>Numerator: Number of patients with T1-4, N0-3, M0 (stage I to IIIB) * SCLC, performance status 0 or 1 who receive chemoradiotherapy (radiotherapy > 40Gy and concurrent or sequential platinum-based chemotherapy).</p> <p>Denominator: All patients with T1-4, N0-3, M0 (stage I to IIIB) SCLC, performance status 0 or 1.</p> <p>Excludes Patients who refuse treatment, Patients who die before treatment, and Patients who undergo surgical resection.</p>	ja	<p>ja vgl. Empfehlungen 9.3 (EG A, 1b): „Bei allen Patienten mit SCLC soll eine Kombinations-Systemtherapie durchgeführt werden. Patienten- und stadienabhängig soll sie mit lokalen Maßnahmen, z.B. Operation oder Strahlentherapie kombiniert werden“).</p> <p>9.4 (EG A, 2a): VLD: „Kombination einer lokalen Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) mit einer systemischen Chemotherapie“</p> <p>vgl. Kennzahl 24 / QI8 (komb. Radiochemotherapie bei SCLC Stadium IIB-IIIC) = limited disease</p>
<p><i>QPI 11 - Systemic anti cancer therapy in non small cell lung cancer</i></p> <p>1. Numerator: Number of patients with NSCLC not undergoing surgery who receive systemic anti cancer therapy.</p> <p>Denominator: All patients with NSCLC not undergoing surgery.</p> <p>Excludes Patients who refuse chemotherapy, Patients who die before treatment.</p> <p>2. Numerator: Number of patients with stage IIIB, IIIC or IV NSCLC, with performance status 0-2 not undergoing surgery that are EGFR / ALK positive who receive biological therapy.</p> <p>Denominator: All patients with stage IIIB, IIIC or IV NSCLC, with performance status 0-2 not undergoing surgery that are EGFR or ALK positive</p>	ja	<p>nein</p> <p>nein vgl. Empfehlung 8.53 (EK): Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB und IIIC sollen...eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Excludes Patients who refuse SACT treatment, Patients who die before treatment, and Patients who are participating in clinical trials</p>		
<p><i>QPI 12 - Chemotherapy in small cell lung cancer</i></p> <p>1. Numerator: Number of patients with SCLC who receive first line chemotherapy ± radiotherapy.</p> <p>Denominator: All patients with SCLC.</p> <p>Excludes Patients who refuse chemotherapy, Patients who die before treatment, Patients who are participating in clinical trials.</p> <p>2. Numerator: Number of patients with SCLC not undergoing treatment with curative intent who receive palliative chemotherapy.</p> <p>Denominator: All patients with SCLC not undergoing treatment with curative intent.</p> <p>Excludes: Patients who refuse chemotherapy; Patients who die prior to treatment; Patients who are participating in clinical trials.</p>	<p>ja</p>	<p>ja vgl. Empfehlung 9.3 (EG A, LoE 1b)</p> <p>nein</p>
<p><i>QPI 13(i) - 30 day mortality</i></p> <p><u>Adjuvant Chemotherapy</u></p> <p>Numerator: Number of patients with lung cancer who receive active treatment who die within 30 days of treatment.</p> <p>Denominator: All patients with lung cancer who receive active treatment.</p> <p><u>Biological Therapy NSCLC</u></p> <p>Numerator: Number of patients with NSCLC who receive active treatment who die within 30 days of treatment.</p> <p>Denominator: All patients with NSCLC who receive active treatment.</p> <p><u>Biological Therapy SCLC</u></p>	<p>ja</p>	<p>nein</p> <p>vgl. Kennzahl 25 (nur Stadium III/IV als AE, d.h. Kennzahl umfasst z.B. nicht adjuvante Systemtherapie Stadium II)</p> <p>nein</p> <p>vgl. Kennzahl 25 (Kennzahl umfasst u.a. auch Patienten mit klassischer Chemotherapie und auch Patienten mit SCLC)</p> <p>nein</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Numerator: Number of patients with SCLC who receive active treatment who die within 30 days of treatment.</p> <p>Denominator: All patients with SCLC who receive active treatment.</p>		<p>vgl. Kennzahl 25 (Kennzahl umfasst u.a. auch Patienten mit klassischer Chemotherapie und auch Patienten mit NSCLC)</p>
<p><u>Chemoradiotherapy</u></p> <p>Numerator: Number of patients with lung cancer who receive active treatment who die within 30 days of treatment.</p>		<p>nein</p> <p>vgl. Kennzahl 25 (Kennzahl umfasst u.a. auch Patienten ohne Radiatio)</p>
<p>Denominator: All patients with lung cancer who receive active treatment.</p>		<p>nein</p>
<p><u>Palliative Chemotherapy NSCLC</u></p> <p>Numerator: Number of patients with lung cancer who receive active treatment who die within 30 days of treatment.</p>		<p>nein</p>
<p>Denominator: All patients with lung cancer who receive active treatment.</p>		<p>nein</p>
<p><u>Palliative Chemotherapy SCLC</u></p> <p>Numerator: Number of patients with lung cancer who receive active treatment who die within 30 days of treatment.</p>		<p>nein</p>
<p>Denominator: All patients with lung cancer who receive active treatment.</p>		<p>nein</p>
<p><u>Radical Radiotherapy</u></p> <p>Numerator: Number of patients with lung cancer who receive active treatment who die within 30 days of treatment.</p>		<p>nein</p>
<p>Denominator: All patients with lung cancer who receive active treatment.</p>		<p>vgl. Kennzahl 12</p>
<p><u>Surgery</u></p> <p>Numerator: Number of patients with lung cancer who receive active treatment who die within 30 days of treatment.</p>		
<p>Denominator: All patients with lung cancer who receive active treatment.</p>		

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p><i>QPI 13(ii) - 90 day mortality</i></p> <p><u>Adjuvant Chemotherapy</u></p> <p>Numerator: Number of patients with lung cancer who receive treatment with curative intent (surgery, radical radiotherapy or chemoradiotherapy) who die within 90 days of treatment.</p> <p>Denominator: All patients with lung cancer who receive treatment with curative intent (surgery, radical radiotherapy or chemoradiotherapy)</p> <p><u>Chemoradiotherapy</u></p> <p>Numerator: Number of patients with lung cancer who receive treatment with curative intent (surgery, radical radiotherapy or chemoradiotherapy) who die within 90 days of treatment.</p> <p>Denominator: All patients with lung cancer who receive treatment with curative intent (surgery, radical radiotherapy or chemoradiotherapy)</p> <p><u>Radical Radiotherapy</u></p> <p>Numerator: Number of patients with lung cancer who receive treatment with curative intent (surgery, radical radiotherapy or chemoradiotherapy) who die within 90 days of treatment.</p> <p>Denominator: All patients with lung cancer who receive treatment with curative intent (surgery, radical radiotherapy or chemoradiotherapy).</p> <p><u>Surgery</u></p> <p>Numerator: Number of patients with lung cancer who receive treatment with curative intent (surgery, radical radiotherapy or chemoradiotherapy) who die within 90 days of treatment.</p> <p>Denominator: All patients with lung cancer who receive treatment with curative intent (surgery, radical radiotherapy or chemoradiotherapy)</p>	ja	<p>nein</p> <p>nein</p> <p>nein</p> <p>nein</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>3. Chemoradiotherapy</p> <p>Numerator: Number of patients who receive curative treatment (radical radiotherapy, radical chemoradiotherapy or surgical resection) that have a cytological / histological diagnosis prior to treatment.</p> <p>Denominator: All patients with lung cancer who receive curative treatment (radical radiotherapy, radical chemoradiotherapy or surgical resection).</p> <p>Excluding patients who refuse investigations.</p>		nein
<p><i>QPI 16 - Brain Imaging</i></p> <p>Numerator: Number of patients with N2 disease who receive curative treatment (radical radiotherapy, radical chemoradiotherapy or surgical resection) that undergo contrast enhanced CT or contrast enhanced MRI prior to the start of treatment.</p> <p>Denominator: All patients with N2 disease who receive curative treatment (radical radiotherapy, radical chemoradiotherapy or surgical resection).</p> <p>Excluding patients who decline brain imaging</p>	ja	nein vgl. Empfehlung 6.5 (EG A, LoE 2a) („bei vermutet/nachgewiesenem Lungenkarzinom und Therapieoption sollen ...durchgeführt werden: volldiagnostisches CT Thorax/Abdomen u. MRT Hirnschädel Empfehlung umfasst auch N0/N1 u. keine explizite Forderung einer prätherapeut. Diagnostik
<p><i>QPI 17 - Clinical Trials and Research Study Access</i></p> <p>Numerator: Number of patients with Lung cancer enrolled in an interventional clinical trial or translational research.</p> <p>Denominator: All patients with Lung cancer.</p> <p>No exclusions</p>	ja	nein vgl. Kennzahl 6

11.5.3.3.2. NICE – National Institute for Health and Care Excellence

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [20, 21]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p><i>The proportion of lung cancer cases for which a stage at diagnosis is recorded.</i></p> <p>Numerator: Number of cases in the denominator with a valid stage at diagnosis recorded, as defined by UKIACR registration rules.</p> <p>Denominator: The number of new cases of lung cancer.</p>	nein	ja vgl. Empfehlung 6.45 (EK) („Diagnose soll mit exakter TNM-Klassifikation begleitet werden“)
<p><i>Record of lung cancer stage at decision to treat</i></p> <p>Numerator: Of the denominator, the number of patient records where the stage field at the time of decision to treat is completed according to staging rules.</p> <p>Denominator: The number of patients first seen in the respective Lung Cancer Audit year.</p>	ja	ja vgl. Empfehlung 6.45 (EK) („Diagnose soll mit exakter TNM-Klassifikation begleitet werden“)

11.5.3.3.3. NQF - National Quality Forum

National Quality Forum (NQF) [22]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p><i>Risk-Adjusted Morbidity and Mortality for Lung Resection for Lung Cancer</i></p> <p>Numerator: Number of patients ≥18 yrs. of age undergoing elective lung resection (open/VATS wedge resection, segmentectomy, (bi)lobectomy, sleeve lobectomy, pneumonectomy) for lung cancer who developed any of the following postoperative complications: reintubation, need for tracheostomy, initial ventilator support > 48 hours, ARDS, pneumonia, pulmonary embolus, bronchopleural fistula, unexpected return to the operating room, myocardial infarction or operative mortality (death during the index hospitalization, regardless of timing, or within 30 days, regardless of location).</p>	nein	nein

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Denominator Statement: Number of patients greater than or equal to 18 years of age undergoing elective lung resection (Open or VATS wedge resection, segmentectomy, lobectomy, bilobectomy, sleeve lobectomy, pneumonectomy) for lung cancer</p> <p>Exclusions: Patients were excluded if they had an extrapleural pneumonectomy, completion pneumonectomy, carinal pneumonectomy, occult carcinoma or benign disease on final pathology, or an urgent, emergent, or palliative operation. Furthermore, patients with missing age, sex, discharge mortality status, and predicted forced expiratory volume in 1 second were also excluded.</p>		

12. Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 2.1.* 2017; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>.
3. Andreano, A., et al., *Indicators of guideline-concordant care in lung cancer defined with a modified Delphi method and piloted in a cohort of over 5,800 cases.* Arch Public Health, 2021. 79(1): p. 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33494836>
4. Beck, N., et al., *Lessons learned from the Dutch Institute for Clinical Auditing: the Dutch model for quality assurance in lung cancer treatment.* J Thorac Dis, 2018. 10(Suppl 29): p. S3472-S3485. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30510782>
5. Chiew, K.L., et al., *Quality indicators in lung cancer: a review and analysis.* BMJ Open Qual, 2021. 10(3). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34344690>
6. Cramer-van der Welle, C.M., et al., *'Care for Outcomes': systematic development of a set of outcome indicators to improve patient-relevant outcomes for patients with lung cancer.* BMJ Open, 2021. 11(1): p. e043229. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33452199>
7. Guirado, M., et al., *Quality indicators and excellence requirements for a multidisciplinary lung cancer tumor board by the Spanish Lung Cancer Group.* Clin Transl Oncol, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34665437>
8. Hudson, J., T. Semenkovich, and V. Puri, *Oncologic Quality Indicators in Thoracic Surgery.* Thorac Surg Clin, 2017. 27(3): p. 227-244. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28647069>
9. Ismail, R.K., et al., *The Dutch Lung Cancer Audit: Nationwide quality of care evaluation of lung cancer patients.* Lung Cancer, 2020. 149: p. 68-77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32979634>
10. Jakobsen, E. and T.R. Rasmussen, *The Danish Lung Cancer Registry.* Clin Epidemiol, 2016. 8: p. 537-541. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27822096>
11. Kasymjanova, G., et al., *Lung cancer care trajectory at a Canadian centre: an evaluation of how wait times affect clinical outcomes.* Curr Oncol, 2017. 24(5): p. 302-309. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29089797>
12. Khorfan, R., et al., *Institutional factors associated with adherence to quality measures for stage I and II non-small cell lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2021. 162(3): p. 649-660 e8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34144822>
13. Kim, M.L., et al., *Use of clinical quality indicators to improve lung cancer care in a regional/rural network of health services.* Aust J Rural Health, 2019. 27(2): p. 183-187. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30945777>
14. Matheson, L.M., et al., *Measuring the quality of cancer care in the Barwon South Western region, Victoria, Australia.* Int J Qual Health Care, 2021. 33(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33196785>
15. Numan, R.C., et al., *Pre- and postoperative care for stage I-III NSCLC: Which quality of care indicators are evidence-based?* Lung Cancer, 2016. 101: p. 120-128. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27794400>
16. Odell, D.D., et al., *Evaluation of adherence to the Commission on Cancer lung cancer quality measures.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2019. 157(3): p. 1219-1235. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31343410>
17. Vrijens, F., et al., *Quality of care and variability in lung cancer management across Belgian hospitals: a population-based study using routinely available data.* Int J Qual Health Care, 2018. 30(4): p. 306-312. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29506181>
18. Wang, X., et al., *Development of quality indicators for non-small cell lung cancer care: a first step toward assessing and improving quality of cancer care in China.* BMC Cancer, 2017. 17(1): p. 603. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859609>
19. Public Health Scotland, Information Services Division (ISD),. *Lung Cancer. Quality Performance Indicators. Patients diagnosed between January 2016 and December 2018.* 2020 06..01.2022]; Available from: <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Quality-Indicators/Cancer-QPI>.
20. National Health Service (NHS Digital), National Institute for Health and Care Excellence (NICE),. *Indicator Supporting Documentation IAP00351 Record of lung cancer stage at decision to treat.* 2020 06.01.2022]; Available from: <https://www.nice.org.uk/standards-and-indicators/nlindicators/record-of-lung-cancer-stage-at-decision-to-treat>.

21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *The proportion of lung cancer cases for which a stage at diagnosis is recorded. NICE indicator guidance*. 2012 Last update: October 2020 06.01.2022]; Available from: <https://www.nice.org.uk/standards-and-indicators/ccgoisindicators/lung-cancer-ccg06>.
22. National Quality Forum (NQF). *Risk-Adjusted Morbidity and Mortality for Lung Resection for Lung Cancer. Quality Positioning System (QPS). Measure Description Display Information. NQF Measure Number: 1790*. 2018 06.01.2022]; Available from: <http://www.qualityforum.org/QPS/MeasureDetails.aspx>.

Versionsnummer:	2.1
Erstveröffentlichung:	02/2010
Überarbeitung von:	11/2022
Nächste Überprüfung geplant:	11/2027

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online