

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

Version 4.0 – April 2025
AWMF-Registernummer: 020-007OL

Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport	4
1.1.	Autoren des Leitlinienreports	4
1.2.	Herausgeber	4
1.3.	Federführende Fachgesellschaften der Leitlinie	4
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	4
1.5.	Kontakt.....	4
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	4
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	5
1.8.	Abkürzungsverzeichnis	6
2.	Geltungsbereich, Zweck der Leitlinie und Zusammensetzung der Leitliniengruppe	7
3.	Gliederung und geplante Fragestellungen für das Update der Version 47	
4.	Methodisches Vorgehen.....	10
4.1.	Systematische Recherchen und Nutzung von Sekundärquellen	10
5.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	12
5.1.	Konsensusprozesse.....	12
5.2.	Festlegung des Empfehlungsgrades.....	14
6.	Aktualisierung der Qualitätsindikatoren.....	17
7.	Reviewverfahren und Verabschiedung.....	18
7.1.	Kommentare zu Empfehlungen/Statements	19
7.2.	Kommentare zu Hintergrundtexten	46
8.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	83

9.	Abbildungsverzeichnis.....	85
10.	Tabellenverzeichnis.....	85
11.	Anlagen.....	87
11.1.	Ergebnisse der Interessenerklärungen Aktualisierung 2024	87
11.2.	Evidenzaufbereitung zu Osimertinib bei NSCLC auf Basis der Daten aus der frühen Nutzenbewertung	119
11.2.1.	Hintergrund.....	119
11.2.2.	Methodisches Vorgehen.....	119
11.2.3.	Ergebnisse.....	121
11.3.	Evidenzaufbereitung zu Atezolizumab und Alectinib bei NSCLC nach vollständiger Resektion auf Basis der Daten aus der frühen Nutzenbewertung	137
11.3.1.	Hintergrund.....	137
11.3.2.	Methodisches Vorgehen.....	137
11.3.3.	Ergebnisse.....	139

1. Informationen zum Leitlinienreport

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Prof. Dr. Wolfgang Schütte, Thomas Langer, Katja Maertins

1.2. Herausgeber

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

1.3. Federführende Fachgesellschaften der Leitlinie



Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)



Deutsche Krebsgesellschaft vertreten
durch Ihre Arbeitsgemeinschaften (DKG)

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. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport Version 4.0, 2025, AWMF-Registernummer 020-007 OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>, (abgerufen am TT.MM.JJJJ).

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um den Leitlinienreport zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom (Version 4) 2024, die im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie erfolgte.

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

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Evidenzberichte
- Foliensatz

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

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>)
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-007OL>)
- 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>



iOS App



Android App



1.8. 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 (Version 4) 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 geplante Fragestellungen für das Update der Version 4

Die Gliederung der Leitlinie kann der Langversion 4.0 entnommen werden. Von der Steuergruppe (siehe Langversion) wurden für die Aktualisierung der Leitlinie die folgenden Themen priorisiert:

- Prognosefaktoren
- Risikofaktoren
- berufliche Exposition und Lungenkrebs
- Früherkennung
- Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen
- Therapie des NSCLC alle Stadien
- Therapie des SCLC alle Stadien
- Therapiekontrolle
- Interventionelle Verfahren

Aufgrund des Übergangs in eine Living-Guideline, d.h. jährliches Update, fallen die Änderungen in einem weniger großen Umfang aus.

Die anstehenden Themen wurden seit der letzten Änderung Ende 2023 zusammengetragen und durch die Steuergruppe in 3 Konferenzen im Januar und März 2024 festgelegt. Im Anschluss wurden zu einzelnen priorisierten Themen PICO-Fragen definiert und externe Kooperationspartner mit der Recherche und Evidenzbewertung beauftragt. Im Folgenden werden die Fragestellung aufgelistet.

Für die Themen Risikofaktoren und berufliche Exposition und Lungenkrebs wurde eine Bearbeitung im Expertenkonsens festgelegt und die Mandatsträger der DGAUM beauftragt.

Geplant wurden 2 neue Kapitel zu den Themen: Prognosefaktoren und Therapiekontrolle. Die Literaturrecherche und Evidenzbewertung für das Kapitel Prognosefaktoren wegen zu

hohen Aufwands und Komplexität abgebrochen. Die Bearbeitung des Kapitels zur Therapiekontrolle wurde auf die in 2025 geplante nächste Version (5) verschoben. Darüberhinaus wurde weitere veraltete Kapitel (Strahlung und Dieselruß, Private Lebensführung und Ernährung, Abschätzung der klinischen und funktionellen Operabilität, Aspekte der Bestrahlung, Rehabilitation) bis zu deren Aktualisierung ausgesetzt.

Da die Aktualisierung des Kapitels zu den interventionellen Verfahren nicht innerhalb der Jahresfrist für die Version 4 abgeschlossen werden konnte, wird das Update des Kapitels ebenfalls in die Version 5 verschoben und das Kapitel bis dahin ausgesetzt.

Die Schlüsselfragen, zu denen in diesem Kapitel recherchiert wurde, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Die Suchstrategien, Suchergebnisse sowie die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen erfolgen im Report zur Version 5, weil die Bearbeitung des Kapitels im Rahmen der Version 4 nicht abgeschlossen werden konnte.

Behandlung des Lungenkarzinoms mit Interventionellen Verfahren

PICO 1 Wie sollte ein rezidivierender symptomatischer maligner Pleuraerguss bei Patienten mit einem Lungenkarzinom primär behandelt werden.

P: Alle Patienten mit Lungenkarzinom und rezidivierender symptomatischer maligner (Nachweis von bösartigen Zellen oder Gewebe Pleuraerguss)

I: thorakoskopische Poudrage mit Talkum (5 -10g)

C: · Thoraxdrainage mit Talkumsuspension oder einem Tetrazyklinderivat

Pleurodese mit lokalen Zytostatika

O: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität

SR oder META

PICO 2 - Wie sollten Hämoptysen bei Patienten mit einem Lungenkarzinom a) Initial und b) Bei fortbestehenden Blutungen primär behandelt werden.

P: Alle Patienten mit Lungenkarzinom und Hämoptysen

a) initial

b) Rezidiv-blutungen

I: Bronchialarterienembolisation

C: Bronchoskopie u.a.

O: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Rezidiv-blutungen

SR und META

PICO 3: Wie sollten Patienten mit einem Lungenkarzinom und Vena-cava-superior-Syndrom

a) Initial

b) bei therapierefraktärer Symptomatik

PICO 4 Wie sollten Patienten mit einem Lungenkarzinom und einer tracheobronchialen Tumorobstruktion behandelt werden?

P: Patienten mit einem Lungenkarzinom und Vena-cava-superior-Syndrom

Behandlung des Lungenkarzinoms mit Interventionellen Verfahren

I:

Abtragung exophytischer Tumoranteile mit der Kante des starren Bronchoskops, mit Zangen oder Ballons perkutane intravasale Stentimplantation

- Lasertherapie
- Elektroverfahren
- Kryotherapie
- Photodynamische Therapie
- Bronchiale und tracheale Stents
- Endobronchiale Brachytherapie
- O: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Funktions-verbesserung, Symptomatk??
- SR oder META

SR=Systematischer Review, META = Metaanalyse

4. Methodisches Vorgehen

4.1. Systematische Recherchen und Nutzung von Sekundärquellen

Für die in der Version 4 überarbeiteten Themen wurden neben Hinweisen der Experten*innen auf neue Studienergebnisse neue oder geänderte Zulassungsverfahren bei der europäischen Arzneimittelagentur ([EMA](#)), die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V ([AMNOG](#)) sowie die Ergebnisse einer internationalen "Living"-Leitlinie zum Lungenkarzinom ([ASCO-Living-Guideline zum NSCLC Stadium IV](#)) zur Themenpriorisierung berücksichtigt. Hieraus ergaben sich die folgenden kurzfristig bearbeiteten Fragestellungen für das Update der Version 4:

Frage 1: Nutzen- Schadensverhältnis einer neoadjuvanten oder adjuvanten Immunchemotherapie mit oder ohne zuvor durchgeführte Chemotherapie im Stadium II im Vergleich zu keiner Systemtherapie oder alleiniger Chemotherapie?

Frage 2: Nutzen- Schadensverhältnis einer adjuvanten Therapie mit Osimertinib bei Patienten mit NSCLC im Stadium IB und einer aktivierenden EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) versus keine Systemtherapie

Frage 3: Nutzen- Schadensverhältnis einer adjuvanten Therapie mit Osimertinib bei Patienten mit NSCLC im Stadium II und einer aktivierenden EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) versus keine Systemtherapie

Frage 4: Nutzen- Schadensverhältnis einer adjuvanten Therapie mit Osimertinib bei Patienten mit NSCLC im Stadium III und einer aktivierenden EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) versus keine Systemtherapie

Frage 5: Nutzen- Schadensverhältnis einer adjuvanten Therapie mit Alectinib nach kompletter Resektion bei Patienten mit NSCLC im Stadium II und ALK-Translokation versus Chemotherapie

Frage 6: Nutzen- Schadensverhältnis einer adjuvanten Therapie mit Alectinib nach kompletter Resektion bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA und ALK-Translokation versus Chemotherapie

Frage 7: Nutzen- Schadensverhältnis einer Therapie Osimertinib und Chemotherapie bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit EGFR Exon 19 Deletion mit ZNS-Metastasen versus alleinige Therapie mit Osimertinib

Frage 8: Nutzen- Schadensverhältnis einer First-Line Therapie mit Lazertinib und Amivantamab bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit EGFR Exon 19 Deletion versus alleiniger Systemtherapie mit Osimertinib

Frage 9: Sollte Afatinib oder Osimertinib bevorzugt versus andere Systemtherapien bei Patienten mit NSCLC Stadium IV und uncommon mutations im EGFR der Gruppe 1 eingesetzt werden. Sollte Afatinib im Vergleich zu Osimertinib bevorzugt eingesetzt werden?

Frage 10: Nutzen- Schadensverhältnis einer Therapie von Encorafenib und Binimetinib bei Patienten mit NSCLC Stadium IV und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation im Vergleich zu

einer Therapie mit Dabrafenib und Trametinib oder Chemoimmuntherapie (Standardkombinationen).

Frage 11: Nutzen- Schadensverhältnis einer Erstlinientherapie mit Selpercatinib bei Patienten im Stadium IV und nachgewiesener RET-Fusion im Vergleich zu Chemoimmuntherapie (Standardkombinationen).

Frage 12: Nutzen- Schadensverhältnis einer Therapie mit dem KRAS-Inhibitor Adagrasib bei Patienten im NSCLC Stadium IV und einer KRAS-G12C-Mutation nach Versagen einer Kombinations-Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu Sotorasib oder Docetaxel.

Frage 13: Nutzen- Schadensverhältnis einer Therapie mit dem Antikörper-Drug Konjugat Trastuzumab deruxteca bei Patienten mit NSCLC-Stadium IV mit einer HER2-Mutation nach Versagen mindestens einer Systemtherapie im Vergleich zu Standardsecondline-Therapie (Docetaxel+ Ramucirumab oder Nintedanib).

Ergänzung während der Konsultationsphase

Frage 14: Nutzen- Schadensverhältnis einer Therapie mit Alectinib bei Erwachsenen mit NSCLC und ALK-Translokation nach kompletter Resektion in den Stadien IB-IIIa im Vergleich zu einer Chemotherapie.

Frage 15: Aktualisierung zur Fragestellung aus der Version 2 (8.28) zum Nutzen- Schadensverhältnis einer Therapie mit Atezolizumab bei Erwachsenen mit NSCLC nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie in den Stadien II-III im Vergleich zu best supportive care.

Nutzung von Recherchen und Datenextraktionen, die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) erfolgt sind

Es erfolgte eine Recherche nach Frühen Nutzenbewertungen auf den Webseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – zuletzt am 20.11.2024.

Zu einigen Fragestellungen können vergleichende Studiendaten aus den AMNOG-Dokumenten als Grundlage einer Evidenzbewertung bzgl. Nutzen und Schaden gegenüber einer Vergleichsintervention verwendet werden. Zu anderen Fragestellungen sind die entsprechenden AMNOG-Verfahren entweder noch nicht abgeschlossen, noch nicht gestartet oder erlauben keine Wirksamkeitsaussagen aufgrund fehlender direkter Vergleiche. Eine Übersicht der identifizierten AMNOG-Verfahren gibt die folgende Tabelle:

Tabelle 1: Identifizierte AMNOG-Verfahren zu den Schlüsselfragen der Version 4

Fragestellungen	AMNOG-Verfahren	Vergleichende Studiendaten verfügbar
Frage 2, 3, 4	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1096/	X
Frage 5, 6	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1100/	

Fragestellungen	AMNOG-Verfahren	Vergleichende Studiendaten verfügbar
Frage 7:	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1107/	X
Frage 8:	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1129/	
Frage 10	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1135/	
Frage 13	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1017/	
Frage 14	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1100/	X
Frage 15	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1136/	X

Dort wo keine vergleichenden Daten aus dem AMNOG-Verfahren vorliegen oder ein Abschluss des Verfahrens noch nicht erfolgt ist, erfolgte die Bearbeitung der Fragen zunächst im Expertenkonsens.

Die Evidenzbewertung zu den in Tabelle 1 aufgeführten Fragestellungen mit vergleichenden Studiendaten erfolgte durch Mitarbeitende des OL-Office auf der Grundlage des GRADE-Ansatzes (<https://www.cochrane.de/ressourcen/grade>). Die Evidenzbewertung kann in Kapitel eingesehen werden.

5. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

5.1. Konsensusprozesse

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

Hinsichtlich der Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2025“) werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (A/B/0), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln

Für die Ableitung der Empfehlungsstärken galt das in Kapitel 5.2 dargestellte Vorgehen entsprechend dem AWMF-Regelwerk [1].

Die Empfehlungen inklusive der Empfehlungsstärken wurden von der Leitliniengruppe unter Nutzung formaler Konsensverfahren formuliert. Dies waren strukturierte Konsensuskonferenzen nach dem NIH-Typ (durchgehend als Online-Konferenz), die durch AWMF-zertifizierte Leitlinienberater*innen moderiert wurden.

Zur Vorbereitung der Konsensuskonferenzen wurden Online-Vorabstimmungen (über die Rückmeldeplattform des Leitlinienprogramms) durchgeführt. Empfehlungen, die mit einer

Beteiligung von mind. 75% der Leitliniengruppe und einer Zustimmung von >95% ohne inhaltlich relevante Kommentare abgestimmt wurden, wurden in der Konferenz als final abgestimmt betrachtet.

Die Konsentierung erfolgte in der Konferenz unter Berücksichtigung der folgenden Schritte:

- Vorstellung der Empfehlungsvorschläge, die nicht im Rahmen der Vorabstimmung konsentiert werden konnten.
- Gelegenheit zu Rückfragen, zur Klärung der Evidenzgrundlage durch das Plenum, Einbringung von begründeten Änderungsanträgen, Abstimmung der Empfehlungen und Änderungsanträge;
- bei fehlendem Konsens Diskussion; Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung;

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

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

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

Die Abfolge der Priorisierungen und Konsentierungen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ablauf der Konsensfindungsprozesse

Prozess	Datum/ Zeitraum	Themen
Webmeetings der Steuergruppe	15.01.2024; 29.01.2024 und 04.03.2024	Vorstellung der Themen für die Aktualisierung Einteilung der Arbeitsgruppen (AGs) Weitere Organisation der Formulierung PICO-Fragen für die externe Recherche Definition von Arbeitspaketen für die AGs. Besprechung der anstehenden Prozesse (Vorgehen bei Living-Guideline)
Webmeetings der Steuergruppe	08.04.2024 22.04.2024 10.06.2024	Besprechung Kapitel 11 mit der Arbeitsgruppe Status der bisherigen Literaturrecherche und Kapitelüberarbeitungen
Konsensuskonferenz	15.07.2024	Neue/modifizierte Empfehlungen in folgenden Kapiteln: Risikofaktoren berufliche Exposition und Lungenkrebs Molekularpathologie

Prozess	Datum/ Zeitraum	Themen
		Stadium II neoadjuvante Immunchemotherapie Stadium I/II adjuvante Therapien Stadium III adjuvante Therapien NSCLC Stadium IV neue Therapien bei Treibermutationen Kapitel SCLC Stadium IV eine Empfehlung gelöscht
Online-Nachabstimmungen nach Konsensuskonferenz im DELPHI-Verfahren	September 2024	2 Empfehlungen adjuvante Therapie NSCLC Stadium I/II und III Flowcharts NSCLC Stadium I/II und III und NSCLC Stadium IV mit Treibermutationen Alle restlichen Kapitel wurden mittels Blockabstimmung konsentiert
Öffentliche Konsultationsphase	Dezember 2024/Januar 2025	Alle Themen
Review durch die beteiligten Fachgesellschaften	Dezember 2024/Januar 2025	Alle Themen
Online-Nachabstimmungen nach Konsultation im DELPHI-Verfahren.	Februar 2025	Empfehlungen 5.2 bis 5.13; 8.28; 8.30; 8.50; 8.59; 8.64; 8.71; 8.72; 8.110; 8.124; 8.126; 8.151; 8.152; 9.11; 9.18 Flowcharts NSCLC Stadium III und SCLC Stadium III (Details siehe Tabelle 3 und 4)

5.2. 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

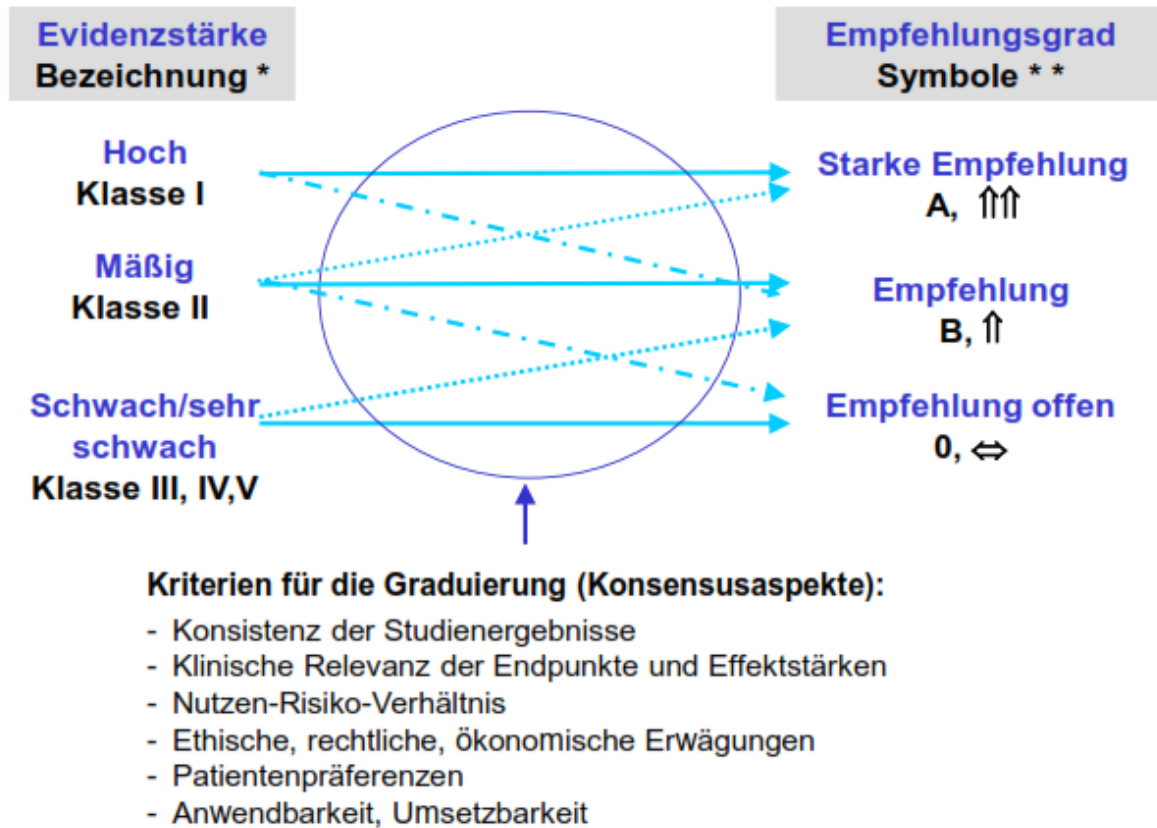


Abbildung 1: : Schema zur Darstellung der Kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

*: 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

Nach Abschluss des Konsultationsverfahrens erfolgt eine reguläre Aktualisierung der Qualitätsindikatoren nach den Methoden des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik>) Die überarbeiteten Qualitätsindikatoren werden in der Version 4.1 publiziert.

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 erfolgte die formale Freigabe durch die Vorstände der involvierten Fachgesellschaften und ein öffentliches 4-wöchiges Konsultationsverfahren der vorläufigen Langversion und Zusatzdokumente zur Methodik (Leitlinienreport). Die Konsultationsfassungen wurden auf den Internetseiten der AWMF und des Leitlinienprogramms Onkologie veröffentlicht und konnten innerhalb von 4 Wochen 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 Leitliniengruppe die Kommentare und konsentierete Änderungserfordernisse. Die eingegangenen Kommentare sowie deren Bewertung durch die Leitliniengruppe werden an dieser Stelle im finalen Leitlinienreport der Version 4.0 dargestellt.

Die beteiligten Fachgesellschaften wurden nach Abschluss der Konsultationsphase über die Änderungen an der Leitlinie informiert und um Mitteilung gebeten, falls diese den Änderungen nicht zustimmen. Eine solche Mitteilung erfolgte nicht.

7.1. Kommentare zu Empfehlungen/Statements

Tabelle 3: Kommentare zu Empfehlungen/Statements und deren Bearbeitung

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
Empfehlg. 8.71	Patienten mit NSCLC Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress soll bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen eine Konsolidierung mit dem PD-L1 Antikörper Durvalumab über 1 Jahr angeboten werden.	Diese Empfehlung wäre auf Patienten zu beziehen mit molekulargenetischem Wildtyp für EGFR.	Im Hintergrundtext wird noch aufgeführt, dass keine pos. Evidenz für zielgerichtete Therapien vorliegt. Die Ergebnisse der LAURA Studie werden noch nicht berücksichtigt. Osimertinib wurde auf Basis der Ergebnisse der LAURASTUDIE bereits in 12/24 zugelassen für die Konsolidierung bei EGFR-pos NSCLC nach Chemoradiotherapie.	Empfehlung 8.71 wurde modifiziert: Patienten mit NSCLC Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress, die keine typische aktivierende EGFR-Mutation (del 19, L858R) aufweisen, soll bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen eine Konsolidierung mit dem PD-L1 Antikörper Durvalumab über 1 Jahr angeboten werden.
Empfehlg. 8.93	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit/ohne Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen einen Angiogenese-Inhibitor sollte eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden. Eine Drittlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten, mit einer Monotherapie wie Gemcitabine oder Vinorelbine,	Diese Empfehlung würde ich so nicht unbedingt stehen lassen.	Sofern der Patient mit platinbasierter Chemo + ICI behandelt wurde, so wäre der Zeitpunkt des Progress von wesentlicher Bedeutung. Bei Patienten, die nach Beendigung der platinhaltigen Chemotherapie während einer ICI Monotherapie (Erhaltungsphase) einen Progress erleiden, sollte die Dauer des chemotherapiefreien Intervalls berücksichtigt werden. Sofern das Intervall länger als 6 Monate ist, würde ich nicht zwingend von einer Platinresistenz ausgehen	Empfehlung bleibt bestehen, da keine Daten für eine Rechallenge zur Verfügung stehen.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	kann bei gutem ECOG (0-1) angeboten werden		<p>und eine erneute platinbasierte Chemo erwägen.</p> <p>Eine Chemotherapie mit Docetaxel + / - Ramucirumab als Zweitlinientherapie bei Plattenepithelkarzinomen würde ich nicht bevorzugen, sofern die Patienten in der Erstlinie mit Chemo + ICI behandelt wurden.</p> <p>Diese Patienten werden in der Erstlinie i. d. Regel bereits mit Paclitaxel behandelt und ein Wechsel auf Docetaxel als Zweitlinie ist aus meiner Sicht nicht sinnvoll.</p> <p>Die Revelstudie kann hier die Therapie nicht leiten, da in beiden Armen eine Docetaxeltherapie erfolgte.</p> <p>Die Frage welche Zweitlinientherapie in diesem Setting am besten ist, ist ungeklärt.</p>	
Empfehlg. 8.109	<p>NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV, die in der Erstlinie eine Immunchemotherapie erhalten haben, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden.</p> <p>Therapieoptionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Docetaxel ± Nintedanib oder Ramucirumab · Pemetrexed 		Bei dieser Empfehlung würde ich ebenfalls den Zeitpunkt des Tumorprogress bei der Auswahl der Zweitlinientherapie berücksichtigen und bei Progress während der ICI-Erhaltungstherapie ggfs. eine erneute platinbasierte Chemotherapie diskutieren.	Empfehlung bleibt bestehen, da keine Daten für eine Rechallenge zur Verfügung stehen.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
Empfehlg. 8.138	Patienten mit NSCLC Stadium IV mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll als Erstlinientherapie Crizotinib oder Entrectinib angeboten werden. Bei ZNS metastasierten ROS-1 + NSCLC soll Entrectinib angeboten werden.		Repotrectinib hat in 11/ 2024 eine Zulassungsempfehlung vom CHMP der EMA bekommen, so das in den nächsten Tagen mit der Zulassung gerechnet werden kann. Angesichts der sehr guten Wirksamkeit (v.a. im ZNS) wäre es zu erwägen diesen TKI hier aufzuführen.	Zulassung im Januar 2025 Überarbeitung inkl. Evidenzbewertung erfolgt während der nächsten Aktualisierung
Empfehlg. 8.145	Patienten mit NSCLC Stadium IV mit nachgewiesener NTRK 1-3 Fusion soll eine Therapie mit Larotrectinib oder Entrectinib angeboten werden.		Auch hier wäre es zu erwägen Repotrectinib aufzuführen	Zulassung im Januar 2025 Überarbeitung inkl. Evidenzbewertung erfolgt während der nächsten Aktualisierung
Empfehlg. 8.149	Patienten mit NSCLC Stadium IV 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		Da Capmatinib zwar in Deutschland zugelassen aber nicht marktverfügbar ist und damit für eine Capmatinibtherapie ein Import erforderlich ist (Zeitverzögerung, administrativer Aufwand), wäre es sinnvoll auf diesen Sachverhalt hinzuweisen. Tepotinib weist eine vergleichbare Wirksamkeit auf wie Capmatinib und ist in Deutschland marktverfügbar.	Empfehlung bleibt bestehen, wurde ergänzt um Asterisk: * nicht marktverfügbar in DE Die Evidenz ist für Capmatinib gegeben, LL ist auch für Schweiz und Österreich gültig, hier ist Capmatinib erhältlich.
8.6.5.1/ 323	Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (bevorzugt Alectinib, Brigatinib oder Lorlatinib) angeboten werden.	Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer ALK-Translokation soll in der Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor (<u>be-</u>	Lorlatinib hat in der CROWN-Studie ein medianes progressionsfreie Überleben (PFS) von über 5 Jahren gezeigt, was das längste berichtete PFS bei fortgeschrittenem NSCLC darstellt. Im Vergleich zu Crizotinib	Empfehlung 8.126 wurde modifiziert: Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer ALK-Translokation soll in der

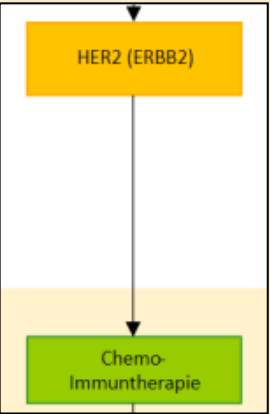
Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		<p>vorzuzug Lorlatinib, nachrangig Alectinib und Brigatinib) angeboten werden.</p>	<p>zeigte Lorlatinib eine signifikant höhere Wirksamkeit sowohl systemisch als auch intrakraniell. Die Wahrscheinlichkeit, nach 5 Jahren frei von intrakranieller Progression zu sein, lag bei 92% für Lorlatinib im Vergleich zu 21% für Crizotinib.</p> <p>Lorlatinib verzögerte die ZNS-Progression bei Patienten mit bestehenden Hirnmetastasen und das Entstehen einer ZNS-Erkrankung bei Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Von 114 mit Lorlatinib behandelten Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn entwickelten nur 4 Patienten während der Behandlung mit Lorlatinib intrakranielle Läsionen, was darauf hindeutet, dass Lorlatinib die Entwicklung von Hirnmetastasen verzögern kann (1).</p> <p>Hirnmetastasen bei ALK-positivem NSCLC sind besonders bedeutend, weil sie die Prognose und Lebensqualität der Patienten erheblich beeinflussen. Bei 23,8 % der Patient:innen mit einem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Hirnmetastasen vor – nach drei Jahren liegt dieser Anteil bei 58,4 % (2).</p>	<p>Erstlinientherapie die Therapie mit einem zugelassenen ZNS-wirksamen ALK-Inhibitor angeboten werden, unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen bevorzugt Lorlatinib, alternativ Alectinib oder Brigatinib.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			<p>Bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigte Lorlatinib eine intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR) von 92% (95%-KI: 62-100), während Crizotinib eine IC-ORR von 33% (95%-KI: 4-78) aufwies. 58% der Patienten unter Lorlatinib erreichten ein vollständiges IC-Ansprechen, während kein Patient unter Crizotinib ein vollständiges IC-Ansprechen erreichte.</p> <p>Diese Daten zeigen die überlegene Wirksamkeit von Lorlatinib bei der Behandlung von Hirnmetastasen im Vergleich zu Crizotinib (1).</p> <p>Eine systematische Überprüfung und Netzwerk-Metaanalyse hat gezeigt, dass Lorlatinib im Vergleich zu anderen ALK-TKIs wie Alectinib und Brigatinib eine überlegene PFS bietet. Die Hazard Ratios (HR) für die PFS im Vergleich zu Alectinib und Brigatinib lagen bei 0.61 bzw. 0.57.</p> <p>Die Studie von Ou, S-H. et al. hebt hervor, dass Lorlatinib eine überlegene Wirksamkeit bei der Behandlung von Hirnmetastasen im Vergleich zu anderen TKIs wie Alectinib und Brigatinib aufweist (3).</p> <p>Quellen:</p>	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			<p>1. Solomon BJ, et al. J Clin Oncol. 2024. doi:10.1200/JCO.24.00581</p> <p>2. Rangachari D et al. Lung Cancer. 2015;88(1):108-111.</p> <p>3. Systematic review and network meta-analysis of lorlatinib with comparison to other anaplastic lymphoma kinase (ALK) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as first-line treatment for advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC); Ou, S-H. et al. Lung Cancer, Published online September 29, 2024. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107968</p>	
308	*Cave noch keine Zulassung (8.113)	Fußnote und * entfernen	Amivantamab in Kombination mit Lazertinib wurde am 19.12.2024 von der Europäischen Kommission zugelassen (Notification Date am 20.12.2024).	Fußnote wurde entfernt
309	*Cave noch keine Zulassung (8.114)	Fußnote und * entfernen	Amivantamab in Kombination mit Lazertinib wurde am 19.12.2024 von der Europäischen Kommission zugelassen (Notification Date am 20.12.2024).	Fußnote wurde entfernt
319	(8.124) Nach Versagen einer Therapie mit Osimertinib kann bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC Stadium IV und ECOG 0-1 insbesondere eine Kombinationstherapie mit	Nach Versagen einer Therapie mit Osimertinib kann bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC Stadium IV und	Gibt es eine Begründung der Reihenfolge bzw der Priorisierung? Die Mariposa 2 Studie stellt mit 687 Patienten die größte im reinen Post-Osimertinib durchgeführte Studie dar	Empfehlung 8.124 wurde modifiziert: Nach Versagen einer Therapie mit Osimertinib bei Patienten mit EGFR-mutiertem

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	<p>Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden.</p> <p>Alternativ kann eine Chemotherapie Kombination (ohne Immuncheckpoint-Inhibitor) oder eine Chemotherapie-Kombination mit Amivantamab angeboten werden.*</p> <p>*Cave: noch keine Zulassung</p>	<p>ECOG 0-1 eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden.</p> <p>Alternativ kann eine Chemotherapie Kombination (ohne Immuncheckpoint-Inhibitor) oder eine Chemotherapie-Kombination mit Amivantamab angeboten werden.</p>	<p>und hat eine sehr robuste Evidenz geschaffen.</p> <p>Amivantamab in Kombination mit Chemotherapie wurde am 22. August von der Europäischen Kommission zugelassen. (Notification Date am 23.08.2024).</p> <p><i>Passaro, A. et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. Annals of Oncology 0, (2023).</i></p>	<p>NSCLC Stadium IV und ECOG 0-1 kann</p> <p>eine Chemotherapie Kombination mit Amivantamab</p> <p>oder</p> <p>eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab</p> <p>oder</p> <p>eine Chemotherapie Kombination (ohne Immuncheckpoint-Inhibitor) angeboten werden.</p>
8.6.11 / 345	<p>EK: Patienten mit NSCLC Stadium IV und einer KRAS-G12C-Mutation sollte nach Versagen einer Kombinations-Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie eine zielgerichtete Therapie mit einem KRAS-Inhibitor (Adagrasib oder Sotorasib) angeboten werden.</p>	<p>A, 1b: Patienten mit NSCLC Stadium IV und einer KRAS-G12C-Mutation soll nach Versagen einer Kombinations-Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie eine zielgerichtete Therapie mit dem KRAS G12C-Inhibitor (Sotorasib) angeboten werden.</p>	<p>In unserer Begründung nehmen wir Bezug auf die im Leitlinienreport gestellte Frage 12 (Konsultationsfassung.pdf ; Kapitel 4.1, Seite 10):</p> <p><i>„Nutzen-Schadensverhältnis einer Therapie mit dem KRAS-Inhibitor Adagrasib bei Patienten im NSCLC Stadium IV und einer KRAS-G12C-Mutation nach Versagen einer Kombinations-Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu Sotorasib oder Docetaxel“</i></p> <p>Für beide KRAS G12C-Inhibitoren liegen Phase III-Studien vor [1219;</p>	<p>Empfehlung wurde aufgeteilt, alte Evidenz zu Sotorasib wieder berücksichtigt.</p> <p>Empfehlung 8.151</p> <p>Grad A, LoE 1b: „Patienten mit NSCLC Stadium IV und einer KRAS-G12C-Mutation soll nach Versagen einer Kombinations-Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie eine zielgerichtete Therapie mit einem KRAS-Inhibitor (Sotorasib) angeboten werden.</p> <p>Empfehlung 8.152</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			<p>https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA8509].</p> <p>Für das marktverfügbare Sotorasib wurde die Phase III-Studie Sotorasib vs Docetaxel voll publiziert [1219] und der Zusatznutzen im AMNOG-Prozess am 03.08.2023 bestätigt (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/918/#beschluesse).</p> <p>Für Adagrasib liegen Daten im Vergleich vs. Docetaxel nur als Kongress-Abstract bzw. -präsentation vor (s.o.). Eine „peer-reviewed“ Vollpublikation mit Daten zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität aus der Phase III-Studie fehlt, so daß es unserer Auffassung nach erhebliche Unterschiede in der Evidenz der bisher publizierten Daten zu Sotorasib bzw. Adagrasib gibt. Zudem wurde über den Nutzen von Adagrasib noch nicht vom G-BA beschlossen.</p> <p>Ebenfalls ist anzumerken, daß Daten aus randomisierten Studien zum Vergleich von Adagrasib vs. Sotorasib (wie in Frage 12 aufgeführt) nicht vorliegen.</p> <p>Aus diesem Grund schlagen wir die o.g. Änderung des Textes basierend auf der Version 3.0 vor.</p>	<p>EK: „ Patienten mit NSCLC Stadium IV und einer KRAS-G12C-Mutation sollte nach Versagen einer Kombinations-Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie eine zielgerichtete Therapie mit einem KRAS-Inhibitor (Adagrasib) angeboten werden. * Cave: momentan nicht marktverfügbar in DE</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			<p>Da die Daten der randomisierten Studie zu Adagrasib vs. Docetaxel von wissenschaftlichen Interesse sind, sollten diese unter Berücksichtigung unserer Anmerkungen im Begleittext erwähnt werden.</p>	
<p>8.6.15 (Seite 366)</p>	<p>Abbildung 19; HER2 (ERBB2), 1.Linie: “Chemoimmunotherapie”</p> 	<p>Chemotherapie +/- Immuntherapie</p>	<p>Tatsächliche Zulassung (s. aktuelle Fachinformation): <i>“Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen”</i></p>	<p>Algorithmus wurde angepasst (redaktionell)</p>
<p>8.3.4 Post-operative Systemtherapie (S. 198)</p>	<p>Empfehlung 8.31 EK – Konsensbasierte Empfehlung: Patienten mit NSCLC im Stadium II und einer ALK-Translokation sollte nach kompletter Resektion eine adjuvante Therapie mit Alectinib über 2 Jahre angeboten werden.</p>	<p>Empfehlung 8.31 Empfehlungsgrad B – Evidenzbasierte Empfehlung: Patienten mit NSCLC im Stadium II und einer ALK Translokation sollte nach kompletter Resektion eine adjuvante Therapie mit</p>	<p>In der Empfehlung 8.31 (Stadium II) ist die ALINA-Studie (Phase III Studie zur adjuvanten Therapie von Alectinib bei ALK positiven Patienten) nicht als Evidenz aufgeführt, im Gegensatz zu der Empfehlung 8.52 (Stadium IIIA). Dementsprechend handelt es sich</p>	<p>Evidenzbericht auf Grundlage von AMNOG-Daten durch OL-Office erstellt. Beide Empfehlungen werden als Evidenzbasierte Empfehlungen geführt.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		Alectinib über 2 Jahre angeboten werden. Level of Evidence: [669]	bei 8.31 nur um eine konsensbasierte Empfehlung. In unseren Augen sollte hier in Übereinstimmung mit der Empfehlung für Stadium IIIA eine evidenzbasierte Empfehlung ausgesprochen werden, da in der ALINA Studie Patienten im Stadium IB-III A eingeschlossen waren und eine Verbesserung des DFS in allen Stadien beobachtet wurde. Die ALINA Studie ist zwar im Hintergrund-Informationstext zu 8.31 (S. 201-202) aufgeführt, nicht aber als Evidenz in der eigentlichen Empfehlung. [669]: Wu Y, Dziadziuszko R, Ahn J, Barlesi F, Nishio M, Lee D, et al. Alectinib in Resected. N Engl J Med. 2024;390(14):1265-1276. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38598794/	
8.6.2.3 Systemtherapie bei Systemtherapie bei Pat. mit Plattenepithelkarzinom	8.95, 8.96, 8.97, 8.98, 8.99 sowie 8.110, 8.111, und Verweis auf 8.96, 8.97, 8.98	Aufnahme der Behandlungsmöglichkeit analog zu ECOG 0-1 (vor allem Chemolmmuntherapie): Beispiel „Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV sowie ECOG 2, welche für eine Platinhaltige Therapie in Frage kommen,	Auswertungen aus dem CRISP Register sowie Expertenmeinungen deuten darauf hin, dass auch ECOG2 Patienten in bestimmten Fällen (beispielsweise tumorbedingter ECOG 2 Status und mit hohem Remissionsdruck) eine Immun-Checkpoint-InhibitorKombinationstherapie mit platinhaltiger Chemotherapie verabreicht wird.	Einleitung mit Verweis auf mögliche Behandlung analog ECOG 0-1 wurde eingefügt. Empfehlungen 8.96 und 8.98 wurden gelöscht, da überholt.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
<p>ECOG2 oder ältere Patienten (S. 273 – 274)</p> <p>sowie</p> <p>8.6.3.3</p> <p>Systemtherapie bei Pat. mit</p> <p>Nicht-Plattenepithelkarzinom</p> <p>ECOG2</p> <p>oder ältere Patienten</p> <p>(S. 300)</p>		<p>sollte analog den Empfehlungen für ECOG 0-1 Patienten (siehe Empfehlung 8.82) behandelt werden: [...]“</p> <p>„Bei NSCLC-Patienten mit NichtPlattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2, welche für eine Platinhaltige Therapie in Frage kommen, sollte analog den</p> <p>Empfehlungen für ECOG 0-1 Patienten (siehe Empfehlung 8.100) behandelt werden: [...]“</p>	<p>In unseren Augen sollten die Empfehlungen für ECOG 2 Patienten sowohl für Plattenepithelkarzinom als auch NichtPlattenepithelkarzinom dahingehend angepasst werden, dass in der Erstlinientherapie diese Patienten (so lange sie für eine Platinhaltige Chemotherapie in Frage kommen) analog ECOG 0-1 behandelt werden können, also z.B. eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden kann (siehe Empfehlungen 8.82 sowie 8.100).</p> <p>CRISP Interim analysis NSCLC stage IV, IIIB/C palliative (Database cut: 30.09.2023) – Data on file</p>	<p>Empfehlung 8.110 wurde analog zur Empfehlung 8.97 neu ergänzt.</p> <p>Valide publizierte CRISP-Daten für eine Evidenz stehen nicht zur Verfügung.</p>
<p>8.6.2.3</p> <p>Systemtherapie bei Pat. mit</p> <p>Plattenepithelkarzinom</p> <p>ECOG2</p> <p>oder ältere Patienten (S. 273)</p>	<p>Empfehlung 8.96</p> <p>Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV sowie ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte</p> <p>Kombinationen, z. B.</p> <p>Carboplatin/Paclitaxel angeboten werden.</p>	<p>Ggf. Streichen oder Anpassung der Empfehlung</p>	<p>Vgl. Begründung oben:</p> <p>Expertenmeinung haben bestätigt, dass bei ECOG 2 Patienten, die für eine Platinhaltige Chemotherapie geeignet sind, dies meist in Kombination mit einer Immuntherapie</p> <p>(oder bei PD-L1 \geq 50% eine Immunmonotherapie) verabreicht wird.</p> <p>Deshalb wäre zu prüfen inwieweit die Empfehlung einer ausschließlich</p>	<p>gelöscht, siehe oben</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			<p>platinbasierten Chemo-Kombinationen noch zeitgemäß ist und ob dies noch der klinischen Praxis entspricht bzw. genauer zu definieren, welches Patientenkollektiv für diese Therapie in Frage kommt</p>	
Kapitel 8.5	Betrifft das gesamte Kapitel 8.5	Aufnahme der perioperativen Behandlungsoption mit Pembrolizumab (KN-671) in das Kapitel 8.5 – Stadium IIIA und IIIB(N2) inkl. Aktualisierung der Flowcharts	<p>Pembrolizumab ist seit dem 28.03.2024 zugelassen für die perioperative Behandlung des resezierbaren NSCLC im Stadium II-IIIB(N2).</p> <p>Auszug aus der Fachinformation für Pembrolizumab:</p> <p>„KEYTRUDA ist in Kombination mit Platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.“</p> <p>„Die folgenden Selektionskriterien definieren Patienten mit hohem Rezidivrisiko, die in das Anwendungsgebiet eingeschlossen sind und die eine Patientenpopulation mit einer Er-</p>	Das Kapitel 8.5 wird während der nächsten Aktualisierung umfänglich, auch hinsichtlich der perioperativen Behandlungsoptionen, überarbeitet.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			<p>krankung des Stadiums II – IIIB (N2) gemäß der 8. Auflage der Stagingkriterien wider-</p> <p>spiegeln: Tumorgröße > 4 cm; oder Tumoren jeglicher Größe, mit entweder N1- oder N2-Status; oder Tumoren, die in thorakale Strukturen eindringen (direkt in die Pleura parietalis, die Brustwand, das Zwerchfell, den Nervus phrenicus, die Pleura media-</p> <p>stinalis, das Perikard parietalis, das Media-</p> <p>stinum, das Herz, die großen Gefäße, die Luftröhre, den Nervus laryngeus recurrens, die Speiseröhre, die Wirbelkörper, die Cari-</p> <p>na); oder Tumoren, die einen Hauptbronchus mit einem Tumor > 4 cm einbeziehen; oder Tumoren > 4 cm, die eine sich bis zum Hilus erstreckende obstruktive Atelektase verursachen; oder Tumoren mit separaten Knoten im selben Lappen oder einem anderen ipsi-</p> <p>lateralen Lappen als dem Primärlappen.“</p>	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			Quelle: MSD Fachinformation Keytruda (Stand 10.2024) www.fachinfo.de/fi/detail/021480	
8.3 Stadium I/II / S. 197	8.28 Patienten mit NSCLC im Stadium IB und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R), sollte nach kompletter Resektion eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	Patienten mit NSCLC im Stadium IB und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R), soll nach kompletter Resektion eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	In der ADAURA Studie zeigte sich ein deutlicher OS-Vorteil in der gesamten Studienpopulation IB-IIIa (HR 0,49 [95%KI 0,34;0,70]). Dieser Effekt zeigt sich gleichermaßen in der Subgruppenanalyse des OS im Stadium IB (HR 0,44 [95%KI 0,17;1,02]). (Tsuboi et al. N Eng J Med, 2023)	Empfehlung 8.28 modifiziert: Patienten mit NSCLC im Stadium IB und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R), soll nach primärer R0- Resektion eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.
8.3 Stadium I/II / S. 197	8.30 Patienten mit NSCLC im Stadium II und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R), bei denen nach kompletter Resektion keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden kann, sollte eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	Patienten mit NSCLC im Stadium II und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R), bei denen nach kompletter Resektion keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden kann, soll eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	In der ADAURA Studie zeigte sich ein deutlicher OS-Vorteil in der gesamten Studienpopulation IB-IIIa (HR 0,49 [95%KI 0,34;0,70]). Dieser Effekt zeigt sich gleichermaßen in der Subgruppenanalyse des OS sowohl bei Patienten mit als auch ohne adjuvante Chemotherapie (mit adjuvanter Chemotherapie HR 0,49 [95% KI 0,30;0,79], ohne adjuvante Chemotherapie HR 0,47 [95%KI 0,25;0,83]). (Tsuboi et al. N Eng J Med, 2023)	Empfehlung 8.30 modifiziert: Patienten mit NSCLC im Stadium II und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R), bei denen nach primärer R0- Resektion keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden kann, soll eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.
S. 224 / Empfehlung 8.50	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur	Zur Einheitlichkeit mit den folgenden Empfehlungen 8.51 und 8.52. Zulassung adjuvant Osimertinib	Empfehlung 8.50 modifiziert:

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	Deletion, Exon 21 L858R) soll nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	nach Resektion, die Resektabilität im Stadium IIIA nach Diskussion im Tumorboard definiert.	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach primärer R0- und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.
Kapitel 8.5.7 Seiten: 251-253	Flowcharts Stadium III: Bei allen Flow-Charts steht aktuell nur die konsolidierende Immuntherapie nach simultaner RCT.	Inklusion: Bei Vorliegen einer EGFR-Mutation (Ex19del/L858R) Konsolidierung mit Osimertinib nach simultaner und sequenzieller RCT unabhängig von der PD-L1 Expression	Siehe Begründung oben – Zulassung Osimertinib 12/2024: „ <i>Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist</i> “ (Fachinformation Osimertinib)	Algorithmus aktualisiert Neue Empfehlung 8.72: Patienten mit NSCLC Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress, die eine typische aktivierende EGFR-Mutation (del 19, L858R) aufweisen, sollte eine Konsolidierung (bis zur Krankheitsprogression) mit dem EGFR-TKI Osimertinib angeboten werden, unabhängig von der PD-L1 Expression.
Kapitel 8.3.6 Seite 206	Flowchart Stadium I / II: In dem Flowcharts ist die kombinierte Immunchemotherapie nur als neoadjuvante Induktionstherapie vermerkt. Perioperative Immunkonzepte, die die Immuntherapie auch	Änderung des Flowcharts: Nach einer R0 Resektion kann nach Zulassungsstatus und vorangegangener neoadjuvanter Immunchemotherapie die Immuntherapie in der Adjuvanz konsolidierend	Für das Stadium IIA und IIB haben mehrere perioperative Immuntherapiekonzepte mit den Substanzen Nivolumab, Pembrolizumab oder Durvalumab, einen EFS oder OS Vorteil demonstriert ¹⁻³ . Darüber hinaus wurde gezeigt, dass perioperative	Das Kapitel 8.3 wird während der nächsten Aktualisierung umfänglich, auch hinsichtlich der perioperativen Behandlungsoptionen, überarbeitet.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	nach der Operation fortsetzen, fehlen in dem Flowchart	fortgeführt werden: Aufnahme des entsprechenden Textes als neue Box nach R0 Resektion oder eigenständiger Behandlungspfad bestehend aus neoadj IO, OP und adj. IO	Immuntherapiekonzepte bei manchen Patienten den rein neoadjuvanten Immuntherapiekonzepten überlegen sind ⁵ . Diese perioperativen Immuntherapien sind bereits zugelassen (Pembrolizumab) oder die Zulassung wird in Kürze erwartet (Durvalumab), sodass diese Optionen neben der rein neoadjuvanten Immunchemotherapie in den Flowcharts widerspiegelt werden sollten.	
Kapitel 8.5.5 Empfehlung 8.64 Seite 239	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIB, nur T3N2, und in Abhängigkeit der PD-L1-Expression kann im Rahmen einer Induktion eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden.	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIB, nur T3N2, soll im Rahmen einer Induktion eine kombinierte Immunchemotherapie eingesetzt werden. Die Checkpointinhibitortherapie kann, abhängig vom Zulassungsstatus, postoperativ fortgesetzt werden.	Mehrere Studien haben gezeigt, dass neoadjuvante oder perioperative Immuntherapiekonzepte der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie im Stadium IIIA – IIIB (N2) überlegen sind ^{1-3,6} und somit als der neue Therapiestandard angesehen werden. Dies wird durch die Aufnahme einer „Soll-Empfehlung“ besser deutlich. Separate Subgruppenauswertungen haben den Vorteil der Immunchemotherapie explizit auch für Patienten mit N2 Erkrankung bewiesen ^{7,8} . Zudem ist durch die Zulassung von Pembrolizumab der Einsatz einer Immunchemotherapie unabhängig vom PD-L1 Status möglich, sodass der Einschub „in Abhängigkeit der	Empfehlung 8.64 modifiziert: Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIB, nur T3N2, (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und Empfehlung einer medikamentösen Induktionstherapie soll eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Die Checkpointinhibitortherapie kann abhängig vom Zulassungsstatus postoperativ fortgesetzt werden. Empfehlung 8.59 analog modifiziert:

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			PD-L1 Expression“ entfernt werden könnte.	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIA3 (ohne EGFR- oder ALK-Alteration) und Empfehlung einer medikamentösen Induktionstherapie soll eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Die Checkpointinhibitortherapie kann unabhängig vom Zulassungsstatus fortgesetzt werden.
Kapitel 8.5.7 Seiten: 251-253	Flowcharts Stadium III: In allen Flowcharts ist die Empfehlung zur konsolidierenden Immuntherapie lediglich im Falle einer vorangegangenen <u>simultanen</u> Radiochemotherapie vermerkt. Durvalumab ist jedoch auch nach <u>sequenzieller</u> Radiochemotherapie als Konsolidierungstherapie zugelassen	Änderung der Flowcharts: Hinzufügen von „ gefolgt <i>Konsolidierung mit Checkpointinhibitor</i> “ bei allen Vorkommnissen der sequenziellen Radiochemotherapie.	Durvalumab ist unabhängig von der Art der definitiven Radiochemotherapie in Deutschland zugelassen (Fachinformation Imfinzi, Stand Juli 2024) In der Zulassungsstudie PACIFIC waren lediglich Patienten nach simultaner Radiochemotherapie eingeschlossen. Die Zulassung erfolgte jedoch unabhängig der Art der definitiven Radiochemotherapie. In mehreren folgenden Studien konnte die Wirksamkeit der Konsolidierungstherapie mit Durvalumab auch nach sequenzieller Radiochemotherapie bestätigt werden. So zeigte sich in der retrospektiven PACIFIC-R Studie, in die Patienten aus dem Early Access Programm von Durva-	korrigiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			<p>lumab rekrutiert wurden, nach sequenzieller Radiochemotherapie ein medianes PFS von 23.2 Monaten (95% KI: 16.9-28.8 Monate) sowie eine 3 Jahres-PFS- bzw. OS-Rate von 38.9 % bzw. 57.9 %. (Filippi, A. R. et al. 2024. "Real-World Outcomes with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Patients with Unresectable Stage III NSCLC: Interim Analysis of Overall Survival from PACIFIC-R." ESMO Open 9(6): 103464.)</p> <p>Zudem zeigte sich in der Phase II Studie PACIFIC 6, in die 117 Patienten nach sequenzieller Radiochemotherapie eingeschlossen wurden, ein medianes PFS von 13.1 Monaten (95% KI: 7.4-19.9 Monate) sowie ein medianes OS von 39.0 Monaten (95% KI: 30.6-NC) und eine 2 Jahres-PFS- Rate von 35.3 % bzw. 3-Jahres OS-Rate von 56.5 %. (Garassino, M. C. et al. 2023. "LBA61 Durvalumab (Durva) after Sequential Chemoradiotherapy (CRT) in Patients (Pts) with Unresectable Stage III NSCLC: Final Analysis from PACIFIC-6." Annals of Oncology 34: S1301-2.)</p>	
Empfehlg. 8.71 Seite 246	Patienten mit NSCLC Stadium III nach definitiver Radiochemo-	Patienten mit NSCLC Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress	Seit Dezember 2024 ist Osimertinib bei zur „ <i>Behandlung von erwachse-</i>	Neue Empfehlung 8.72:

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	<p>pie ohne Progress soll bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen eine Konsolidierung mit dem PD-L1 Antikörper Durvalumab über 1 Jahr angeboten werden.</p>	<p>soll bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen eine Konsolidierung mit dem PD-L1 Antikörper Durvalumab über 1 Jahr angeboten werden. Bei Vorliegen einer EGFR-Mutation (Exon19 Deletion oder L858R Substitutionsmutation) soll unabhängig von der PD-L1 Expression eine konsolidierende Therapie mit Osimertinib bis zur Krankheitsprogression angeboten werden.</p>	<p><i>nen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist“</i> zugelassen. (Fachinformation Tagrisso, Stand Dezember 2024)</p> <p>Die Zulassung für Osimertinib in dieser Indikation begründet sich auf die Ergebnisse der Phase III LAURA Studie, in die 216 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablen NSCLC mit Vorliegen einer EGFR Mutation als Exon 19 Deletion oder L858R Substitutionsmutation nach simultaner oder sequenzieller Radiochemotherapie ohne Progress eingeschlossen wurden. Die Teilnehmenden wurden 2:1 auf eine Therapie mit 80 mg Osimertinib tgl. bzw. Placebo bis zur Krankheitsprogression randomisiert. Der primäre Endpunkt war PFS. Bei einem medianen Follow-up von 22.0 Monaten zeigte sich ein medianes PFS im Osimertinib-Arm von 39.1 Monaten (95% KI: 31.5–NC) gegenüber 5.6 Monaten (95% KI 3.7-7.4) sowie eine Hazard ratio von 0.16 (95% KI, 0.10–0.24)</p>	<p>Patienten mit NSCLC Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress, die eine typische aktivierende EGFR-Mutation (del 19, L858R) aufweisen, sollte eine Konsolidierung (bis zur Krankheitsprogression) mit dem EGFR-TKI Osimertinib angeboten werden, unabhängig von der PD-L1 Expression.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			<p>Die Daten zum OS waren bei dem vorliegenden Datenschnitt noch unreif.</p> <p>Zudem zeigte sich eine deutliche Reduktion hinsichtlich des Auftretens neuer Läsionen im Beobachtungszeitraum, vor allem im ZNS (8 % im Osimertinib Arm, 29 % im Placebo-Arm) mit einem bislang nicht erreichten medianen ZNS-PFS im Osimertinib-Arm (95% KI : NC-NC) gegenüber 14.9 Monaten (95% KI 7.4-NC) im Placebo-Arm bei einem medianen Follow-up von 24.6 Monaten.</p> <p>Das Sicherheitsprofil entsprach dabei dem bekannten Profil von Osimertinib bzw. der Radiochemotherapie ohne relevante neue Sicherheitssignale.</p> <p>Lu S, Ahn M, Inoue T, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. <i>n engl j med</i>. Published online 2024</p> <p>Lu S, Ahn MJ, Reungwetwattana T, et al. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in unresectable stage III epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: analyses of central nervous system efficacy and distant progression from the phase III LAURA</p>	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			study☆. <i>Annals of Oncology</i> . 2024;35(12):1116-1125. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.2243	
Kapitel 8.5.7 Seite 251	Flowchart Stadium IIIA Fußnote ***: ..., in Abhängigkeit der PD-L1 Expression (ohne EGFR und ALK Alteration) und interdisziplinärer TB-Empfehlung einer Induktionstherapie: kombinierte Immunchemotherapie Perioperative Immuntherapiekonzepte, die die Immuntherapie nach der Neoadjuvanz + R0 Resektion auch nach der Operation konsolidierend fortsetzen, fehlen in dem Flowchart	Fußnote ***: bei interdisziplinärer TB-Empfehlung einer Induktionstherapie: kombinierte Immunchemotherapie Nach einer R0 Resektion kann nach vorangegangener neoadjuvanter Immunchemotherapie je nach Zulassungstatus die Immuntherapie in der Adjuvanz konsolidierend fortgeführt werden: Aufnahme des entsprechenden Textes als neue Box nach R0 Resektion oder eigenständiger Behandlungspfad bestehend aus neoadj IO, OP und adj. IO	Durch die Zulassung von Pembrolizumab ist der Einsatz einer Immunchemotherapie unabhängig vom PD-L1 Status möglich, sodass der Einschub „in Abhängigkeit der PD-L1 Expression“ entfernt werden könnte? Für das Stadium IIIA haben mehrere perioperative Immuntherapiekonzepte mit den Substanzen Nivolumab, Pembrolizumab oder Durvalumab, einen EFS und OS Vorteil demonstriert ¹⁻³ . Darüber hinaus wurde gezeigt, dass perioperative Immuntherapiekonzepte bei manchen Patienten den rein neoadjuvanten Immuntherapiekonzepten überlegen sind ⁵ . Diese perioperativen Immuntherapien sind bereits zugelassen oder die Zulassung wird in Kürze erwartet, sodass diese Optionen neben der rein neoadjuvanten Immunchemotherapie in den Flowcharts widerspiegelt werden sollten.	Fußnote korrigiert Das Kapitel 8.5 wird während der nächsten Aktualisierung umfänglich, auch hinsichtlich der perioperativen Behandlungsoptionen, überarbeitet.
Kapitel 8.5.7 Seite 252	Flowchart Stadium IIIB: Perioperative Immuntherapiekonzepte, die die Immuntherapie nach	Nach einer R0 Resektion kann nach vorangegangener neoadjuvanter Immunchemo-	Studien zur perioperativen Immuntherapie haben den einen Vorteil auch für das Stadium IIIB bis T3N2	Das Kapitel 8.5 wird während der nächsten Aktualisierung umfänglich, auch

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	der Neoadjuvanz + R0 Resektion auch nach der Operation konsolidierend fortsetzen, fehlen in dem Flowchart	therapie je nach Zulassungsstatus die Immuntherapie in der Adjuvanz konsolidierend fortgeführt werden: Aufnahme des entsprechenden Textes als neue Box nach R0 Resektion oder als oder eigenständiger Behandlungspfad bestehend aus neoadj IO, OP und adj. IO	belegt ¹⁻³ und sollten daher als Therapieoptionen mit aufgenommen werden.	hinsichtlich der perioperativen Behandlungsoptionen, überarbeitet.
S.142	<p>6.58: Eine Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 und ALK-Fusionen soll anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes bei NSCLC in frühen Tumorstadien (IB – IIIA, hinsichtlich ALK bei Tumoren ≥ 4 cm) vorgenommen werden.</p> <p>6.59: Bei allen nicht resezierbaren NSCLC im Stadium III sollen anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes/der Tumorzellen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich der EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21, ALK- und ROS1- Alterationen durchgeführt werden.</p>	<p>6.58: Eine Testung auf EGFR Mutationen in den Exonen 19 und 21 sowie ALK-Fusionen soll ab dem Stadium IB bis einschließlich Stadium III (hinsichtlich ALK bei Tumoren ≥ 4 cm) anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes/der Tumorzellen bei kurativer Therapieintention immer durchgeführt werden.</p> <p>6.59: Bei allen nicht resezierbaren NSCLC im Stadium III sollen anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes/der Tumorzellen zusätzlich molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich</p>	Die vorliegenden Empfehlungen lassen sich aus unserer Sicht zu der vorgeschlagenen Variante zusammenfassen. Wenn in kurativer Intention therapiert wird, sollte jede/r Patient:in ab dem Stadium IB eine Testung auf eine EGFR Mutation bzw. ALK-Fusion erhalten Wir halten eine solche generell formulierte Empfehlung für einfacher verständlich.	<p>Ursprüngliche Formulierung wird belassen, da dann Empfehlung 6.59 in sich geschlossen ist und nicht auf Empfehlung 6.58 zurückgreifen muss.</p> <p>Inhaltlich hat dies keine Konsequenzen.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		ROS1- Alterationen durchgeführt werden		
5.1.3 Computer-tomographie (CT) des Thorax / Seite 71	Die genauen Rahmenbedingungen sind noch durch das Bundesumweltministerium, den Gemeinsamen Bundesausschuss und evtl. weitere Fachkreise festzulegen.	Die rechtliche Grundlage wurde durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz geschaffen, weitere Rahmenbedingungen als Grundlage der Erstattungsfähigkeit der gesetzlichen Krankenkassen sind durch den Gemeinsamen Bundesausschuss und evtl. weitere Fachkreise festzulegen. <i>Zudem Überprüfung des gesamten Unterkapitels + Aufnahme der Ergebnisse der HANSE-Studie notwendig</i>	Vgl. Verordnung über die Zulässigkeit der Anwendung der Niedrigdosis-Computertomographie zur Früherkennung von Lungenkrebs bei rauchenden Personen ¹ (Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung - LuKrFrühErkV) https://www.gesetze-im-internet.de/lukrfr_herkv/LuKrFr%C3%BChErkV.pdf Vgl. Bewertung der Methode: Bewertung der Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie bei Rauchern (§ 135 SGB V) : Bewertung der Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie bei Rauchern (§ 135 SGB V) - Gemeinsamer Bundesausschuss Vgl. HANSE Results, WCLC Publication 2024, Singapur	Kapitel wurde während der Konsultationsphase umfassend überarbeitet und aktualisiert
5.1.3 Computer-tomographie (CT) des Thorax /Seite 73	Mit dieser positiven Bewertung durch das BfS sind die Weichen für die erforderliche genehmigende Verordnung eines LDCT-basierten Lungenkrebsfrüherkennungsprogramms durch das Bundesumwelt-	Die Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung ist seit dem 1. Juli 2024 in Kraft.	Bundesgesetzblatt Teil I - Verordnung über die Zulässigkeit der Anwendung der Niedrigdosis-Computertomographie zur Früherkennung von Lungenkrebs bei rauchenden Personen - Bundesgesetzblatt	Kapitel wurde während der Konsultationsphase umfassend überarbeitet und aktualisiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	ministerium gestellt. Diese steht allerdings zum gegenwärtigen Zeitpunkt (Februar 2022) noch aus.			
5.1.3 Computer-tomographie (CT) des Thorax /Seite 73	Mit der Einführung eines nationalen (oder Europa-weiten) LDCT-basierenden Lungenkrebsfrüherkennungsprogramms ist nach derzeitigem (Februar 2022) Sachstand nicht vor 2024 zu rechnen.	Mit der Einführung eines nationalen (oder Europa-weiten) LDCT-basierten Lungenkrebsfrüherkennungsprogramms ist nach derzeitigem (Januar 2025) Sachstand nicht vor 2026 zu rechnen.	Seit in Kraft treten der BMUV-Rechtsverordnung am 1. Juli 2024 hat der G-BA 18 Monate Zeit, die Erstattung des Screenings zu regeln und es in die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie aufzunehmen	Kapitel wurde während der Konsultationsphase umfassend überarbeitet und aktualisiert
9.5.3, S. 387	Ergänzung beim Ausblick	Inzwischen konnte jedoch auch beim LD-SCLC ein Vorteil für den Einsatz der Immuntherapie gezeigt werden: In die Phase-III-Studie Adriatic konnten Patienten mit einem SCLC Stadium I/ II (nicht operabel) oder III eingeschlossen werden, die nach einer simultanen Radiochemotherapie mindestens ein Stable Disease erreicht hatten. Sie wurden in 3 Arme randomisiert und erhielten eine maximal 24-monatige Konsolidierungstherapie mit Durvalumab +/- 4 initiale Gaben von Tremelimumab oder Placebo. Während für den Studienarm mit doppelter Checkpointblockade noch keine Ergebnisse vorliegen,	Cheng Y et al. N Engl J Med 2024;391(14):1313-1327	Empfehlung 9.11 modifiziert: Bei Patienten mit einem SCLC im Stadium I/II kann, insbesondere bei hohem OP-Risiko, eine primäre definitive Chemo-Strahlentherapie durchgeführt werden. Sie soll analog dem Vorgehen beim SCLC Stadium III (Kapitel 9.5) erfolgen und bei Erreichen einer Remission durch eine prophylaktische Schädelbestrahlung komplettiert werden. Inoperable Patienten ohne Progression nach Chemo-Strahlentherapie sollen analog dem Vorgehen beim SCLC Stadium III (Kapitel 9.5) eine

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		<p>konnte für die beiden dualen primären Endpunkte OS und PFS von Durvalumab vs. Placebo eine statistisch und klinisch signifikante Verbesserung gezeigt werden: Das mediane Gesamtüberleben betrug 55,9 vs. 33,4 Monate (HR 0,73), das Risiko des Todes wurde somit um 27% reduziert. Auch das mediane progressionsfreie Überleben konnte mit Durvalumab verbessert werden mit 16,6 vs. 9,2 Monate (HR 0,76). Schwere unerwünschte Ereignisse aller Ursachen (Grad 3 oder 4) traten in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf (24%). Die Häufigkeit zum Tode führender unerwünschter Ereignisse war mit 2,7% im Durvalumab-Arm bzw. 1,9% im Standard-Arm ebenfalls vergleichbar, ebenso wie die Häufigkeit von Pneumonitis Grad 3/4 mit 3,1% vs. 2,6%. Eine Zulassung wird für 2025 erwartet.</p>		<p>24-monatige Erhaltungstherapie mit Durvalumab erhalten.</p> <p>Neue Empfehlung 9.1.8:</p> <p>Bei allen Patienten mit SCLC Stadium III ohne Progress nach Abschluss der Chemo-Strahlentherapie soll eine 24-monatige Erhaltungstherapie mit Durvalumab angeboten werden.</p>
Abb. 19	HER2 (ERBB2) -> Chemo-Immuntherapie -> Trastuzumab deruxtecan	Graphik HER2 (ERBB2) -> Chemo +/- Immuntherapie -> Trastuzumab deruxtecan	Anpassung der Vortherapie laut Label (FI Trastuzumab deruxtecan)	korrigiert (redaktionell)

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
Flowchart Graphik				
8.3.4 Post-operative Systemtherapie/ Seite 197	Verweis auf Referenz Evidenzbericht sowie IQWiG Nutzenbewertung	Siehe Anmerkung in nächster Spalte	Anmerkungen: Grundlegend ist anzumerken, dass die Darstellung und Referenzierung der IQWiG-Nutzenbewertungen (u.a. im Rahmen eines Evidenzberichtes) ausschließlich für Osimertinib mit lediglich den Studien ADAURA und FLAURA2 eine methodische Ungleichbehandlung in der Leitlinie gegenüber anderen Substanzen darstellt, für die ebenfalls IQWiG Nutzenbewertungen vorliegen. Dies ist nicht nachvollziehbar.	Statement vom OL-Office Durch die Nutzung der Datenzusammenstellungen, die das IQWiG im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung öffentlich zur Verfügung stellt, sollen die Leitliniengruppen in die Lage versetzt werden, auch kurzfristig neue Zulassungen bei der Arzneimitteltherapie evidenzbasiert berücksichtigen zu können. Hierbei wird einheitlich das international etablierte System GRADE zur Evidenzgraduierung angewendet. Ausdrücklich ist darauf hinzuweisen, dass hier eine eigene Bewertung bzgl. des Vertrauens in die Effektschätzer erfolgt und keine Übernahmen der Bewertungen des IQWiG.
8.5.2 Inzidentelles Stadium IIIA(N2) beim NSCLC – Stadium IIIA1 und IIIA2 nach Robinson-Einteilung – Multi-modale Therapiekonzepte/ S.224			Die Inhalte der IQWiG Nutzenbewertung sind öffentlich zugänglich und sind eine Empfehlung für den Gemeinsamen Bundesausschuss. Die Kritiken seitens des IQWiG wurden im Rahmen der mündlichen Anhörung beim Gemeinsamen Bundesausschuss adressiert und mit Unterstützung der Fachgesellschaften weitgehend ausgeräumt (z.B. Kritik zu Folgetherapien). Außerdem stellt die IQWiG Nutzenbewertung eine Momentaufnahme dar und repräsentiert nicht die Evidenzgrundlage für den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses.	Einschränkungen bzgl. der Aktualität gelten für diese Auswertungen in gleicher Weise wie für Publikationen oder Systematische Über-
8.6.4.1 Erstlinientherapie/ S. 308 & 309				

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			<p>Ein Verweis auf die IQWiG Nutzenbewertung ist nicht sachgerecht, da die Aktualität in Bezug auf die Evidenzgrundlage nicht gewährleistet werden kann (z.B. Nicht-Berücksichtigung von Datenschnitten oder Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Es muss berücksichtigt werden, dass HTA Bewertungen und Therapieempfehlungen in einer Leitlinie nicht regelhaft im Einklang stehen.</p> <p>Das daraus resultierende Grading-System für Osimertinib innerhalb der jeweiligen Empfehlungen basierend auf der ADAURA bzw. FLAURA-2 Studie steht nicht im Einklang mit dem Schema der Evidenzgraduierung (Abschnitt 2.2.1) und ist somit irreführend.</p>	<p>sichtsarbeiten. Bei Aktualisierungen der Datengrundlagen, z.B. im Nachgang der Anhörungen beim G-BA werden die Berichte sogar aktualisiert und den Leitliniengruppen mitgeteilt.</p> <p>Ein Gleichklang von HTA-Bewertungen und Leitlinienempfehlungen erfolgt hier ebenso nicht, da die Leitliniengruppe zwar auf der Grundlage der bewerteten Evidenz die Empfehlungen diskutiert und abstimmt aber dabei weitere Faktoren berücksichtigt. Insofern erfolgt hier ebenso wie bei anderen Evidenzquellen keine ‚unreflektierte Ableitung‘ der Empfehlungen.</p> <p>Das System von GRADE fehlt in der Tat im Abschnitt 2.2.1 und wird daher dort ergänzt. Vielen Dank für den Hinweis.</p>

7.2. Kommentare zu Hintergrundtexten

Tabelle 4: Kommentare zu Hintergrundtexten und deren Bearbeitung

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
6.3./85	Aufgrund des stark vermehrten Glukosemetabolismus (gemessen als „Standardized Uptake Value“, SUV) der meisten soliden Tumore sowie von Lymphomen wird in der klinischen Praxis fast ausschließlich das Glukoseanalogon 2-F-18-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (F-18-FDG) eingesetzt.	Aufgrund des stark vermehrten Glukosemetabolismus (gemessen als „Standardized Uptake Value“, SUV) der meisten soliden Tumore sowie von Lymphomen ist das Glukoseanalogon 2-F-18-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (F18-FDG) weiterhin das wichtigste PET-Radiopharmakon in der klinischen Routine.	Das spiegelt nicht mehr die klinische Realität wider. DO-TATOC/TATE/NOC, PSMA, FAPI und andere PET-Tracer haben mittlerweile einen deutlichen Untersuchungsanteil. Ich würde den Satz daher abmildern.	Inhaltliche Überarbeitung erfolgt während der nächsten Aktualisierung
6.3./85-86	PET-Vollringscanner stellen heute den Standard mit bestmöglicher Bildqualität dar. Eine technische Weiterentwicklung ist die integrierte PET/CT, womit die Vorteile der PET (hohe Sensitivität) und der CT (sehr gute morphologische Auflösung und anatomische Detaildarstellung) verknüpft werden. Vergleiche bei Patienten mit Lungenkarzinomen zeigten, dass integrierte FDG-PET/CT-Bilder separat akquirierte FDG-PET-Bilder oder CT-Bilder bei der Beurteilung des Tumor-Stadiums und des mediastinalen Lymphknotenstatus übertreffen ([221]; [222]; [223]), insbesondere wegen der besseren räumlichen Zuordnung und der Möglichkeit, Atelektase und Tumor zu unterscheiden.	Die Akquisition der PET-Daten erfolgt mittlerweile ausschließlich an Hybridgeräten, v.a. an PET/CTs.	Alle Kliniken und Praxen arbeiten ausschließlich an Hybrid-Geräten (PET/CT). Diesen Absatz kann man streichen oder kurz abhandeln z.B. Die Akquisition der PET-Daten erfolgt mittlerweile ausschließlich an PET/CT-Hybridgeräten.	Inhaltliche Überarbeitung erfolgt während der nächsten Aktualisierung

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
Generell	PET/CT	FDG-PET/CT oder F18-FDG-PET/CT Bzw. Ga68-DOTATOC-PET/CT...	Ich würde vorschlagen stets F18-FDG-PET/CT oder FDG-PET/CT zu schreiben, da uns eine Reihe anderer PET-Radiotracer zur Verfügung stehen um Patient:innen zu untersuchen. PET/CT würde ich empfehlen nur dann zu schreiben, wenn es um das Gerät geht.	Inhaltliche Überarbeitung erfolgt während der nächsten Aktualisierung
6.3.2./89	Bei Patienten im klinischen Stadium IV und fehlender Indikation zur PET/CT kann eine Erweiterung der CT-Bildgebung auf eine ergänzende CT des Beckens sinnvoll sein zum Ausschluss von Knochenmetastasen im Bereich des knöchernen Beckens	Bei Patienten im klinischen Stadium IV kann eine F18-FDG-PET/CT zum Nachweis bzw. Ausschluss von Knochenmetastasen und Fernmetastasen sinnvoll sein.	Dieser Absatz ist für mich nicht schlüssig. FDG-PET/CT ist zum Staging aller NSCLCs (egal welches Stadium) zugelassen und der Nachweis ossärer Metastasen erfolgt mit der FDG-PET am genauesten, da es v.a. Knochenmarkmetastasen sind (Qu, X.; Huang, X.; Yan, W.; Wu, L.; Dai, K. A meta-analysis of ¹⁸ F-FDG-PET-CT, ¹⁸ F-FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. Eur. J. Radiol., 2012, 81(5), 1007-1015). Ich kenne keine Daten, anhand denen eine ausreichend gute Genauigkeit zum Nachweis/Ausschluss von ossären Metastasen der CT (allein) belegt wurde. Schlüssig fände ich bei Stadium IV keine weitere Bildgebung oder GK-	Absatz gelöscht

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			FDG-PET/CT zum Ausschluss/Nachweis ossärer Metastasen/Fernmetastasen.	
6.3.2/89	<p>Tabelle 6.6.</p> <p>Falls aus medizinischen Gründen (z. B. diabetischer Stoffwechsellage) eine FDG-PET-Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, ist eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen entweder mittels Ganzkörper-MRT oder Knochenszintigrafie plus CT-Abdomen oder Knochenszintigrafie plus Sonografie Abdomen indiziert</p>	<p>Rauslassen. Es gibt auch keine Stellungnahme, was zu tun ist, falls ein Patient / eine Patientin kein CT-KM verträgt und die Wahrscheinlichkeit ist deutlich größer als die Wahrscheinlichkeit keine FDG-PET durchführen zu können.</p>	<p>FDG-PET/CT kann auch bei Diabetes durchgeführt werden. Aus meiner Sicht ist dieser Zusatz nicht benötigt. Ich kenne keine medizinischen Gründe, bei denen eine FDG-PET unmöglich ist, aber Knochenszintigrafie oder MRT funktionieren. Alternativ zu FDG ist FAPI zu erwarten, dieser Tracer ist unabh. vom BZ.</p> <p>Dieser Absatz steht für mich auch im Gegensatz zu der Aussage, dass bei Stad. IV CT Abd/Becken zum Nachweis/Ausschluss ossärer Metastasen des Beckens erfolgen soll. Hier wird die CT allein offensichtlich nicht als ausreichend erachtet. Was sie auch nicht ist, wie oben ausgeführt.</p>	<p>Inhaltliche Überarbeitung erfolgt während der nächsten Aktualisierung</p>
6.3.2./92	<p>Die Primärtumoren stellten sich in 71-100 % der Fälle szintigraphisch dar. In einer Serie von 89 Patienten zeigten Yellin et al., dass die Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie mit einer Sensitivität von 90 % und Spezifität von 89 % Tumormanifestationen einschließlich mediastinaler Lymphknotenmetastasen und extrathorakaler Metastasen darstellen</p>	<p>Zum Staging gut differenzierter neuroendokriner pulmonaler Karzinoide/ typischer Karzinoide eignet sich die PET/CT mit Ga68-DOTA-Peptiden am besten. Die Bildgebung wird über ASV vergütet. Größere Meta-Analyse erbrachten gepoolte Sensitivitäten von 90-93% und Spezifitäten von 91-100 % (PMID: 30855482; 34680321). Die Me-</p>	<p>Diese Abschnitte entsprechen nicht mehr dem Stand der klinischen Routine und Forschung. Die Lit.stellen sind sämtlich älter als 16 Jahre! Die PET-Radiotracer Ga68-DOTATOC/TATE/NOC werden seit mind. einem Jahrzehnt in der klinischen Routine eingesetzt und es gibt zahlreiche Publikationen, die deren Güte insbesondere bei gut</p>	<p>Inhaltliche Überarbeitung erfolgt während der nächsten Aktualisierung</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	<p>kann [247]. Die Untersuchungsmethode eignet sich zur Rezidivdiagnostik und zeigte in einer Studie an 31 Patienten mit Rezidivverdacht in 26 % der Fälle bislang unbekannte Tumorherde ([246]).</p> <p>Neuerdings stehen mit Positronenstrahlern markierte Somatostatin-Rezeptor-Liganden wie Ga-68-DOTATOC auch außerhalb von Studien für die PET-Diagnostik zur Verfügung, die eine geringere Strahlenexposition aufweisen und aufgrund der messtechnischen Vorteile der PET-Technologie eine Verbesserung der Diagnostik erwarten lassen ([248]; [249]).</p>	<p>thode ist der alleinigen CT überlegen und erbrachte in einer Studie in 82% der Patient:innen weitere Tumormanifestationen und führte bei 30% zu einer Änderung im Therapiemanagement (PMID: 19247211).</p> <p>Die PET/CT mit Ga68-DOTA-Peptiden ist der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie überlegen, insbesondere durch die bessere Ortsauflösung (PMID 35325412). Im direkten Vergleich mit der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie erbrachte die Ga68-DOTA PET/CT in 38% der Patient:innen eine Änderung im therapeutischen Management (PMID: 34680321)</p>	<p>diff. Karzinoiden der Lunge nachweisen.</p> <p>SSTR-PET/CTs werden auch über die ASV vergütet</p>	
8.6.5.1/326	<p>Das auf dem ASCO 2024 vorgestellte 5-Jahres Update bestätigte weiterhin die sehr niedrige PFS HR von Lorlatinib gegenüber Crizotinib mit (HR, 0.19; 95% CI, 0.13-0.27).</p> <p>Ferner war das mediane PFS nach 5 Jahren immer noch nicht erreicht und die 5-Jahres PFS-Rate betrug 60%, was sich nur geringfügig vom 63.5% unter Lorlatinib nach 3 Jahren (s.o.) unterscheidet und deutlich höher liegt als die bislang beobachteten PFS-Raten mit anderen ALK-Inhibitoren. In Bezug auf Sicherheit ergaben sich keine neuen Aspekte</p>	<p>Das auf dem ASCO 2024 vorgestellte 5-Jahres Update bestätigte weiterhin die sehr niedrige PFS HR von Lorlatinib gegenüber Crizotinib mit (HR, 0.19; 95% CI, 0.13-0.27).</p> <p>Ferner war das mediane PFS nach 5 Jahren immer noch nicht erreicht und die 5-Jahres PFS-Rate betrug 60%, was sich nur geringfügig vom 63.5% unter Lorlatinib nach 3 Jahren (s.o.) unterscheidet und deutlich höher liegt als die bislang beobachteten PFS-Raten mit anderen ALK-Inhibitoren. <u>Bei Patienten mit Hirnmeta-</u></p>	<p>Die intrakraniellen Wirksamkeitsdaten von Lorlatinib bei der 5-Jahres-Analyse sollten unserer Meinung nach im Fließtext mit ergänzt werden. Lorlatinib verzögerte die ZNS-Progression bei Patienten mit bestehenden Hirnmetastasen und das Entstehen einer ZNS-Erkrankung bei Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Von 114 mit Lorlatinib behandelten Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn entwickelten nur 4 Patienten während der Behandlung mit Lorlatinib intrakranielle Läsionen, was darauf</p>	Hintergrundtext wurde aktualisiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	<p>https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/232406</p>	<p><u>stasen zu Studienbeginn führte Lorlatinib nach 5-jähriger Nachbeobachtungszeit in der CROWN-Studie zu einem hohen intrakraniellen Ansprechen, bei der es sich größtenteils um ein vollständiges und dauerhaftes Therapieansprechen handelte, und nur 5 von insgesamt 35 Patienten erlebten eine intrakranielle Progression, und zwar alle innerhalb der ersten 30 Monate. Bei Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn entwickelten in der Lorlatinib-Gruppe nur 4 der 114 Patienten intrakranielle Läsionen.</u></p> <p><u>Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Lorlatinib sowohl bei der Kontrolle bereits bestehender Hirnmetastasen als auch beim Schutz vor der Entwicklung neuer Hirnmetastasen wirksam ist.</u></p> <p>In Bezug auf Sicherheit ergaben sich keine neuen Aspekte</p> <p><u>Quelle ersetzen durch: Solomon BJ, et al. J Clin Oncol. 2024. doi:10.1200/JCO.24.00581</u></p>	<p>hindeutet, dass Lorlatinib die Entwicklung von Hirnmetastasen verzögern kann. Alle 4 dokumentierten Fälle von Progression traten während der ersten 16 Monate der Behandlung auf, es handelt sich also nicht um neue Progressionsereignisse nach der 3-Jahres-Analyse (1).</p> <p>Quelle: 1. Solomon BJ, et al. J Clin Oncol. 2024. doi:10.1200/JCO.24.00581</p>	
312	In die Phase III Studie MARIPOSA [1109] wurden, ...	<p>MARIPOSA</p> <p>Phase III Head to Head Vergleich Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib: MARIPOSA</p>	Bitte Überschriften im Text zur besseren Übersicht hinzufügen.	korrigiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		In die Phase III Studie MARIPOSA [1109] wurden, ...		
312	Typfehler: BIRC PFS, ...	BICR PFS		korrigiert
312	... sekundäre Endpunkte waren Überleben, Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, PFS2, symptomatisches PFS, intrakranielles PFS mit einer systematischen Anlass-unbezogenen MRT Bildgebung, und Sicherheit.	... sekundäre Endpunkte waren Überleben, Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, PFS2, Zeit bis zur symptomatischen Progression, intrakranielles PFS mit einer systematischen Anlass-unbezogenen MRT Bildgebung, und Sicherheit.	Der Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression erfasst jegliche krankheitsbezogene Symptomatik, die mit einer Intervention oder einem Wechsel auf eine neue systemische Therapie verbunden sind. Die Benennung „symptomatisches PFS“ könnte suggerieren, dass nur Symptome erfasst werden, die mit einem radiographischen Krankheitsprogress (bekanntes PFS) in Verbindung stehen.	korrigiert
312	Der primäre Endpunkt wurde erreicht mit einem statistisch signifikantem PFS Vorteil mit einer HR von 0,7 (CI 0,58-0,85, p<0,001), 23,4 vs. 16,6 Monate zugunsten der Kombinationstherapie.	Der primäre Endpunkt wurde erreicht mit einem statistisch signifikantem PFS Vorteil mit einer HR von 0,7 (CI 0,58-0,85, p<0,001), 23,7 vs. 16,6 Monate zugunsten der Kombinationstherapie.	Cho, B. C. <i>et al.</i> Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. <i>New England Journal of Medicine</i> (2024).	korrigiert
312	Die Lazertinib Monotherapie zeigte ein ähnliches PFS wie die Osimertinib Monotherapie.	Die Lazertinib Monotherapie zeigte mit 18,5 Monaten ein ähnliches PFS wie die Osimertinib Monotherapie	Cho, B. C. <i>et al.</i> Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. <i>New England Journal of Medicine</i> (2024).	korrigiert
312	OS Daten sind noch unreif, die HR liegt bei 0,8 (CI 0,61-1,05, p=0,11)	Während die Interims-OS Daten noch unreife Ergebnisse zeigten mit einem HR bei 0,77 (CI 0,61-0,96,	Update Mariposa Daten WCLC 2024	korrigiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		<p>p=0,019), ist inzwischen bekannt, dass die finalen OS-Daten statistisch signifikant gegenüber Osimertinib verbessert sind und die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens auf über ein Jahr geschätzt wird.</p>	<p><i>Gadgeel, S. et al. OA02.03 Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib in First-line EGFR-mutant Advanced NSCLC: Longer Follow-up of the MARIPOSA Study. Journal of Thoracic Oncology 19, S10–S11 (2024).</i></p> <p>Pressemitteilung 7. Januar 2025: https://www.inj.com/media-center/press-releases/rybrevant-amivantamab-vmjw-plus-lazcluze-lazertinib-shows-statistically-significant-and-clinically-meaningful-improvement-in-overall-survival-versus-osimertinib</p> <p>Johnson & Johnson 2025; Johnson & Johnson 2025; RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) plus LAZCLUZE™ (lazertinib) shows statistically significant and clinically meaningful improvement in overall survival versus Osimertinib</p>	
312	<p>Das PFS 2 war mit einer HR von 0,75 (CI 0,58-0,98, p=0,03) statistisch signifikant verbessert. OS Daten sind noch unreif, die HR liegt bei 0,8 (CI 0,61-1,05, p=0,11). Die Rate an während der Therapie auftretende Nebenwirkungen (TEAE) >Grad 3 war im Kombinationsarm mit 75 vs. 43% deutlich erhöht.</p>	<p>Einfügen der Ergebnisse des Endpunktes Zeit bis zur symptomatischen Progression:</p> <p>OS Daten ... (siehe oben)</p> <p>Die Zeit bis zur symptomatischen Progression oder dem Tod war bereits früh mit einer HR von 0,72 (CI</p>	<p>Der Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression umfasst patientenrelevante, krankheitsspezifische Symptome und zeigte auch bereits bei noch unreifen OS-Daten aus den Interimsdatenschnitten einen statistisch signifikanten Vorteil und somit den Wirksamkeitsvorteil von Amivantamab. Die Erhebung</p>	korrigiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		0,57-0,91, p=0,005) statistisch signifikant verbessert. Die Rate an ...	der Zeit bis zur symptomatischen Progression erfolgt unabhängig von der radiographischen Progression im PFS über den Verlauf der ganzen Studie. <i>Nguyen D, Besse B, Cho BC, et al. Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib in first-line, EGFR-mutant advanced NSCLC: patient-reported outcomes from MARIPOSA. Presented at the 2024 IASLC World Conference on Lung Cancer, San Diego, CA; September 7-10, 2024. MA12.07.</i>	
313	Überflüssiges Wort: präemptive Therapie gegen die EGFR assoziierten kutanen und gastrointestinalen NW ist sollte durchgeführt werden.	präemptive Therapie gegen die EGFR assoziierten kutanen und gastrointestinalen NW sollte durchgeführt werden.		korrigiert
313	Tippfehler: Marioposa	Mariposa		korrigiert
314	Atypische Mutationen	Die Kohorte C der CHRYSALIS-2-Studie (NCT04077463) rekrutierte Patienten mit atypischen EGFR-Mutationen, die entweder therapienaiv waren oder maximal zwei vorherige Behandlungslinien, einschließlich EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation hatten. Patienten mit Ex19del- oder L858R-Ko-Mutationen wurden ausgeschlossen. Amivantamab wurde intravenös mit	<i>Cho, B. C. et al. Amivantamab plus lazertinib in atypical EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from CHRYSALIS-2. JCO 42, 8516-8516 (2024).</i>	Abgelehnt Zulassung für diese Population liegt nicht vor, daher keine Relevanz.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		<p>1050 mg (1400 mg, ≥ 80 kg) wöchentlich in den ersten 4 Wochen und dann zweiwöchentlich verabreicht. Laz wurde oral mit 240 mg täglich gegeben. Die Ansprechrate wurde vom Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 bewertet. Ergebnisse: Bis zum 4. Dezember 2023 erhielten 105 Patienten Ami+Laz, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,8 Monaten (Spanne, 0,1–30,2). Das mediane Alter betrug 64 Jahre, 50 % waren weiblich, 68 % asiatisch, 30 % weiß, und 35 % hatten zu Beginn ZNS-Läsionen. Die häufigsten Mutationen waren G719X (54 %), L861Q (24 %) und S768I (22 %). Die objektive Ansprechrate (ORR) betrug 51 % (95 % KI, 41–61). In der therapienaiven Untergruppe (n = 49) betrug die ORR 55 % (95 % KI, 40–69), wobei die mediane Ansprechdauer (mDoR) nicht abschätzbar war (NE; 95 % KI, 9,9 Monate–NE) und das mPFS 19,5 Monate (95 % KI, 11,0–NE). Unter den Respondern hatten 78 % (21/27) eine Ansprechdauer von ≥ 6 Monaten. Die ORR für Patienten mit einzelnen Mutationen an G719 (n = 13), L861 (n = 8) und S768 (n = 2) betrug 54 %, 63 % bzw. 100 %. Die ORR für Patienten mit kombinierten atypischen</p>		

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		Mutationen (n = 17) betrug 41 %, wobei alle 7 Responder eine Ansprechdauer von ≥ 6 Monaten aufwiesen. Unter den vorher mit Afatinib behandelten Patienten (n = 40) betrug die ORR 45 % (95 % KI, 29–62), mit einer mDoR von 8,9 Monaten (95 % KI, 2,8–NE) und einem mPFS von 5,7 Monaten (95 % KI, 4,2–10,7). Unter den 18 Respondern hatten 56 % eine Ansprechdauer von ≥ 6 Monaten.		
315	Typfehler: BIRC PFS	BICR PFS		korrigiert
315	... sekundäre Endpunkte die Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens, das Überleben, das PFS2, das symptomatische PFS, die Zeit bis zur nächsten Therapie und die Sicherheit. intrakranielles PFS mit einer systematischen Anlass-unbezogenen MRT Bildgebung, und Sicherheit.	... sekundäre Endpunkte die Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens, das Überleben, das PFS2, die Zeit bis zur symptomatischen Progression, die Zeit bis zur nächsten Therapie und die Sicherheit.	Der Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression erfasst jegliche krankheitsbezogene Symptomatik, die mit einer Intervention oder einem Wechsel auf eine neue systemische Therapie verbunden sind. Die Benennung „symptomatisches PFS“ könnte suggerieren, dass nur Symptome erfasst werden, die mit einem radiographischen Krankheitsprogress (bekanntes PFS) in Verbindung stehen.	korrigiert
315	Die Ansprechrate stieg von 48 auf 73%	Die Ansprechrate stieg von 47 auf 73%	Zhou C et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with <i>EGFR</i> Exon 20 Insertions. N Engl J Med. 2023 Nov 30;389(22):2039-2051. doi:	korrigiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			10.1056/NEJMoa2306441. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37870976.	
315	Die Daten für das Überleben sind noch nicht reif, derzeit wurde eine HR von 0,68 (CI 0,42 -1,09, p=0,106) berichtet	Die Daten für das Überleben sind noch nicht reif, derzeit wurde eine HR von 0,67 (CI 0,42 -1,09, p=0,11) berichtet	Zhou C et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with <i>EGFR</i> Exon 20 Insertions. N Engl J Med. 2023 Nov 30;389(22):2039-2051. doi: 10.1056/NEJMoa2306441. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37870976.	korrigiert
315f	Das PFS2 war statistisch signifikant verbessert mit einer HR von 0,49, CI 0,32-0,76, p=0,001), trotz eines signifikanten Cross over zu Amivantamb in der Zweitlinie im experimentellen Arm: 71 der 94 Patienten, die eine Zweitlinientherapie begannen, erhielten Amivantamab. Die Daten für das Überleben sind noch nicht reif, derzeit wurde eine HR von 0,68 (CI 0,42 -1,09, p=0,106) berichtet. Die Nebenwirkungen waren für den Kombinationsarm erhöht, ...	Einfügen der Ergebnisse des Endpunktes Zeit bis zur symptomatischen Progression: OS Daten ... (siehe oben) Die Zeit bis zur symptomatischen Progression oder dem Tod war mit einer HR von 0,67 (CI 0,46-0,98, p=0,0388) statistisch signifikant verbessert. Die Nebenwirkungen ...	Der Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression umfasst patientenrelevante, krankheitsspezifische Symptome und zeigte auch bereits bei noch unreifen OS-Daten aus den Interimsdatenschnitten einen statistisch signifikanten Vorteil und somit den Wirksamkeitsvorteil von Amivantamab. Die Erhebung der Zeit bis zur symptomatischen Progression erfolgt unabhängig von der radiographischen Progression im PFS über den Verlauf der ganzen Studie. <u>Referenz:</u> Luis Paz-Ares et al. March 2024, ELCC: Patient-relevant Endpoints From PAPILLON: Amivantamab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy as First-line Treatment of EGFR Exon 20 Insertion-mutated Advanced NSCLC	korrigiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
315	Die Zulassung der Kombinationstherapie Amivantamab + Chemotherapie wird für 2024 erwartet (Papillon)	<i>Satz zur erwarteten Zulassung bitte streichen</i>	Amivantamab in Kombination mit Chemotherapie wurde am 27. Juni 2024 von der Europäischen Kommission zugelassen. (Notification Date am 28.06.2024).	korrigiert
322	Sekundäre Endpunkte sind Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Überleben, intrakranielles PFS, Zeit bis zur nächsten Therapie, PFS2, symptomatisches PFS und Sicherheit.	Sekundäre Endpunkte sind Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Überleben, intrakranielles PFS, Zeit bis zur nächsten Therapie, PFS2, Zeit bis zur symptomatischen Progression und Sicherheit.	Der Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression erfasst jegliche krankheitsbezogene Symptomatik, die mit einer Intervention oder einem Wechsel auf eine neue systemische Therapie verbunden sind. Die Benennung „symptomatisches PFS“ könnte suggerieren, dass nur Symptome erfasst werden, die mit einem radiographischen Krankheitsprogress (bekanntes PFS) in Verbindung stehen.	korrigiert
322	Die OS-Daten sind noch unreif, die HR betrug 0,77, CI 0,49-1,21. Die Zulassung für die Kombinationstherapie Chemotherapie mit Amivantamab wird in 2024 erwartet.	Die OS-Daten sind noch unreif, die HR betrug 0,73, CI 0,54-0,99) p=0,039. <i>Satz zur erwarteten Zulassung bitte streichen</i>	Aktualisierte Daten zur Mariposa 2 Studie liegen vor. <i>Popat, S. et al. LBA54 Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy in EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer after disease progression on osimertinib: Second interim overall survival from MARIPOSA-2. Annals of Oncology 35, S1244–S1245 (2024).</i> Amivantamab in Kombination mit Chemotherapie wurde am 22. Au-	korrigiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			gust von der Europäischen Kommission zugelassen. (Notification Date am 23.08.2024).	
322	Die Subgruppe der Patienten mit L858R hatte einen besonderen Benefit mit einer HR von 0,3 (CI 0,17-0,54). Die OS-Daten sind noch unreif, die HR betrug 0,77, CI 0,49-1,21.	<p>Einfügen der Ergebnisse des Endpunktes Zeit bis zur symptomatischen Progression:</p> <p>Die OS Daten ... (siehe oben)</p> <p>Die Zeit bis zur symptomatischen Progression oder dem Tod war mit einer HR von 0,73 (CI 0,55-0,96, p=0,026) statistisch signifikant verbessert.</p> <p><i>Satz zur erwarteten Zulassung bitte streichen</i></p>	<p>Der Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression umfasst patientenrelevante, krankheitsspezifische Symptome und zeigte auch bereits bei noch unreifen OS-Daten aus den Interimsdatenschnitten einen statistisch signifikanten Vorteil und somit den Wirksamkeitsvorteil von Amivantamab. Die Erhebung der Zeit bis zur symptomatischen Progression erfolgt unabhängig von der radiographischen Progression im PFS über den Verlauf der ganzen Studie.</p> <p>Referenz:</p> <p>Popat et al. September 2024 ESMO: Amivantamab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy in EGFR-mutated, Advanced Non-small Cell Lung Cancer After Disease Progression on Osimertinib 2nd Interim Overall Survival From MARIPOSA-2</p>	korrigiert
322	Eine präemptive Therapie gegen die EGFR assoziierten kutanen und gastrointestinalen NW ist sollte durchgeführt werden	<p>Überflüssiges Wort streichen:</p> <p>Eine präemptive Therapie gegen die EGFR assoziierten kutanen und gastrointestinalen NW sollte durchgeführt werden</p>		korrigiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
8.6.11 / 346	Diese Studie belegt den Vorteil einer Zweitlinientherapie bei KRAS G12C mutierten Patienten mit Lungenkarzinom gegenüber dem Standard Docetaxel, so dass diese Therapie der präferierte Standard in der Therapie nach Chemotherapie und Immuntherapie sein sollte. Weitere KRAS Inhibitoren sind in der klinischen Prüfung mit weniger ausgeprägtem NW Profil, die u.U. Sotorasib in Zukunft ablösen könnten.	Diese Studie belegt den Vorteil einer Zweitlinientherapie bei KRAS G12C mutierten Patienten mit Lungenkarzinom gegenüber dem Standard Docetaxel, so dass diese Therapie der präferierte Standard in der Therapie nach Chemotherapie und Immuntherapie sein sollte. Weitere KRAS Inhibitoren sind in der klinischen Prüfung mit weniger ausgeprägtem NW Profil, die u.U. Sotorasib in Zukunft ablösen könnten.	Diese <u>zu streichende Aussage</u> trifft auch für das (nachfolgend dargestellte) Präparat Adagrasib zu und sollte (falls überhaupt) ganz am Ende des Kapitels 8.6.11 aufgeführt und bezüglich der erwarteten weiteren KRAS-Inhibitoren und deren Nebenwirkungs-Profil entsprechend referenziert werden.	Satz wird beibehalten und um Adagrasib ergänzt, sowie ans Ende des Kapitels verschoben. Weitere KRAS Inhibitoren sind in der klinischen Prüfung mit weniger ausgeprägtem NW Profil, die u.U. Sotorasib und Adagrasib in Zukunft ablösen könnten.
8.6.12 (Seite 347)	In dieser Phase II Studie wurden 152 Platinum-vorbehandelte NSCLC Patienten [...] randomisiert für T-DXd 5.4 mg vs. 6.4 mg i.v. alle 3 Wochen.	In dieser Phase II Studie (DESTINY-Lung02) wurden 152 Platinum-vorbehandelte NSCLC Patienten [...] randomisiert für T-DXd 5.4 mg vs. 6.4 mg i.v. alle 3 Wochen.	Namentliche Erwähnung der DESTINY-Lung02 Zulassungsstudie. [1221] <i>Goto K, Goto Y, Kubo T, Nomiya K, Kim S, Planchard D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With. J Clin Oncol. 2023;41(31):4852-4863.</i>	korrigiert
8.6.12 (Seite 347)	Insgesamt war die Studie positive für beide Arme, mit einer cORR von 49.0% (95% CI, 39.0 to 59.1) bzw. 56.0% (95% CI, 41.3 to 70.0) für T-DXd 5.4 bzw. 6.4 mg/kg, entsprechend,(...)	Ergänzung des PFS und OS: Das mediane PFS nach BICR betrug 9.9 Monate (95% CI, 7.4 to NE) bzw. 15.4 Monate (95% CI, 8.3 to NE) für T-DXd 5.4 bzw. 6.4 mg/kg. Das mediane OS betrug 19.5 Monate (95% CI, 13.6 to NE) bzw. NE (95% CI, 12.1 to NE) für T-DXd 5.4 bzw. 6.4 mg/kg.	Zusätzlich zum Entwurfstext Ergänzung des PFS und OS aus der Vollpublikation (s. vorgeschlagene Änderung) [1221] <i>Goto K, Goto Y, Kubo T, Nomiya K, Kim S, Planchard D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With. J Clin Oncol. 2023;41(31):4852-4863.</i>	korrigiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
8.6.12 (Seite 347)	Abschnitt „Zulassungsstudie zu T-DXd für vorbehandelte Patienten“	Die gepoolten Ergebnisse explorativer Analysen der DESTINY-Lung01 und DESTINY-Lung02 konnten zudem eine intrakranielle Wirksamkeit von T-DXd in beiden Dosierungen nachweisen. Die Ergebnisse demonstrierten eine IC-cORR von 50% (95% CI, 23.0 - 77.0) bzw. 30% (95% CI, 14.7 to 49.4) für T-DXd 5.4 bzw. 6.4 mg/kg bei Patient:innen mit Baseline-Hirnmetastasen	Ergänzung der intrakraniellen Wirksamkeit von T-DXd aus einer gepoolten explorativen Analyse der DESTINY-Lung01 & DESTINY-Lung02 aufgrund gegebener Praxisrelevanz der Effektivität bei Hirnmetastasen <i>Li BT et al. Presented at: European Society for Medical Oncology Annual Meeting; October 22, 2023. Presentation 1321MO</i>	Hintergrundtext wurde aktualisiert
8.3.4 Post-operative Systemtherapie (S. 201-202)	Auf dem ESMO-Kongress 2023 [...] Auch das ZNS- spezifische Krankheitsfreie Überleben war deutlich besser (hazard ratio 0,22) [669]. Die ALINA-Studie ist eine Phase III Studie [...] Auch das ZNS- spezifische Krankheitsfreie Überleben war deutlich besser (hazard ratio 0,22). Es gab keine neuen Sicherheit-Aspekte [669].	Mit Alectinib wurde im Juni 2024 der erste ALK-Inhibitor für die adjuvante Therapie bei ALK positiven NSCLC Patienten zugelassen. Die Zulassung beruht auf der ALINA-Studie, eine Phase III Studie, die bei 257 Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA (7. TNM Klassifikation) und ALK Translokation nach kompletter Resektion randomisiert eine adjuvante, Platin-basierte Chemotherapie mit einer 2-jährigen Therapie mit Alectinib verglich. Als Chemotherapie waren die Kombinationen Cisplatin/Pemetrexed, Cisplatin/Vinorelbine oder	Es finden sich zwei Textabschnitte zur ALINA Studie, die sich größtenteils doppeln bzw. wiederholen. Die auf dem ESMO-Kongress 2023 vorgestellten Daten stellen die Primäranalyse der ALINA-Studie dar und wurden in Quelle [669] publiziert. Auf diesen Daten beruht auch die EMA Zulassung. Die Ergebnisse der ITT sind in unserem Textvorschlag dargestellt. Die Dauer des DFS Follow-Up wurde aktualisiert (Quelle: G-BA Dossier Anhang 4-G). [669]: Wu Y, Dziadziuszko R, Ahn J, Barlesi F, Nishio M, Lee D, et al. Alectinib in Resected. N Engl J Med. 2024;390(14):1265-1276. URL:	Hintergrundtext wurde aktualisiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		<p>Cisplatin/Gemcitabine erlaubt; allerdings wurden basierend auf Erfahrungen der Profile 1007-Studie, die die Überlegenheit von Pemetrexed gegenüber Docetaxel eindrücklich aufzeigte, 80% der Patienten mit Platin/Pemetrexed behandelt. Die Phase III JIPANG-Studie zeigte zudem die Überlegenheit einer adjuvanten Chemotherapie mit</p> <p>Cispaltin/Pemetrexed versus Cisplatin/Vinorelbine bei Stadium IIIIA nicht-squamösen NSCLC</p> <p>Patienten mit Verbesserungen des medianen Progressionsfreien Überlebens um 5,9 Monate (hazard ratio 0,95) und des 5-Jahres Gesamtüberlebens von 87% versus 75%. In der ALINA-Studie wurde der primäre Endpunkt (Krankheits-freies Überleben) bei einem medianen Follow-up von 29,95 Monaten für die Gesamtpopulation erreicht (Stadium IB-III A 7. TNM Klassifikation, hazard ratio 0,24 (95%, CI 0,13-0,43; p<0,001); 3-Jahres DFS 88,7% versus 54,0%). Die Verbesserung des DFS wurde in allen Stadien beobachtet (Stadium IB: hazard ratio 0,21; Stadium II: 0,24; Stadium IIIA:</p>	<p>https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/38598794/</p> <p>Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Alectinib (Alecensa®) Modul 4 A, Anhang 4-G URL: https://www.gba.de/downloads/92-975-7791/2024_07_02_Modul4A_Alectinib_Anhang_4_G.pdf</p>	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		0,25), wobei im Stadium IB nur 20 Patienten eingeschlossen waren. Auch das ZNS-spezifische Krankheitsfreie Überleben war deutlich besser (hazard ratio 0,22). Es gab keine neuen Sicherheitsaspekte [669].		
8.6.3.3 System-therapie bei Pat. mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ECOG2 oder ältere Patienten (S.300)	Hier finden sich bereits viele wichtige Therapievorschläge im Kapitel 8.6.3.2 Patienten mit Plattenepithel-Karzinom und ECOG2. Hier darf auch die Empfehlungen 8.87, 8.88 und 8.89 verwiesen werden, die auch für Patienten mit nicht-Plattenepithel Karzinom Gültigkeit haben.	Hier finden sich bereits viele wichtige Therapievorschläge im Kapitel 8.6.2.3 Patienten mit Plattenepithel-Karzinom und ECOG2. Hier darf auch die Empfehlungen 8.96, 8.97 und 8.98 verwiesen werden, die auch für Patienten mit nicht-Plattenepithel Karzinom Gültigkeit haben.	In Kapitel 8.6.3.3 wird auf Kapitel 8.6.3.2 verwiesen, hier hat sich in unseren Augen ein Zahlendreher eingeschlichen, gemeint ist wahrscheinlich 8.6.2.3 Systemtherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen und ECOG 2 oder ältere Patienten“. Dementsprechend sind auch die Empfehlungen 8.87, 8.88 und 8.89 falsch referenziert, hier sind in unseren Augen die Empfehlungen 8.96, 8.97 und 8.98 gemeint.	korrigiert
8.6.3.3 System-therapie bei Pat. mit Nicht-Plattenepithelkarzinom	In einer Phase III Studie (IPSOS; NCT 03191786) [...] Die Patienten mussten entweder einen Allgemeinzustand ECOG PS 2 oder 3 aufweisen, oder	In einer Phase III Studie (IPSOS; NCT 03191786) [...] Eingeschlossen wurden Patienten mit ECOG PS 2 oder 3 oder mit ECOG 0 oder 1 ab mind. 70 Jahren und mit relevanten Komorbiditäten, die nach Ermessen des Prüfarztes dazu führen, dass der	Wir schlagen eine Änderung der Formulierung der Einschlusskriterien analog der Primärpublikation für die IPSOS-Studie vor. [1072]: Lee S, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, Szczesna A, Han B, et al. First-line atezolizumab mono-	korrigiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
ECOG2 oder ältere Patienten (S. 301)	bei einem ECOG PS 0-1 ≥ 70 Jahre alt sein.	Patient nicht für eine platinhaltige Therapie geeignet ist.	therapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinumcontaining regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. Lancet. 2023;402(10400):451-463. URL: https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/37423228/	
8.6.3.3 System-therapie bei Pat. mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ECOG2 oder ältere Patienten (S. 301)	In einer Phase III Studie (IPSOS; NCT 03191786) [...] Bisher liegt jedoch keine Zulassung für eine Atezolizumab Monotherapie bei Pat. mit einer PD-L1 Expression $< 50\%$ bzw. TC/IC < 3 vor	In einer Phase III Studie (IPSOS; NCT 03191786) [...] Seit August 2024 ist eine Atezolizumab Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung zugelassen, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu den Auswahlkriterien).	Zulassungserweiterung durch die Europäische Arzneimittelbehörde EMA im August 2024, siehe aktuelle Fachinformation European Medicines Agency. Fachinformation Tecentriq. Anhang I: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. 2024; URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_de.pdf	korrigiert
8.6.3.3	Empfehlung 8.111 NSCLC-Patienten mit NichtPlattenepithelkarzinom im Stadium IV	Empfehlung 8.111 NSCLC-Patienten mit NichtPlattenepithelkarzinom im Stadium IV	Rechtsschreibfehler	korrigiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
System-therapie bei Pat. mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ECOG2 oder ältere Patienten (S. 300)	und ECOG 2-3 oder ältere Patienten ≥ 70 Jahre kann in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1 Status eine Monotherapie mit Atezolizumab angeboten werden	und ECOG 2-3 oder älteren Patienten ≥ 70 Jahre kann in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1 Status eine Monotherapie mit Atezolizumab angeboten werden		
Kapitel 8 8.6.2.3, Seite 273 ff UND 8.6.3.3, Seite 302 ff	Vermutlich 30-48% der tatsächlich behandelten NSCLC-Patienten befinden sich im ECOG Performance Score (PS) 2 [1013], wobei die Einschätzungen der Patienten (48% ECOG 2) und Behandler (34% im ECOG 2) nur mäßig übereinstimmen. Im Vergleich zu anderen Malignomen war unter Lungenkarzinompatienten die Rate an PS 2 Patienten deutlich erhöht [1013]. [1013]: Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S, Dowlati A, Seigel L, Albert D, et al. Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance	Aktuelle Daten zeigen, dass 13.4-24.8% der tatsächlich behandelten NSCLC-Patienten sich im ECOG Performance Score (PS) ≥ 2 befinden.	Die Daten von Lilenbaum et al. 2008 sind stark veraltet und zudem handelt es sich nicht um eine deutsche Quelle. Wir sind der Meinung, dass das Register CRISP deutlich besser die derzeitige Versorgungsrealität in Deutschland abbildet (PS ≥ 2 13.4% und 13.9%). Dies gilt auch für die Referenz Frost et al. 2021. Hier wurden aus 6 Lungenkrebszentren in Berlin NSCLC Patienten retrospektiv ausgewertet, wovon 24.8% einen PS ≥ 2 hatten. Demnach sollten die Anteilswerte der ECOG ≥ 2 Patienten in der S3 Leitlinie auf den aktuellen wissenschaftlichen Stand angepasst werden. Neue oben erwähnte Referenzen:	Valide publizierte Daten für ECOG ≥ 2 Patienten der CRISP-Studie liegen uns nicht vor. Inhaltliche Überarbeitung erfolgt während der nächsten Aktualisierung.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	status of 2. J Clin Oncol. 2008;26:863-9. URL:		<p>CRISP Main Project – Interim analysis 2023 MSD (data base cut 30.09.2023) (Seite 173; Tabelle 83; ECOG\geq2 = 13.9%)</p> <p>CRISP Main Project - Quartalsreport Q3/2024 MSD (data base cut 30.09.2024) (Seite 7; Tabelle 1.1.1; ECOG\geq2 = 13.4%)</p> <p>Frost et al. 2021, Pembrolizumab as First-Line Palliative Therapy in PD-L1 Overexpressing (\geq50%) NSCLC: Real-world Results with Special Focus on PS \geq2, Brain Metastases, and Steroids (153 Patienten, davon 38 mit ECOG\geq2 [24.8%]; PD-L1\geq50%; nsq NSCLC)</p> <p>Ungeachtet dessen ist uns aufgefallen, dass die in der aktuellen S3 Leitlinie verwendeten Prozentangaben von 30-48% der PS2 Patienten (siehe oben) nicht zu finden ist. Hier liegt wahrscheinlich eine Verwechslung vor. In der untenstehenden Publikation werden die Werte 34-48% von ECOG \geq2 Patienten genannt, welche vermutlich in der Leitlinie referenziert werden sollten.</p> <p>Vermutlich gemeinte Publikation:</p> <p>Lilenbaum RC, Cashy J, Hensing TA, Young S, Cella D. Prevalence of poor</p>	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			performance status in lung cancer patients: implications for research. J Thorac Oncol. 2008 Feb;3(2):125-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181622c17. PMID: 18303431. https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/18303431/	
8.3 Stadium I/II / S.201	Die Phase III Studie ADAURA [667] untersuchte bei 682 NSCLC Patienten im Stadium Ib-IIIA und nachgewiesener EGFR Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) den adjuvanten Einsatz von Osimertinib versus Placebo über 3 Jahre nach optionaler adjuvanter Chemotherapie.	... versus Placebo über 3 Jahre nach ggfs Durchführung einer adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie gemäß Standard of Care.	Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie war nicht Teil des Studiendesigns und nicht als optional definiert, daher könnte die gewählte Formulierung irreführend sein. Tumorresektion und Entscheidung über die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie erfolgte vor Einschluss in die Studie gemäß lokalem Standard of Care und war kein Einschlusskriterium in ADAURA. Aus dem Studienprotokoll ADAURA: „Patients may have received prior adjuvant platinum doublet chemotherapy for a maximum of 4 cycles in accordance with standard of care [...].“	korrigiert
8.5 Stadium III (T1-3N2 / T1-3N3 / T4N0-3) / S. 217	In der multimodalen Behandlung des NSCLC hat die molekular gezielte Therapie bisher bei Patienten mit lokal-begrenzter oder lokal-fortschrittlicher Erkrankung noch keine etablierte Rolle gespielt [745], [746], [747], [748], [749], [742]. Es	Mit den Ergebnissen der ADAURA und ALINA Studie ist die EGFR- und ALK-Testung nun auch bei Patienten mit lokal-begrenzter oder lokal-fortschrittlicher Erkrankung mit dem Ziel der kurativen R0 Resektion im Stadium IIIA unerlässlich. Zu Informationen zu den Studien ADAURA	Scheint der Text der vorherigen Version zu sein. Molekular zielgerichtete Therapie ist bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung und EGFRm mittlerweile SoC, die Daten der aktualisierten DFS Analyse sowie des Gesamtüberlebens wurden bereits publiziert, wie in der LL im	Hintergrund zu LAURA und PACIFIC aktualisiert. Komplette inhaltliche Überarbeitung erfolgt während der nächsten Aktualisierung.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	<p>gab allerdings für Patienten im Stadium IB bis IIIA schon erste Daten aus randomisierten Studien, die allerdings nur Subgruppenanalysen dieser Studien darstellten [745], [742]. Diese Studien waren nicht primäre für Patienten mit molekularer Alteration (z.B. EGF-R Mutation) konzipiert, sondern hatten zum Teil noch EGF-R Expressionsanalysen als Einschlusskriterien [742]. Nur eine Chinesische Studie hatte primär Patienten mit EGFR Mutation als Einschlusskriterium [743]. Die Daten dieser Studie zeigten einen Benefit beim Disease-free Survival aber nicht beim Overall-Survival [743]. Eine Adjuvante Therapie mit EGF-R TKI hat sich deshalb bisher nicht durchgesetzt. Nun sind aktuell erste Daten der ADAURA-Studie vorgestellt und publiziert worden, die bei Patienten mit klassischer EGF-R Mutation (del 19, L858R) in den Stadien IB, IIA und IIIA randomisiert die adjuvante Gabe des EGF-R TKI Osimertinib gegen Placebo getestet hat [667]. Nicht alle Patienten hatten davor adjuvant eine Chemotherapie bekommen. Die Daten zeigen einen erheblichen Benefit beim Disease-free Survival für den Arm, der die</p>	<p>und ALINA siehe Hintergrund zu 8.28-8.31, Kapitel 8.3. Bei lokal fortgeschrittener, inoperabler Erkrankung bei EGFRm (Ex19 del/L858R) Patienten konnte die LAURA-Studie eine deutliche PFS-Verbesserung zeigen, sowie das Auftreten neuer Läsionen u.a. im ZNS deutlich vermindern. Aufgrund der Daten der LAURA-Studie ist Osimertinib zugelassen für EGFR-mutierte (Ex 19 del/L858R) Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. Zu Informationen zu der LAURA Studie siehe Hintergrund Kapitel 8.5</p> <p>Es ist daher von erheblicher Bedeutung, frühzeitig die molekularen Befunde der Patienten im Stadium III vorliegen zu haben. Es wurde deshalb als Expertenempfehlung nach Abstimmung in die Leitlinie aufgenommen, bei Patienten im Stadium III diejenigen molekularen Marker zu bestimmen, bei denen eine konsekutive medikamentöse Behandlungsoption als relevante, evidenzbasierte Maßnahme nachgewiesen wurde. Daten zu Patienten mit ALK-Translokation (bei inoperablen Patienten) und ROS1-Mutation sowie Braf-Mutation V600E sind bisher</p>	<p>Hintergrund zu 8.28-8.31, S.201, bereits beschrieben. Neu sind die LAURA Daten hinzugekommen, Zulassung 12/2024 (Fachinformation Tagrisso). Verweis auf Hintergrund Kapitel 8.5 S.247 nur bei entsprechender Anpassung wie unten, aktuell stehen dort noch keine Informationen zu LAURA.</p>	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	<p>molekular-gezielte Therapie erhalten hat [750]. Allerdings sind die Ergebnisse noch präliminär, was das Gesamtüberleben anbetrifft. Wir rechnen erst in diesem oder nächsten Jahr mit den abschließenden Daten des Gesamtüberlebens [750]. Da der Benefit beim DFS aber schon jetzt auf die Bewertung von ADAURA als LandmarkStudie hinweist (extrem günstige Hazard Rate für die Osimertinibgabe) ist diese Behandlung nach kritischer Bewertung des Risiko-Nutzen-Profiles Als Standardtherapie bereits von der EMA zugelassen worden [750], [744].</p> <p>Darüber hinaus ist es jetzt schon von erheblicher Bedeutung, frühzeitig die molekularen Befunde der Patienten im Stadium III vorliegen zu haben. Es wurde deshalb als Expertenempfehlung nach Abstimmung in die Leitlinie aufgenommen, bei Patienten im Stadium III diejenigen molekularen Marker zu bestimmen, bei denen eine konsekutive medikamentöse Behandlungsoption als relevante, evidenzbasierte Maßnahme nachgewiesen wurde. Daten zu Patienten mit ALK-Translokation und ROS1-Mutation sowie Braf-Mutation V600E sind bisher noch nicht im</p>	<p>noch nicht im randomisierten Vergleich vorliegend.</p>		

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	randomisierten Vergleich vorliegend.			
S. 247 - Kapitel 8.5	<p>Im Gegensatz zur Immuntherapie zeigten Ansätze mit zielgerichteten Substanzen (EGFR-Inhibitoren, Anti-angiogenese) bisher keine positiven Ergebnisse (Übersicht bei Reck et al.) Viele Studien (Phase I/II) mit gleichzeitiger Gabe wurden vorzeitig aufgrund von teils schwerwiegenden Komplikationen abgebrochen. In einer randomisierten Phase III zur Erhaltungstherapie mit Gefitinib (SWOG S0023) mit 243 Patienten ohne Progression nach simultaner Radiochemotherapie (61 Gy simultan mit 2 Zyklen Cisplatin/Etoposide) gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel war das Überleben in der Gefitinib Gruppe gegen Placebo signifikant schlechter. Ursache schien eher vermehrte Tumorprogression als Toxizität.</p> <p>In der RTOG-Studie 0617 (n = 544) wurde neben einer Dosisescalation die Hinzunahme von Cetuximab in einem 2x2 (faktoriellen) Design geprüft. Cetuximab wurde parallel zu Carboplatin/Pacitaxel während der Strahlentherapie gegeben. Diese wurde von einer Konsolidierung mit</p>	<p>Bei Vorliegen einer EGFR-Mutation (Ex19 del / L858R) konnte die zielgerichtete Therapie mit Osimertinib nach einer definitiven Radiochemotherapie eine deutliche Verbesserung des PFS zeigen. In der LAURA-Studie wurden 216 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablen NSCLC mit Vorliegen einer EGFR Mutation als Exon 19 Deletion oder L858R Substitutionsmutation nach simultaner oder sequenzieller Radiochemotherapie ohne Progress eingeschlossen. Die Teilnehmenden wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Therapie mit 80 mg Osimertinib tgl. bzw. Placebo bis zur Krankheitsprogression randomisiert. Der primäre Endpunkt war PFS. Bei einer Datenreife von 56% zeigte sich ein medianes PFS (nach BICR) im Osimertinib-Arm von 39.1 Monaten (95% KI: 31.5–NC) gegenüber 5.6 Monaten (95% KI 3.7-7.4) sowie eine Hazard ratio von 0.16 (95% KI, 0.10–0.24) (Medianes Follow-up für PFS (alle Patient:innen): Osimertinib 22,0 Monate, Placebo 5,6 Monate). Die Daten zum OS waren bei dem vorliegenden Datenschnitt vom</p>	<p>Seit Dezember 2024 ist Osimertinib bei zur „Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist“ zugelassen.</p> <p>Quellen:</p> <p>Fachinformation Tagrisso, Stand Dezember 2024.</p> <p>Lu S, Ahn M, Inoue T, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. <i>n engl j med</i>. Published online 2024.</p> <p>Lu S, Ahn MJ, Reungwetwattana T, et al. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in unresectable stage III epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: analyses of central nervous system efficacy and distant progression from the phase III LAURA study☆. <i>Annals of Oncology</i>. 2024;35(12):1116-1125.</p>	<p>Hintergrundtext wurde aktualisiert</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	weiteren 2 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel gefolgt. Cetuximab führte zu keiner Verbesserung des Überlebens (HR 1,07 CI 0,84-1,35). Grad 3-5 Nebenwirkungen waren signifikant erhöht. (86 versus 76 %).	<p>05.01.2024 noch unreif. Das Sicherheitsprofil entsprach dabei dem bekannten Profil von Osimertinib bzw. der Radiochemotherapie ohne relevante neue Sicherheitssignale (Lu et al, N Eng J Med, 2024). Zudem zeigte sich eine deutliche Reduktion hinsichtlich des Auftretens neuer Läsionen im Beobachtungszeitraum, vor allem im ZNS (8 % im Osimertinib Arm, 29 % im Placebo-Arm), sowie einem bislang nicht erreichten medianen ZNS-PFS im Osimertinib-Arm (95% KI : NC-NC) gegenüber 14.9 Monaten (95% KI 7.4-NC) im Placebo-Arm (Medianes Follow-Up (alle Patient:innen): Osimertinib 24,6 Monate, Placebo 5,7 Monate) (Lu et al, AnnOnc, 2024).</p> <p>Andere Ansätze mit zielgerichteten Substanzen (EGFR-Inhibitoren, Antiangiogenese) zeigten bisher keine positiven Ergebnisse (Übersicht bei Reck et al.) [...]</p>	doi:10.1016/j.anonc.2024.08.2243	
Kapitel 8.3.3 Seite 191	Abschnitt: Hintergrund neoadjuvante Chemotherapie	Laut Empfehlung 8.24 soll Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium II (ohne EGFR und ALK Alteration) und Empfehlung einer Induktionstherapie eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Der Text-Abschnitt „Hinter-	Die alleinige neoadjuvante Chemotherapie spielt durch die Zulassungen von neoadjuvanten und perioperativen Immuntherapiekonzepten nur noch eine untergeordnete Rolle. Mehrere klinische Studien mit den Substanzen Nivolumab, Pembrolizumab (Anwendung unabhängig	Das Kapitel 8.3 wird während der nächsten Aktualisierung umfänglich, auch hinsichtlich der perioperativen Behandlungsoptionen, überarbeitet.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		grund neoadjuvante Chemotherapie“ spiegelt somit nicht den aktuellen Therapiestandard wider und sollte daher entfernt werden.	vom PD-L1 Status möglich) oder Durvalumab, haben einen deutlichen EFS oder OS Vorteil der neoadjuvanten / perioperativen Immuntherapie gegenüber der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie demonstriert ¹⁻³ , und gelten als der neue Therapiestandard für den Fall, dass eine Induktionstherapie indiziert ist. Die Hintergründe zu einer alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie könnten als veraltet angesehen werden und beziehen sich nicht auf den aktuellen Therapiestandard. Um Verwirrung auf Seiten der Leser zu vermeiden, könnten daher konsistent zur Empfehlung 8.24 in der Textform nur die Hintergründe zu neoadjuvanten oder perioperativen Checkpointinhibitor-Therapien abgebildet werden.	
Kapitel 8.3.3 Seite 194	Hintergrund perioperative Checkpointinhibitortherapie in Kombination mit Chemotherapie / AEGEAN: Das Event-freie Überleben (EFS) war im Durvalumab signifikant verbessert (hazard ratio 0,68; 12-Monats EFS 73,4% versus 64,5%)	Das Event-freie Überleben in der modifizierten ITT Population, die Patienten mit EGFR und ALK Mutationen ausschloss (N=740), war im Durvalumab Arm signifikant verbessert (Hazard Ratio 0,69; 36-Monats EFS 60,1% vs 47,9%)	In der AEGEAN Studie wurden insgesamt 802 Patienten randomisiert, die Wirksamkeitsauswertungen wurden jedoch an einer mITT Population durchgeführt, die Patienten mit EGFR und ALK Alterationen ausschloss (N=740). Die Angaben zu den Studienergebnissen sollten daher korrigiert bzw. aktualisiert werden. Laut den aktuellsten Auswertungen beträgt die EFS HR für diese	korrigiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			Population 0,69 mit einem 36 Monats EFS von 60,1% vs 47,9% ⁴ .	
7.1 Patienten-aufklärung Einleitung / S. 160	Wenn auf die Aufklärung verzichtet wurde, weil der Patient bereits aufgeklärt war oder von sich aus darauf verzichtet hat, ist dies ebenfalls zu dokumentieren https://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/40merkblaetter/10merkblaetter/aufklaerungspflicht.pdf	Microsoft Word - Aufklärungspflichten 7-13.doc	Link funktioniert nicht	korrigiert
S. 389, 9.6	Durch eine Erweiterung der IMpower 133-Studie, die IMbrella A extension-Studie, konnte im letzten Jahr bei einer kleinen Zahl von 20 Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 12% für die Kombination einer Platindoublette mit Etoposid sowie Atezolizumab dokumentiert werden https://www.jto.org/article/S1556-0864(23)00827-4/full-text .	Zu Atezolizumab gibt es Daten aus einer explorativen Analyse der IMpower 133-Studie („IMbrella A“), bei der nach 5 Jahren noch 11 Patienten der ursprünglich 201 Patienten am Leben waren. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500224004586?via%3Dihub	12% sind irreführend, da es lediglich eine explorative Analyse war mit hohem Verzerrungspotential durch die kleine Patientenzahl und hohe Zahl an Censorings nach IMpower133-Ende: “Limitations of this analysis include the small number of rollover patients (n = 18), possible bias, lack of tumor assessment data collection in IMbrella A. Long-term follow-up data are lacking in the IMpower133 comparator arm because rollover was not permitted. Additionally, eight patients (30.8 %) did not roll over and were censored at the last known survival date. We assumed that the choice to enroll in IMbrella A was independent of the patient’s subsequent risk of death; however,	Hintergrundtext wurde aktualisiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			<p>this censoring may introduce potential bias for the estimated four- and five-year landmark survival rates. Furthermore, given the lack of formal hypothesis testing in the extension study, it is difficult to draw definitive conclusions. ”</p> <p>Reck M et al. Lung Cancer 2024;196:107924</p>	
S. 391, 9.6.1	Durch die IMbrella A extension-Studie, konnte im letzten Jahr in diesem Setting bei einer kleinen Zahl von 20 Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 12% dokumentiert werden https://www.jto.org/article/S1556-0864(23)00827-4/full-text .	<p>Eine explorative Analyse der IMpower 133-Studie („IMbrella A“) zeigte, dass nach 5 Jahren noch 11 Patienten der ursprünglich 201 Patienten aus dem Verumarm am Leben waren; Patienten aus dem Placeboarm wurden in diese Analyse nicht eingeschlossen.</p> <p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500224004586?via%3Dihub</p>	s. vorherige Zeile	Erledigt, siehe oben
Kapitel 8.6.4 FLAURA2	In gesamten Abschnitt: (CI....)	(95% CI ...)	Bei allen Outcome Daten FLAURA2 bitte die 95% des CI in der entsprechenden Klammer ergänzen.	korrigiert
Kapitel 8.6.4 FLAURA2	Es wurde kein differentieller Vorteil von E19 vs. E 21 Mutationen beobachtet (EGFR Exon 19 del: HR 0,60 (CI 0,44 - 0,83); L8585R: HR 0,63 (CI 0,44-0,90))	Es wurde kein differentieller Vorteil von E19 vs. E21 Mutationen beobachtet (EGFR Exon 19 del: HR 0,60 (95% CI, 0,44 - 0,83); L8585R: HR 0,63 (95% CI, 0,44-0,90)), <u>wobei sich bei L858R ein Verlängerung des mPFS von 10,8 Monaten zeigte</u>	Da Patienten mit L858Rm im Vergleich zu E19 Del weniger gut von einer TKI-Monotherapie profitieren, stellt der mögliche Benefit der Kombinationstherapie Osimertinib+Chemo eine deutliche Verbesserung für diese Patientengruppe	Abgelehnt Die HR sind identisch, das war der Hintergrund der Aussage, es gibt keinen differentiellen Effekt.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		<u>(24,7 Monate (19,5- 27,4) vs 13,9 Monate (11,1-19,4))</u>	dar. Die Verlängerung des mPFS von 10,8 Monaten sollte zusätzlich Erwähnung finden: 24,7 Monate (19,5; 27,4) vs 13,9 Monate (11,1; 19,4); HR (95% KI) 0,63 (0,44; 0,90)	
Kapitel 8.6.4 FLAURA2	OS Daten für die Gesamtstudie sind noch unreif, das PFS 2 war mit einer HR von 0,7 (CI 0,52-0,93, p=0,0132) statistisch signifikant verbessert	OS Daten für die Gesamtstudie sind noch unreif; <u>die 2. OS- Interimsanalyse zeigte eine HR von 0,75 (95% KI: 0,57-0,97 p=0,0280)</u> . Das PFS 2 war mit einer HR von 0,7 (CI 0,52-0,93, p=0,0132) statistisch signifikant verbessert	Ergänzung zur 2.OS-Analyse (diese Analyse wird auch im Evidenzbericht gelistet). [Valdiviezo N et al., ELCC 2024, Prag & virtuell, 40]	korrigiert
Kapitel 8.6.4 FLAURA2	Die komplette Remissionsrate im ZNS war durch die Kombinations-therapie von 43 auf 59% (messbare und nicht-messbare ZNS Metastasen) und von 16 auf 48% (messbare Metastasen) verbessert (Planchard ESMO 2023).	[...] (Jänne PA et al., J Clin Oncol 2024; 42:808-820)	Die Daten zur FLAURA2 und Hirn-metastasen wurde zwischenzeitlich im JCO publiziert. 'CNS Efficacy of Osimertinib With or Without chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer'	korrigiert
Kapitel 8.6.4 FLAURA2	Inwieweit ZNS Metastasen Ausdruck einer höheren Tumorlast sind, und inwieweit andere Subgruppen mit potentiell ungünstiger Prognose (L858R, Komutationen, hohe Tumorlast) einen Vorteil haben, muss durch weitere Analysen geklärt werden.	Neben L858Rm zeigt sich bei weiteren Subgruppen mit potenziell ungünstiger Prognose (wie hohe Tumorlast, ctDNA-Nachweis zur Baseline) einen PFS-Vorteil bei der Kombinationstherapie Osimertinib+Chemotherapie gegenüber der Monotherapie.	Die Daten zu den explorativen Analysen hinsichtlich Tumorlast (>=3 vs <3 Metastasierungsorte) wurden beim WCLC 2024 präsentiert; Daten zur ctDNA beim AACR 2024. Hohe Tumorlast (>=3 Metastasenlokalisationen zur BL: HR 0,57 (95% KI 0,43-0,77), mPFS 24,9 (Osimertinib+Chemo) vs 16,4 (Osimertinib-Mono);	Aktualisierung bei neuen Daten in der nächsten Version

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			<p>ctDNA Nachweis zur BL: HR 0,60 (95% KI, 0,45-0,80), 24,8 Monate (Osimertinib+Chemo) vs 13,9 Monate (Osimertinib-Mono)</p> <p>Valdiviezo N et al., WCLC 2024, San Diego & virtuell, MA12.04;</p> <p>Jänne PA et al., AACR 2024, San Diego, CT017</p>	
Kapitel 8.6.4 FLAURA2	Eine Zulassung wird für 2024 erwartet.	FLAURA2 wurde 2024 von der EMA zugelassen.	Aktualisierung des Zulassungstatus. s. TAGRISSO FI	korrigiert
Kapitel 8.6.12 HER2m	Zulassungsstudie zu T-DXd für vorbehandelte Patienten [1221]	Zulassungsstudie zu T-DXd für vorbehandelte Patienten (DESTINY-Lung02) [1221]	Studiename zur besseren Orientierung ergänzt	korrigiert
Kapitel 8.6.12 HER2m	Insgesamt war die Studie positive für beide Arme, mit einer cORR von 49.0% (95% CI, 39.0 to 59.1) bzw. 56.0% (95% CI, 41.3 to 70.0) für T-DXd 5.4 bzw. 6.4 mg/kg, entsprechend, sowie medianer Ansprechdauer von 16,8 (95% CI, 6.4 to nicht-erreicht [NE]) bzw. NE (95% CI, 8.3 to NE), medianer Therapiedauer 7,7 (Spannweite 0.7-20.8) bzw. 8.3 Monate (Spannweite 0.7-20.3); Grad = 3 therapieassoziierte AE in 39/101 (38.6%) bzw. 29/50 (58.0%) Patienten und	Insgesamt war die Studie positive für beide Arme, mit einer cORR von 49.0% (95% CI, 39.0 to 59.1) bzw. 56.0% (95% CI, 41.3 to 70.0) für T-DXd 5.4 bzw. 6.4 mg/kg, entsprechend, <u>sowie medianes PFS von 9.9 Monaten (95% KI, 7.4 to NE) bzw. 15.4 Monate (95% KI, 8.3 to NE), medianes OS von 19.5 Monaten (95% KI, 13.6 to NE) bzw. NE (95% KI, 12.1 to NE).</u> medianer Ansprechdauer von 16,8 (95% CI, 6.4 to nicht-erreicht [NE])	Ergänzung der Daten zu den sekundären Endpunkten <u>PFS und OS</u> [1221]	doppelt, siehe oben und unten Hintergrundtext wurde aktualisiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	therapieassoziierte interstitielle Lungenerkrankung in 13/101 (12.9%) bzw. 14/50 (28.0%) Patienten (2.0% grade = 3 in jedem Arm).	bzw. NE (95% CI, 8.3 to NE), medianer Therapiedauer 7,7 (Spannweite 0.7-20.8) bzw. 8.3 Monate (Spannweite 0.7-20.3); Grad = 3 therapieassoziierte AE in 39/101 (38.6%) bzw. 29/50 (58.0%) Patienten und therapieassoziierte interstitielle Lungenerkrankung in 13/101 (12.9%) bzw. 14/50 (28.0%) Patienten (2.0% grade = 3 in jedem Arm).		
Kapitel 8.6.12 HER2m	[keine Angaben]	Die finale Analyse zeigte eine cORR von 50% (95% CI, 39.9 to 60.1) bzw. von 56% (95% CI, 41,3 to 70,0) für T-DXd 5.4 bzw. 6.4 mg/kg, sowie ein medianes PFS von 10,0 Monaten (95% CI, 7,7 to 15,2) bzw. von 12,9 Monaten (95% CI, 7,2 to 16,7) und ein medianes OS von 19,0 Monaten (95% CI, 14,7 to NE) bzw. 17,3 Monaten (95% CI, 13,8 to NE).	Berücksichtigung der Daten der finalen Analyse der DESTINY-Lung02 präsentiert beim ASCO 2024. [Jänne PA et al. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; 31. Mai – 4. Juni 2024; Chicago, Illinois, Poster 8543.]	Hintergrundtext wurde aktualisiert
Kapitel 8.6.12 HER2m	[keine Angaben]	Eine gepoolte Analyse der DESTINY-Lung01 und -Lung02 zu Hirnmetastasen zeigte bei der zugelassenen Dosis von 5,4 mg/kg eine IC-cORRs von 50% (95% CI, 23,0 to 77,0) sowie eine mediane IC-DoR von 9,5 Monaten (95% CI, 3,6 to NE).	Berücksichtigung der Daten der Monotherapie von T-DXd zur Effektivität bei Hirnmetastasen präsentiert beim ESMO 2023. [Li BT et al. Presented at: European Society for Medical Oncology Annual Meeting; October 22, 2023. Presentation 1321MO]	doppelt, siehe oben Hintergrundtext wurde aktualisiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
8.6.2.1 / S.264	Es erfolgte keine Stratifizierung nach PD-L1-Expression, was aufgrund der relativ kleinen Fallzahlen wenig aussagekräftig gewesen wäre	Es erfolgte keine Stratifizierung nach PD-L1-Expression, was aufgrund der relativ kleinen Fallzahlen wenig aussagekräftig gewesen wäre.	Für die POSEIDON Studienpopulation erfolgte eine Stratifizierung in der Randomisierung nach PD-L1 <50% vs >50%. Eine Sub-Stratifikation in der Population der NSQ oder SQ Patient:innen oder eine entsprechende Auswertung nach PD-L1 Level in diesen beiden Subpopulationen wurde weder in der POSEIDON Studie noch, nach unserem Wissenstand, anderen Studien durchgeführt. Die Fallzahlen der POSEIDON Studie sind zudem vergleichbar mit anderen Studien. Ref 965	korrigiert
8.6.2.1 / S.264	Die 5 Jahres OS Daten bestätigten den Langzeit-Vorteil der 4-fach Kombination gegenüber der Chemotherapie (HR ITT 0.76, KI 0.64-0.89) Peters et al 2023.	Die 5 Jahres OS Daten bestätigten den Langzeit-Vorteil der 4-fach Kombination gegenüber der Chemotherapie (OS HR ITT 0.76, KI 0.64-0.89, HR nicht-plattenepitheliale Histologie 0,69 KI 0,56-0,85, HR plattenepitheliale Histologie 0,85 KI 0,65-1,10) (Referenz aktualisiert)	Ergänzung der Histologischen Subgruppen HRs und KIs. Es liegt in der Konsultationsfassung an der Stelle ein Referenzfehler vor: Referenz: Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial Peters, Solange et al. Journal of Thoracic Oncology 2025, Volume 20, Issue 1, 76 – 93	Hintergrundtext basiert auf den Daten von 2024, damit ist die Referenz korrekt Eine Referenz von 2025 ist in der LL-Fassung von 2024 noch nicht enthalten

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
8.6.3.1 / S. 277	<p>platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 4 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde.)</p>	<p>platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 4 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde.)</p>	<p>Klammerfehler</p>	<p>korrigiert</p>
8.6.3.1 / S. 284	<p>Aufgrund der niedrigeren Zyklenzahl an Chemo-therapie im Behandlungs-arm zeigten sich weniger hämatologische Nebenwirkungen, jedoch immun-bedingte Toxizität mit CTC Graden 3/4 bezüglich Haut (4%), endokrine Organe (3%), Gastro-Intestinum (6%) und Leber (4%).</p>	<p>(...) Graden 3/4 bezüglich Haut (4%), endokrine Organe (3%), Gastro-Intestinum (6%) und Leber (4%). Es liegen 5 Jahres Daten vor (OS ITT HR 0,73 KI 0,62-0,85, OS in nicht-plattenepithelialer Histologie HR 0,77 KI 0,64-0,94). (REF)</p>	<p>Ergänzung der OS Daten in ITT und NSQ Population um 5 Jahresdaten. Reck, M. et al. Five-year outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with 2 cycles of chemotherapy versus 4 cycles of chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the randomized CheckMate 9LA trial. European Journal of Cancer 211, (2024).</p>	<p>ergänzt</p>
8.6.3.1 / S.285	<p>Daher erfolgte die Zulassung für die Kombination aus Chemo+DUR+TRE, unabhängig vom PD-L1 Status.</p>	<p>Daher erfolgte die Zulassung für die Kombination aus Chemo+DUR+TRE, unabhängig vom PD-L1 Status. Der Vorteil im Gesamtüberleben konnte mit Aktualisierung der 5 Jahres Daten sowohl in der ITT (OS HR 0,76</p>	<p>Ergänzung der OS Daten in ITT und NSQ Population um 5 Jahresdaten. Referenz: Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With</p>	<p>Hintergrundtext basiert auf den Daten von 2024, damit ist die Referenz korrekt</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		<p>95% KI 0,64-0,89) als auch für die Population der nicht-plattenepithelialen Histologie (OS HR 0,69 95%KI 0,56-0,85) erhalten bleiben. (REF 5 yrs)</p> <p>Eine in Nature veröffentlichte translationale Arbeit deutet darauf hin, dass Patienten mit <i>STK11</i> und/oder <i>KEAP1</i> Mutation von der Hinzunahme eines CTLA-4 Inhibitors profitieren. In explorativen post-hoc Analysen konnte gezeigt werden, dass in der Subgruppe der <i>STK11</i>/<i>KEAP1</i> Patienten das mediane OS für TRE + DUR + Chemo im Vergleich zu DUR + CT mit 15,8 vs. 7,3 Monaten doppelt so hoch ist (HR 0,64; 95%KI 0,40–1,04) wurde. (REF Nature)</p>	<p>Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial</p> <p>Peters, Solange et al.</p> <p>Journal of Thoracic Oncology 2025, Volume 20, Issue 1, 76 – 93</p> <p>Evidenz zur Unterstützung einer patientenindividuellen Therapieauswahl ist unerlässlich. Die kürzlich in Nature erschienene translationale Arbeit zeigt deutlich, dass Patienten mit <i>STK11</i> und/oder <i>KEAP1</i> Mutationen bedingt durch die immunsupprimierende Modellierung des Tumormikroenvironments eine ungünstige Prognose unter alleiniger PD1/PDL1 Therapie haben. Die zusätzliche Inhibitierung von CTLA-4 kann einen deutlichen Nutzen in der antitumoralen Immunantwort bringen, wie durch die explorative Datenauswertung der dreiarmligen POSEIDON Studie gezeigt werden konnte.</p> <p>Die Nature Arbeit liefert damit wichtige Hinweise um die patientenindividuelle Therapie zu verbessern.</p> <p>Skoulidis, F., Araujo, H.A., Do, M.T. et al. CTLA4 blockade abrogates <i>KEAP1</i>/<i>STK11</i>-related resistance to PD-(L)1 inhibitors. Nature 635, 462–</p>	<p>Eine Referenz von 2025 ist in der LL-Fassung von 2024 noch nicht enthalten</p> <p>Teil 2 hat keine Relevanz für die Leitlinie</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
			471 (2024). https://doi.org/10.1038/s41586-024-07943-7	
8.6.2.1/ S. 262	<p>Eine randomisierte Phase III Studie (EMPOWERLung 1 [951]) untersuchte den PD-1 Inhibitor Cemiplimab, vs. Platin-basierte Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC. Nie-Raucher wurden ausgeschlossen. Cross-over war erlaubt und erfolgte bei 74% der Patienten. Bei einer Zwischenanalyse in Februar 2020 zeigten 563 von 710 eingeschlossenen Patienten eine Tumor PD-L1 Expression von mindestens 50% (22C3 Assay). Eine geplante Analyse von dieser Subgruppe zeigte einen Vorteil für Cemiplimab vs. Chemotherapie (OS bei Cemiplimab nicht erreicht (95% CI 17.9-NE); bei Chemotherapie 14,2 Monate (11.2-17.5) (n=280; hazard ratio [HR] 0.57 [0.42-0.77]; p=0.0002). Medianes PFS betrug 8.2 Monate (6.1-8.8) bei Cemiplimab versus 5.7 Monate (4.5-6.2) bei Chemotherapie (HR 0.54 [0.43-0.68]; p<0.0001)</p>	<p>Eine randomisierte Phase III Studie (EMPOWERLung 1 [951]) untersuchte den PD-1 Inhibitor Cemiplimab, vs. Platin-basierte Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC. Nie-Raucher wurden ausgeschlossen. Cross-over war erlaubt und erfolgte bei 74% der Patienten.</p> <p>Bei der finalen Auswertung nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit [Referenz 1] zeigten 565 von 712 eingeschlossenen Patienten eine Tumor PD-L1 Expression von mindestens 50% (22C3 Assay). Eine geplante Analyse dieser Subgruppe zeigte einen Vorteil für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie im OS (OS Cemiplimab 26,1 Monate (95% CI 22,1-31,9); Chemotherapie 13,3 Monate (95% CI 10,5-16,2); hazard ratio HR 0,585 (95% CI 0,48-0,72), p<0,0001). Das mediane PFS betrug 8,1 Monate (95% CI 6,2-8,8) unter Cemiplimab gegenüber 5,3 Monate (95% CI 4,3-6,1) unter Chemotherapie (HR 0,500 (95% CI 0,41-0,61), p<0,0001). Eine Subgruppenauswertung</p>	<p>Referenz 1: Baramidze A et al., Cemiplimab Monotherapy for First Line Advanced NSCLC Patients with PD-L1 Expression ≥50%: 5-y Outcomes of EMPOWER-Lung, WCLC 2024 Oral Presentation OA11.06</p> <p>Referenz 2: Melkadze T et al., First-line cemiplimab monotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) of squamous histology: Subgroup analysis with 5-year results from EMPOWER-Lung 1, ESMO-IO 2024 Poster 144P</p>	Hintergrundtext wurde aktualisiert

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
		<p>tung mit 245 Patienten mit plattenepitheliale NSCLC und PD-L1 Expression von mindestens 50% [Referenz 2] ergab ein medianes OS unter Cemiplimab (n=123) von 22,7 Monaten (95% CI 17,3-31,5) gegenüber 13,5 Monaten (95% CI 10,0-16,2) unter Chemotherapie (n=122; HR 0,51 (95% CI 0,38-0,69))</p>		
8.5.6/ S.250	<p>In der Zulassungs-studie EMPOWER-Lung1, die platinbasierte Chemotherapie gegenüber Monotherapie mit Cemiplimab geprüft hatte, waren auch 87 Patienten mit einem Stadium III eingeschlossen. Eine zusätzliche palliative Radiotherapie war erlaubt. Patienten, die den Checkpointinhibitor erhalten hatten, profitierten sowohl hinsichtlich des progressionsfreien (HR 0,49) als auch Gesamtüberlebens (HR 0,48) gegenüber Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie [951].</p> <p>In der EMPOWER-Lung3-Studie wurden ebenfalls, bei nicht für eine definitive Radiochemotherapie geeigneten Patienten, eine Chemotherapie (Platin-Dublette) mit Chemotherapie plus Cemiplimab verglichen.</p>	<p>In der Zulassungsstudie EMPOWER-Lung-1, die platinbasierte Chemotherapie gegenüber Monotherapie mit Cemiplimab geprüft hatte, waren auch 87 Patienten (15,4%) mit einem Stadium III eingeschlossen, die nicht für eine definitive Radiochemotherapie in Frage kamen. Eine zusätzliche palliative Radiotherapie war erlaubt. Patienten, die Cemiplimab erhalten hatten, profitierten sowohl hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (HR 0,56 (95% CI 0,34-0,95), p=0,0286) als auch des Gesamtüberlebens (HR 0,67 (95% CI 0,38-1,17), p=0,1532) gegenüber Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie [Referenz 1].</p> <p>In der EMPOWER-Lung-3-Studie wurden ebenfalls, bei nicht für eine de-</p>	<p>Referenz 1: Kalinka E, et al., First-line cemiplimab for locally advanced nonsmall cell lung cancer: Updated subgroup analyses from EMPOWER-Lung 1 and EMPOWER-Lung 3, ELCC 2023 oral presentation 114MO</p>	<p>Hintergrundtext wurde aktualisiert</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Steuergruppe
	<p>Es wurden 69 Patienten im Stadium III eingeschlossen, für diese zeigte eine Subgruppenanalyse einen Vorteil im Gesamtüberleben für die Kombination Chemotherapie plus Cemiplimab (HR 0,50; 0,27- 0,95) [952].</p>	<p>finitive Radiochemotherapie geeigneten Patienten, eine Chemotherapie (Platin-Dublette) mit Chemotherapie plus Cemiplimab verglichen. Es wurden 69 Patienten (14,8%) im Stadium III eingeschlossen, für welche eine Subgruppenanalyse einen Vorteil im Gesamtüberleben für die Kombination Chemotherapie plus Cemiplimab (HR 0,50 (95% CI 0,27-0,95); p=0,0293; mOS 24,1 vs. 13,8 Monate) zeigte [Referenz 1].</p>		

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 Interessen sind in Kapitel 11.1 aufgeführt.

Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde in der Konsensuskonferenz thematisiert. Die Bewertung der offengelegten Interessen und die Festlegung von protektiven Maßnahmen erfolgten zunächst durch die Steuergruppe und anschließend durch die gesamte Leitliniengruppe bei der Konsensuskonferenz am 15.07.2024. Folgende Beschlüsse zum Umgang mit den offengelegten Interessen 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 11.1 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.	16
--	----

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Identifizierte AMNOG-Verfahren zu den Schlüsselfragen der Version 4.....	11
Tabelle 2: Ablauf der Konsensfindungsprozesse	13
Tabelle 3: Kommentare zu Empfehlungen/Statements und deren Bearbeitung	19
Tabelle 4: Kommentare zu Hintergrundtexten und deren Bearbeitung	46
Tabelle 5: PICO-Fragestellungen.....	119
Tabelle 6: Evidenzkurzprofil zu Osimertinib vs. Placebo zur adjuvanten Behandlung des NSCLC im Stadium Ib-III.....	121
Tabelle 7: Design der Studie ADAURA	123
Tabelle 8: Evidenztabelle zu 'Osimertinib vs. Placebo zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC im Stadium IB-IIIA nach vollständiger Tumorresektion, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen - nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für diese nicht geeignet: Studie ADAURA '	124
Tabelle 9: Evidenzkurzprofil zu Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie vs. Osimertinib zur Erstlinienbehandlung des NSCLC im fortgeschrittenen Stadium.....	127
Tabelle 10: Design der Studie FLAURA-2	129
Tabelle 11: Evidenztabelle zu 'Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen: FLAURA-2'	130
Tabelle 12: PICO-Fragestellungen.....	137
Tabelle 13: Evidenzkurzprofil zu Alectinib	139
Tabelle 14: Design der Studie ALINA	141
Tabelle 15: Evidenztabelle zu 'Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion von Erwachsenen mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind: Studie ALINA '	142
Tabelle 16: Evidenzkurzprofil zu Atezolizumab vs. Best supportive Care zur adjuvanten Behandlung des NSCLC	146
Tabelle 17: Design der Studie IMpower010	148

Tabelle 18: Evidenztable zu 'Atezolizumab vs. Best supportive care zur adjuvanten Behandlung Erwachsener mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PDL1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben: Studie IMpower010' 149

11. Anlagen

11.1. Ergebnisse der Interessenerklärungen Aktualisierung 2024

	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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. med. Atmaca, Akin	Nein	MSD, Roche, AstraZeneca, Amgen, Sanofi, BMS, Biotech, Daiichi-Sankyo	art tempi communications gmbh, FOMF	wiconect GmbH WATL (Wissenschaftlicher Arbeitskreis für die Therapie von Lungenerkrankungen), MSD, GBG-IKF	Nein	Nein	Mitglied: AIO-Leitgruppe Thorakale Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Therapie Stadium IV NSCLC und SCLC (Immuntherapie, targeted therapy), Klinische Tätigkeit: Phase I-III (hauptsächlich St IV)	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmhaltung
Dr. med. Behlendorf, Timo	Nein	Beigene Janssen	Amgen BMS Esteve	Nein	nein	Amgen, BMS, Gilead, Tilly, Biotech, Johnson&Johnson	AG Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AG der DKG)	Hohe Interessenkonflikte, Ausschluss von Beratung
Prof. Dr. med. Bleckmann, Annalen	Bayer, BMS, Takeda, Onkowissen TV, MSD, Boehringer, AstraZeneca, Sanofi, Pfizer, Streamedup, Lilly, Art Temp, Amgen,	Bayer, BMS, Takeda, Onkowissen TV, MSD, Boehringer, AstraZeneca, Sanofi, Pfizer, Streamedup, Lilly, Art Temp, Amgen, RG GmbH, Roche, Novartis, Digi-med Verlag, Janssen, Daiichi, Bayer, BMS,	Bayer, BMS, Takeda, Onkowissen TV, MSD, Boehringer, AstraZeneca, Sanofi, Pfizer, Streamedup, Lilly, Art	Clinical benefit and cost-effectiveness analysis of liquid biopsy application in patients with advanced non-	BeiGene, BMS, AstraZeneca, Daiichi, Charité Berlin, Uniklinik Essen, Krankenhaus Nordwest gGmbH, Janssen, Eli Lilly Cork Limited, Servier, Immatics	Predictive level of PD-L1 on microvesicles in the evaluation whether being a responder to a treatment of NSCLC	Mitglied: AIO, ESMO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkarzinom, Gastrointestinale Tumore, Solide Tumore, Klinische Tätigkeit: Lungenkarzinom, Gastrointestinale Tumore, Solide Tumore, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ärztekammer Westfalen-Lippe, Art Temp, Onkowissen, DGHO Ju	Arzneimitteltherapie (moderat), 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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	RG GmbH, Roche, Novartis, Digimed Verlag, Janssen, Daiichi, Bayer, BMS, Takeda, Onkowissen TV, MSD, Boehringer, AstraZeneca, Sanofi, Pfizer, Streamedup, Lilly, Art Temp, Amgen, RG GmbH, Roche, Novartis, Digimed Verlag, Janssen, Daiichi	Takeda, Onkowissen TV, MSD, Boehringer, AstraZeneca, Sanofi, Pfizer, Streamedup, Lilly, Art Temp, Amgen, RG GmbH, Roche, Novartis, Digimed Verlag, Janssen, Daiichi	Tempi, Amgen, RG GmbH, Roche, Novartis, Digimed Verlag, Janssen, DGHO Juniorakademie, Ärztekammer, Pius Hospital, St. Johannes Hospital DO, WTZ, Daiichi, FOMF, Knappschaftskrankenhaus Bochum, Bayer, BMS, Takeda, Onkowissen TV, MSD, Boehringer, AstraZeneca, Sanofi, Pfizer, Streamedup, Lilly, Art Temp, Amgen, RG GmbH, Roche, Novartis, Digimed Verlag, Janssen, DGHO Juniorakade-	small cell lung cancer (NSCLC): a modelling approach Fabienne Englmeier,1 Annalen Bleckmann,2,3 Wolfgang Brückl,4 Frank Griesinger,5 Annette Fleitz,6 and Klaus Nagels 1 Author information Article notes Copyright and License information Disclaimer			niorakademie, AIO Studienakademie, Persönliche Beziehung: 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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			mie, Ärztekammer, Pius Hospital Onsabrück, St. Johannes Hospital DO, WTZ, Daiichi, FOMF, Knappschaftskrankenhaus Bochum					
Dr. med. Blum, Torsten Gerriet	Nein	Nein	AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Pfizer, Roche	Nein	Nein	Nein	Mitglied: European Respiratory Society (Secretary Thoracic Oncology Assembly); Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (Vertreter Lungenscreening); Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (Fachbeauftragter Lungenkarzinom), Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische und translationale Forschung im Bereich Lungenkarzinom, Klinische Tätigkeit: Pneumologie, Thoraxonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Schulung Tumordokumentation im Bereich Lungenkarzinom (ADT), Persönliche Beziehung: keine	kein Thema (keine), keine
Dr. Blödt, Susanne	Keine	keine	keine	keine	keine	keine	Mitglied: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien, Onkologie, Patientenperspektive, Klinische Tätigkeit: keine klein. Tätigkeit,	kein Thema (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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	
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, Daichi	Lilly	Sanofi/Regeneron	nein	Mitglied: DGP Mitgliedschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Bronchoskopie, Klinische 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, Klinische Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Büttner, Reinhard	Nein	AbbVie, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Illumina, Lilly, MSD, Novartis, Qiagen, Pfizer, Roche	AbbVie, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Illumina, Lilly, MSD, Novartis, Qiagen, Pfizer, Roche	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Krebshilfe Stiftungsrat, Wissenschaftliche Tätigkeit: Allgemeine Pathologie, Klinische Tätigkeit: Allgemeine Pathologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Internationale Akademie für Pathologie, Persönliche Beziehung: früher: Miteigentümer Targos GmbH, Kassel	Arzneimitteltherapie, molekulare Testung (moderat), 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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. med Christopheit, Maximilian	Nein	Roche Pharma AG	Nein	Nein	AbbVie	Nein	Herausgeber Facharzttraining Hämatologie und Onkologie	Arzneimitteltherapie (moderat) Fachexperte ohne Stimmrecht, daher keine Anwendung einer Enthaltnahmeregulierung notwendig.
Prof. Dr. med. Christopoulos, Petros	Nein	AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, Pfizer, Roche, Takeda, Daiichi Sankyo	Novartis, Takeda, Gilead	Nein	AstraZeneca, Novartis, Roche, Takeda, AMGEN, Merck Serono	Nein	Nein	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Dr. Delis, Sandra	Nein	Nein	Wannsee-Akademie, Astra Zeneca	Pneumologie, Atemwegs- und Lungenkrankheiten	Nein	Nein	Mitglied: Sprecherin der Sektion Palliativmedizin der DGP, Mitglied: Mandatsträgerin der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin für die S3-Leitlinie Leitlinie NIV bei ARI, Wissenschaftliche Tätigkeit: Palliativmedizin in der Pneumologie, Klinische Tätigkeit: Pneumologie Palliativmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Curriculum Palliative Care für Pneumologen	kein Thema (keine), keine
Dr. med. Depermann, Karl-Matthias	Nein	AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, MSD, Pfizer, Roche, Janssen	AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, MSD, Pfizer, Roche Janssen	Nein	Nein	Nein	Nein	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. Dinkel, Andreas	Nein	Nein	IFT-Gesundheitsförde-	Deutsches Ärzteblatt	Nein	Nein	Mitglied: AG für Psychoonkologie (PSO) in der DKG; Vorstandsmit-	kein Thema (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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			rung, AIM - Arbeitsgemeinschaft Interdisziplinäre Medizin, Coliquio				glied, Mitglied: Mitglied International Psychooncology Society (IPOS); Mitglied der Interessengruppe "Fear of Cancer Recurrence", Mitglied: Mitglied Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM), 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: Psychoonkologie - psychische Belastung von Krebspatienten und psychoonkologische Versorgung, Klinische Tätigkeit: Psychoonkologischer Konsiliar- und Liaisondienst Psychoonkologische Ambulanz	
PD Dr. med. Eberhardt, Wilfried	Roche	AstraZeneca, MSD, Roche, Takeda, Sanofi, Daichii Sankyo, Regeneron, Pierre Fabre, Amgen, Lilly Deutschland,	BMS, Astra Zeneca, MSD, Takeda, Lilly Deutschland, Sanofi, Roche, Pfizer	Daichii Sankyo	AstraZeneca,	Nein	Mitglied: IASLC, ESMO, DGHO, ASCO, BDI Wissenschaftliche Tätigkeit: Multimodale Therapie NSCLC, Klinische Tätigkeit: Immuntherapie, TKI, Chemotherapie, Beteiligung	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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Pfizer,					an Fort-/Ausbildung: Universität Duisburg Essen, Medizinische Fakultät	
Dr. med. Egeling, Stephan	Medela	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
PD Dr. med. Fleckenstein, Jochen	Nein	nein	Nein	Nein	AIO, AstraZeneca	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapeutische Behandlung des Lungenkarzinoms, Schwerpunkt Hochpräzisionstechniken und Einbindung FDG-PET und MRT in die Behandlungsplanung Stadium III NSCLC , Klinische Tätigkeit: Strahlentherapeutische Behandlung des Lungenkarzinoms, alle Stadien	kein Thema (keine), keine
Dr. Follmann, Markus	Reviewer diverser Journals Gutachter für den G-BA bis 12.2022	nein	Vorträge zur Leitlinienmethodik AWMF	nein	nein	nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, GRADE, Guidelines International Network, Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodik EbM und Leitlinien, LL-basierte Qualitätsindikatoren; QS Zyklus in der Onkologie, Klinische Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Referent bei Leitlinienmethodik WS des OL und AWMF Leitlinienberaterseminaren, Persönliche Beziehung: nein	kein Thema (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, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Friede, Tim	Bayer, Boehringer Ingelheim, BiosenseWebster, CSL Behring, Daichy-Sankyo, Dermira (Lilly), Enanta, Galapagos, IQVIA, Immunic, Janssen, Novartis, Penumbra, Parexel, Relaxera, Roche, Vifor, Coherex Medical, LivaNova, INSTITUT DE RECHERCHES INTERNATIONALES SERVIER, Minoryx	Nein	Fresenius Kabi	Nein	Nein	Nein	Nein	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Dr. med. Frille, Armin	Nein	Nein	Nein	ERS / ESTS Task Force Fitness for therapy	Novartis Stiftung für Therapeutische Forschung; MDGP (Mitteldeutsche Gesellschaft für Pneumologie und Thoraxchirurgie e.V.); Universität Leipzig, Medizinische Fakultät		Mitglied: Mitteldeutsche Gesellschaft für Pneumologie und Thoraxchirurgie e.V. (MDGP), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), European Respiratory Society (ERS) Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkarzinom, Tumorkachexie, Mangelernährung Klinische Tätigkeit: Pneumologie,	kein Thema (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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Lungenkarzinom, Tumorkachexie, Mangelernährung	
PD 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, Klinische Tätigkeit: Pneumologie, Klinische Tätigkeit: Thoraxonkologie, Klinische Tätigkeit: Endoskopie, Klinische Tätigkeit: Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Berliner Facharzt-kurs Innere Medizin der DGIM (findet 1x jährlich statt), Referat zur Thoraxonkologie	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmhaltung
PD Dr. med. Gessner, Christian	BMS, MSD, Roche, Astra, Sanofi/ Regeneron	MSD, BMS, Roche, Astra, Sanofi/ Regeneron	BMS, MSD, Roche, Astra, Sanofi/ Regeneron, Amgen	Regeneron	Nein	Nein	Nein	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmhaltung
Prof. Dr. Gkika, Eleni	Nein	AZ	Novocure IntraOp	Nein	Novocure IntraOp; Astra Zeneca	Nein	Nein	Osimertinib, Durvalumab (moderat), Stimmhaltung
Prof. Dr. med. Griesinger,	Novartis, INCA	ASTRA ZENECA,	Astra Zeneca, Boehringer	Astra	ASTRA, Boehringer, BMS, Celgene, Lilly,	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie,	Arzneimitteltherapie (moderat), 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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Frank	Wissenschaftspreis, Takeda Wissenschaftspreis, AIO Wissenschaftspreis, GBA	Boehringer Ingelheim, BMS, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Siemens, Abbvie, Bayer, Amgen, Janssen, Guardant Health, Tesaro, Beigene	Ingelheim, BMS, Celgene, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Bayer, Beigene	Zeneca, Novartis, MSD, BMS, Takeda	MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Gilead, GSK		Mitglied: AIO, derzeit Sprecher der Leitgruppe, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkarzinom, Leukämie, Lymphom, Myelom, Mammakarzinom, Klinische Tätigkeit: Cancer Center mit Lungenkrebszentrum, Brustzentrum, Gynäkologischen Krebszentrum, Viszeralonkologischem Zentrum, Klinische Tätigkeit: Sprecher NOWEL, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: 3 T : Tagung thorakale Tumore zusammen mit der 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	Nein	Neine	Nein	keine	keine	keine	Mitglied: DGP DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thorakale Onkologie	kein Thema (keine), keine
Dr. med. Gröschel, Andreas	keine	Boehringer Ingelheim, Roche, Astra Zeneca, BMS, Pfizer, Lilly, Riemser, MSD, Bayer, Janssen-Cilag	Boehringer Ingelheim, Roche, Astra Zeneca, BMS, Pfizer, Lilly, Riemser, MSD, Bayer	BMS	Uni Heidelberg, BMS	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft f. Pneumologie, ESMO, DKG/AIO/POA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkarzinom, Klinische Tätigkeit: Pneumologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung:	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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Pneumologie, Persönliche Beziehung: Nein	
Prof. Dr. med. Guckenberger, Matthias	Nein	Nein	Nein	Nein	Viewray	Nein	Mitglied: DEGRO, ESMO, SASRO, SRO, SAMO, ESTRO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Oligometastasierende Strahlentherapie des Lungen Ca Image guided radiotherapy	kein Thema (keine), keine
Dr. med. Gütz, Sylvia	Nein	Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, MSD, Novartis, Roche, Takeda, Janssen-Cilag	Astra Zeneca, Amgen, Boehringer Ingelheim, MSD, Lilly, BMS, Roche, Janssen-Cilag, Chugai, Sanofi	Sanofi	BMS	Nein	Mitglied: Sächsische Landesärztekammer, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mitteldeutsche Gesellschaft für Pneumologie, Klinische Tätigkeit: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: IASLC	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmhaltung
Dr. med. Hackenberg, Ulrich	Nein	Nein	Schulungen für GKV und MDK	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGHO, ESMO, ASCO	kein Thema (keine), keine
Dr. med. Hecker, Erich	Medtronic, Karl Storz, Johnson Johnson	BMS	Lehrtätigkeit Universität Duisburg-Essen, Lehrtätigkeit Universität Göttingen, Lehrtätigkeit Universität Heidelberg, Lehrtätigkeit Ruhr-Universität Bochum	Lehrbuch Thoraxchirurgie der DGT	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) Vorstand, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkarzinom, Staging beim Lungenkarzinom, Operationstechniken beim Lungenkarzinom, Klinische Tätigkeit: Lungenkarzinom, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ausrichtung Facharztseminar Ausrichtung Thoraxsymposium	Arzneimitteltherapie (moderat), 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, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Ausrichtung Refresherkurs Update Thoraxchirurgie Jahreskongress DGT , Persönliche Beziehung: KEINE	
Dr. med. Heine, Ralf	Nein	Nein	Nein	WHO	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Zytologie, Präsident der Gesellschaft, Mitglied: Berufsverband deutscher Internisten, Stellvertreter Sprecher für Sachsen-Anhalt, Wissenschaftliche Tätigkeit: Zytodiagnostik von Lungentumoren/Vorträge/organisatin von Fortbildungen auf diesem Gebiet, Klinische Tätigkeit: Pneumologie/ Onkologie/ endoskopische Materialentnahme/ morphologische Diagnostik/Tumorkonferenzmitwirkung	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Hellwig, Dirk	Sander-Stiftung, Bayerische Landesärztekammer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Bayerische Landesärztekammer: Vorsitzender des Gremiums Strahlenschutz-Fachkunden Nuklearmedizin, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.: Mitglied in den Arbeitsausschüssen 1. PET, 2. Fort- und Weiterbildung, 3. Hochschulangelegenheiten sowie 4. Mandatsträger für andere Leitlinien Mitglied: Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V.: Mandatsträger für interdisziplinäre Kooperationen	kein Thema (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, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<p>Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie, Theragnostik, Gerätetechnik, Analyseverfahren</p> <p>Schwerpunkt Klinische Tätigkeit: Gesamtes Spektrum nuklearmedizinischer Diagnostik und Therapie</p> <p>Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Dekan der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg, Persönliche Beziehung: keine</p>	
Professor Dr. Herth, Felix	Nein	Olympus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. med. Maximilian Hochmair		Astra Zenca, Böhlinger Ingelheim, MSD, BMS, Takeda, Lilly	Astra Zenca, Böhlinger Ingelheim, MSD, BMS, Takeda, Lilly				<p>Mitglied: ÖGP, IASLC, DGP</p> <p>Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkarzinom, Klinische Tätigkeit: Lungenkarzinom</p>	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Hoffmann, Hans	Nein	Astra Zeneca, MSD, BMS	Astra Zeneca, MSD	Nein	Nein	Nein	<p>Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Klinische Tätigkeit: IASLC</p>	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Dr. med. Horneber, Markus	keine	keine	Roche/Lilly/Astra Zeneca	keine	G-BA/BMBF	keine	<p>Mitglied: nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologische Onkologie, Supportivtherapie, Integrative Onkologie, Kommunikation, Klinische Tätigkeit: Onkologie, Pneumologie, Palliativmedizin,</p>	Arzneimitteltherapie (gering), Limitierung von Leitungsfunktion

	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
							Psychoonkologie, Schlafmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	
Prof. Dr. med. Junker, Klaus	AstraZeneca, BMS, MSD, Novartis	BMS	Nein	Astra zeneca	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Mitglied: Berufsverband Deutscher Pathologen, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft, Mitglied: Bremer Krebsgesellschaft (Vorstandsmitglied), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Mitglied: Marburger Bund, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenpathologie, Klinische Tätigkeit: Lungenpathologie	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Kauczor, Hans-Ulrich	Nein	Astra Zeneca , Mediant	Boehringer Ingelheim , Merck Sharp Dohme, Philips, Astra Zeneca, Siemens , Sanofi	Nein	Siemens., Philips, Boehringer Ingelheim	Nein	Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft, AG Thorax, Lungenkrebscreening, Mitglied: European Society of Radiology: Lungenkrebscreening , Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxradiologie, Klinische Tätigkeit: Radiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Zertifikat Lungenkrebscreening der European Society of Thoracic Imaging	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Dr. med. Kollmeier, Jens	Nein	Roche Pharma AG, Boehringer Ingelheim, Bristol Meyers	Roche Pharma AG	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Ethikkommission der Universität Witten/Herdecke, Wis-	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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Squibb, Merck Sharp Dohme, Takeda, Lilly Deutschland, Astra-Zeneca, Amgen, Pfizer, Merck Serono GmbH					<p>Wissenschaftliche Tätigkeit: Im geforderten Zeitraum (Ko-)Autoren-schaften bei Medline-gelisteten Publikationen</p> <p>Schwerpunkt der Arbeiten ist die Thoraxonkologie, Klinische Tätigkeit: Thoraxonkologie, Klinische Tätigkeit: Klinische Studien als PI für Bristol Myers Squibb, AIO Studien GmbH, Lilly Deutschland, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp Dohme, Morphotek Inc., Amgen, Takeda, Novartis und Roche.</p> <p>Alle Gelder gingen an die Klinik, keine persönlichen direkten oder indirekten Honorare.</p>	
Prof. Dr. med. Kraus, Thomas	Unfallversicherungen, Sozialgerichte	BAuA	DGUV	entfällt	BGETEM	entfällt	<p>Mitglied: DGAUM, ICOH, DRG,</p> <p>Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumokoniosen, Klinische Tätigkeit: arbeitsmedizinische Vor-sorge, Beteiligung an Fort-/Aus-bildung: entfällt, Persönliche Beziehung: entfällt</p>	kein Thema (keine), keine
Dr. Kraywinkel, Klaus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	<p>Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Krebsepidemiologie, Krebsregistrierung</p>	kein Thema (keine), keine
Dr. Kropf-Sanchen, Cornelia	Astra Zeneca, Amgen, BMS, Daiichi, Lilly,	Astra Zeneca, Amgen, BMS, Daiichi, Janssen (Johnson	Astra Zeneca, Amgen, BMS,	Astra Zeneca, BMS	Astra Zeneca	keine, Nein	<p>Mitglied: POA, AIO, SDGP, DGP ,</p> <p>Wissenschaftliche Tätigkeit: POA, AIO, SDGP, DGP , Beteiligung an</p>	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, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Janssen (Johnson Johnson) Novartis, MSD, Boehringer Ingelheim, Pfizer Roche, Regeneron,	Johnson) MSD, Pfizer Roche, Regeneron, Boehringer Ingelheim	Daiichi, Janssen (Johnson Johnson) Novartis, MSD, Pfizer Roche, Regeneron,				Fort-/Ausbildung: POA, AIO, SDGP,	
PD Dr. med. Krüger, Marcus	keine	keine	AstraZeneca, Roche, BMS	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: Lungenmetastasen Chirurgie Thoraxtraumatologie Post-Thorakotomie-Syndrom, Klinische Tätigkeit: Chirurgie des Lungenkarzinoms Lungenmetastasen Chirurgie Thoraxtraumatologie Chirurgie Mediastinal- und Brustwandtumore Roboterchirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Ipilimumab, Nivolumab (moderat), Stimmenthaltung
Dr. med. Kugler, Christian	Lilly, AMGEN, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Ethicon, Corza-Medical, Lilly,	AstraZeneca GmbH, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca GmbH, AstraZeneca GmbH, BMS GmbH Co. KGaA, BMS GmbH Co. KGaA	Lilly Oncology, Firma TEVA, Universitätsklinikum Rostock (gesponsorte Veranstaltungen)	Nein	BMBF/DFG, BMBF/DFG, Universität Freiburg	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) Mitglied im Vorstand in verschiedenen Funktionen, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) Mitglied der Zertifizierungsgesellschaft für Thoraxchirurgie (ZGTC)	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, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	MSD, Novacure, Roche, Sanofi, Karl Storz SE&Co.KG		tung), Waldburg-Zeil Kliniken, Klinikum Wangen, Lungen-Clinic Grosshansdorf (gesponsorte Veranstaltung), Akademie der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT), Evangelisches Klinikum Bethel Bielefeld (gesponsorte Veranstaltung), Chugai Pharma, Norddeutsche Bronchialkarzinom Arbeitsgemeinschaft, Sommertagung, Landeskrankenhaus Bozen (gesponsorte Veranstaltung), AstraZeneca				zierungs-kommission (Thoraxchirurgische Kompetenzzentren nach DGT), 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), 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 Kooperationspartner, Wissenschaftliche Tätigkeit: Heart Transplantation, Wissenschaftliche Tätigkeit: NSCLC: Chirurgische Strategien, Entwicklung chirurgischer Techniken Mediastinaltumore Lungenmetastasen	

	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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			GmbH, Astra-Zeneca GmbH, AstraZeneca GmbH				Emphyseminterventionen Chirurgie bei Mesotheliom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Colorektale Tumore, Wissenschaftliche Tätigkeit: Molekularbiologie bei NSCLC, Wissenschaftliche Tätigkeit: Septische Erkrankungen des Thorax, Klinische Tätigkeit: Chirurgie des Lungenkarzinoms, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Norddeutsche Bronchialkarzinom Arbeitsgruppe (NBA) Gründungsmitglied, Vorstandsmitglied	
Dipl.Soz.Wiss. Langer, Thomas	Nein	Nein	AWMF	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Netzwerk evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk)	kein Thema (keine), keine
Liersch, Stephan	Astra Zeneca	Bristol Myers Squibb	Boehringer Ingelheim, MSD	Deutscher Apotheker Verlag	Nein	Nein	Mitglied: ADKA (Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker) Mitglied, Mitglied: Deutsche pharmazeutische Gesellschaft Mitglied, Persönliche Beziehung: Roche Arbeitgeber der Ehefrau	Osimertinib, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab, (moderat), Stimmenthaltung
Maertins, Katja	Nein	Nein	Nein, Nein, Nein, Nein	Nein	Nein, Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
PD Dr. med. Mücke, Ralph	Nein	Nein	biosyn Arzneimittel GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen,	kein Thema (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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<p>Mikronährstoffe in der Onkologie</p> <p>Mücke R, Gosenheimer R, Schulz CH, Heim G, Schmitz V, Harvey CH, Zosel-Delturri A, Nissen A, Hemberger U, Romeis V, Lochhas G, Metzmann U, Bussmann M, Paschold M.</p> <p>Counseling on Complementary Methods in the Treatment of Side Effects of Oncological Therapies: A Project of the Breast and Bowel Center Nahe at the Hospital Sankt Marienwoerth Bad Kreuznach. Integr Cancer Ther. 2021; 20: 15347354211043199.</p> <p>Hübner J, Mücke R, Micke O, Keinki Ch. Komplementärmedizin in der Uroonkologie: Urologe. 2021; 60: 953-962.</p> <p>Mücke R, Dubois C, Micke O, Keinki, C, Hübner J. Vitamin D during treatment for breast Cancer - the perspective of active self-help group leaders. Breast Disease. 2022; 41: 503-511.</p> <p>Huebner J, Mücke R, Micke O, Prott FJ, Josfeld L, Büntzel J, Büntzel J. Lay etiology concepts of cancer patients do not correlate</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, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							with their usage of complementary and/or alternative medicine. J Cancer Res Clin Oncol. 2023 Jan 18;148: doi:10.1007/ s00432-022-04528-7. , Klinische Tätigkeit: Strahlentherapie aller Erkrankungen, die gemäß wissenschaftlicher Leitlinien in Deutschland bestrahlt werden	
Dr. med. Nehls, Wiebke	Nein	Nein	verschiedene Bildungsakademien im Palliativbereich	verschiedene pneumologische und palliativmed. Fachzeitschriften	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin - Vorstandsmitglied (Mandatsträger für diverse LL), Wissenschaftliche Tätigkeit: verschiedene pneumologische und palliativmed. Fachzeitschriften, Klinische Tätigkeit: Palliativmedizin und Geriatrie	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Nestle, Ursula	Bundesministerium für Umwelt, Astra Zeneca, MSD	Astra Zeneca	European Organisation for Therapeutic Radiation Oncology (ESTRO), Astra Zeneca	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, Klinische Tätigkeit: Gesamte Strahlentherapie, Lungenkrebs, Mamma-Ca., Prostata-Ca., metastasierte Tumoren, Palliative Behandlung	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, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							, Klinische Tätigkeit: Nuklearmedizin, onkologische Bildgebung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	
Nothacker, Monika	Nein	-Advisory Board Member of Health Care Research Project INDiQ (measuring indication quality) Honoraria as described - Member of Steering Group National Cancer Plan no payment IQTIG no payment	Berlin School of Public Health INGUIDE GIN McMaster	nein	German Cancer Aid Network University Medicine COVID-19 BMG Network University Medicine for Pandemic Preparedness 2.0 G-BA Innovationfund	nein	Mitglied: - Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (Mitglied) - Deutsche Krebsgesellschaft (Mitglied bis 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien und Leitlinienmethodik. Priorisierung von Leitlinienempfehlungen (Gemeinsam Klug Entscheiden), Qualitätsindikatoren, Klinische Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitlinienseminare für Leitlinienentwickler/-berater im Rahmen des Curriculums für Leitlinienberater der AWMF 1-3/Jahr, Persönliche Beziehung: nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Nowak, Dennis	Gerichte, Unfallversicherungsträger, Versicherungen	Pfizer	Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chiesi,	diverse, siehe Pubmed-Link auf Homepage sowie	diverse siehe Homepage	Mischfonds	Mitglied: DGAUM, DGP, DGAKI, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lunge und Arbeitseinflüsse, Umwelteinflüsse, Klinische Tätigkeit:	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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Hexal, GSK, Lilly, Mundipharma, Novartis	Bücher siehe Homepage			Lunge und Arbeitseinflüsse, Umwelteinflüsse, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	
Dr. med. Overbeck, Tobias	AstraZeneca, Novartis, Takeda, onkowissen, Janssen oncology	AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Amgen, BMS, Roche, Janssen, Pierre Fabre	AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, BMS, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Merck, MSD, Novartis, Roche, Takeda, FOMF, NCO	Novartis	Nein	Nein	Mitglied: DGHO, allg. Mitglied, Mitglied: AIO, Leitgruppe Thorakale Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Translational zielgerichtete Therapien , Klinische Tätigkeit: Medizinische Onkologie, Lungenkrebs, Hämatologie, Ambulante Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Tagung Thorakale Tumore, 3T	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Passlick, Bernhard	BMS	Astra	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGT; Herausgeber Fachzeitschrift	Osimertinib, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab, (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Pfannschmidt, Joachim	Nein	Nein	Astra Zeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Leitlinienbeauftragter der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie , Mitglied: Mitglied DGCH, Mitglied: Mitglied DGT, Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung: Lungenemphysem, Lungenkarzinom, Lungenmetastasenchirurgie, Klinische Tätigkeit: Thoraxchirurgie	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Reck, Martin	Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer-	Amgen, Abbvie, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Li-	Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer-	Nein	BMS	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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Ingelheim, Lilly, Merck, MSD, , Mirati, Novartis, Pfizer, Roche, Samsung, Sanofi	lly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Samsung, Mirati, Sanofi	Ingelheim, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Samsung, Mirati, Sanofi					
Prof. Dr. med. Reinmuth, Niels	Astra Zeneca, BMS, MSD, Böhringer, Amgen, Daichi	nein	Astra Zeneca, Roche, BMS, Takeda, MSD, Böhringer, Amgen, Daichi	keine	Symphogen (Data safety monitoring board)	keine	Mitglied: ASCO, ESMO, IASLC, DGP, DGHO, AIO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thorakale Onkologie, Klinische Tätigkeit: Co-Leitung Zertifizierungskommission Lungenkarzinom, DKG, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Mit herausgeber der Zeitschrift "Pneumologie", Thieme	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. Rick, Oliver	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Rieken, Stefan	AstraZeneca, BMS, Roche, Merck, Novocure, AURI-KAMED, Lilly, onkowissen-tv, Novartis, Zeiss	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Rösler, Marie	Nein	Nein	DKG, Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Ge-	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Sprecherin der Arbeitsgemeinschaft für Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.	kein Thema (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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			sundheitswesen (DVSG)					
Prof. Dr. med. Rückert, Jens-C.	Proctor Intuitive	Covidien-Medtronic Einsteinsystem + DMG	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxchirurgie, minimalinvasive Chirurgie, Roboterchirurgie, Klinische Tätigkeit: Thoraxchirurgie, minimalinvasive Chirurgie, Roboterchirurgie	kein Thema (keine), keine
PD Dr. med. Scheubel, Robert	Astra Zeneca	Bristol-Myers Squibb	Nein	Nein	Nein	Nein	Sekretär der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie seit 22.09.2021, davor 2 Jahre Beisitzer im Vorstand der DGT	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmhaltung
Prof. Dr. Schlattmann, Peter	Nein	Nein	Nein	Nein	GBA, GBA, FBA, Nein, GBA, GBA	Nein	Mitglied: Mitglied im Beirat der deutschen Region der internationalen biometrischen Gesellschaft, Mitglied: Mitglied im Präsidium der GMDS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Statistische methodische Forschung	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Schmidt, Bernd	-----	AstraZeneca (Ad-Board), Boehringer Ingelheim, Johnson&Johnson	Berlin Chemie, Boehringer-Ingelheim, Roche, Astra-Zeneca, Roche, Boehringer-Ingelheim, Boehringer-Ingelheim, BMS, Berufsverband der	Nein	AstraZeneca	-----	Mitglied: Pneumologisch Onkologische Arbeitsgemeinschaft (POA) in der DKG, seit 02/2022 Vorsitzender, mandatiert durch den POA-Vorstand, Wissenschaftliche Tätigkeit: Grundlagenforschung zu molekularen Alterationen beim Lungenkarzinom, Klinische Tätigkeit: Pneumologische Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: wöchentliche Klinikfortbildungen	Arzneimitteltherapie (moderat), 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, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Internisten BDI, Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca, Berufsverband der Internisten BDI, BerlinChemie, Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca, AstraZeneca, AstraZeneca, BerlinChemie, AstraZeneca, Berufsverband der Internisten BDI, Boehringer Ingelheim, Boehringer Ingelheim, BerlinChemie, AstraZeneca, art tempi, Deutsche Krebsgesellschaft; POA				im Rahmen der Tätigkeit als CA Pneumologie der DRK Kliniken Berlin, Persönliche Beziehung: keine	
Schmitt-Plank, Christian	Roche	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Schumann, Christian	Janssen-Cilag	Astra Zeneca, Astra Zeneca, BMS, BMS	Astra Zeneca, Astra Zeneca, BMS, BMS, Roche, Roche	Astra Zeneca	Astra Zeneca, BMS, Boehringer, Roche, Takeda, MSD, Daichi	Nein	Mitglied: Mitglied DGP und DGHO, Sektion Pneumologische Onkologie	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, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
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, Klinische Tätigkeit: Lungenkarzinom, COPD, Asthma, Sarkoidose	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Dr. med. Sebastian, Martin	Janssen, Amgen	Lilly, BMS, MSD, Pfizer, Takeda, Roche, Boehringer-Ingelheim, AbbVie, Celgene, Novartis, Merck	Astra-zeneca, Boehringer, Celgene, Novartis, Abbvie, Roche, Takeda, Lilly, Pfizer, Merck	Nein	Astra-Zeneca	Nein	Mitglied: AIO, Mitglied Leitgruppe thorakale Onkologie, Mitglied: nNGM, Standortsprecher und Ko-Sprecher der Task Force 4	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: Präsident der Deutschen G. für Thoraxchirurgie, Mitglied: Pastpräsident der DG Thoraxchirurgie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologische Thoraxchirurgie: multimodale Konzepte Minimal invasive Chirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Op Kurs Thoraxchirurgie 2016 -2021 jährlich, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildung Lungenkrebszentrum 2016 - 2022 jährlich, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leiter der Akademie der DG Thoraxchirurgie	Osimertinib, Durvalumab (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. med.	nein	Bristol-Myers Squibb	THINK WIRED! Service UG	Nein	AstraZeneca	Nein	Mitglied: Ärztekammer Nordrhein, DEGRO, ASTRO, ESTRO,	Osimertinib, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab, (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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Stuschke, Martin			(Hamburg)				Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapie, Radioonkologie, Lungentumorthherapie, Klinische Tätigkeit: Multimodale Therapie, Strahlentherapie	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: Tumorpathologie, Umweltpathologie, Klinische Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Thomas, Michael	Nein	Novartis, MSD, BMS, Astrazeneca, Roche, Pfizer, Takeda, AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen Oncology, Chugai Pharma, Lilly, Merck, Daiichi Sankyo, GlaxoSmithCline, Sanofi	Pfizer, BMS, Roche, Astrazeneca, MSD, Takeda, AbbVie, Boehringer Ingelheim, Celgene, Chugai Pharma, Lilly, Novartis, Daiichi Sankyo, GlaxoSmithCline, Sanofi	Nein	BMS, Astrazeneca, Roche, Takeda, Merck	Nein	Nein	Arzneimitteltherapie (moderat), Stimmenthaltung
Dr. med. Tufman, Amanda	Nein	Amgen, Lilly, Roche, Astra Zeneca, Novartis, Sanofi, Pfizer, BMS, MSD, Takeda, Janssen	Lilly	Nein	Astrazeneca	Nein	Mitglied: AIO, Mitglied: ERS, Mitglied: IASLC, Mitglied: DZL, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoracic Oncology, Systemic therapies, translational research, Klinische	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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Thoracic Oncology, Systemic therapies, translational research , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Professorship Thoracic Oncology LMU, Persönliche Beziehung: no	
Dr. med. Martin Utzig	Nein	Nein	Institut für Qualität in der Onkologie (IQO) GmbH	Nein	Nein	Nein	Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft, Entwicklung von Qualitätsindikatoren von S3- Leitlinien	kein Thema (keine), keine
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) - Dermatookologie (mehrere S2 / S3) - Schilddrüsenkarzinom (S2) - Uterussarkom (S2) Vorstandsmitglied der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft (POA) der Deutschen Krebsgesellschaft Vertreter der DEGRO/ARO in Zertifizierungskommissionen für Or-	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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<p>ganzentren der Deutschen Krebsgesellschaft (Gyn. Krebszentren, Hauttumorzentren, Lungenkrebszentren)</p> <p>Vertreter der DEGRO als externer Sachverständiger beim Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA)</p> <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>	

	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
							Fellow der European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) 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 exper	

	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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							rimentelle Strahlenbiologie sämtlicher malignen Tumore incl. Bronchialkarzinom, Klinische Tätigkeit: Strahlentherapie maligner Tumore incl. Bronchialkarzinom	
PD Dr. med. Welker, Lutz	Nein	Nein	Olympus FNA 24.02.2023, Pentax	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorstandsmitglied Deutsche Gesellschaft für Zytologie, Mitglied: Mitglied Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Tumordiagnostik	kein Thema (keine), keine
Wenzel, Gregor	Nein	Nein	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. med. Wolf, Jürgen	Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Blueprint, BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Janssen, Lilly Loxo, Merck, Mirati, MSD, Novartis, Nuvalent, Pfizer, Roche, Seattle Genetics,	wie oben	wie oben	wie oben	BMS, Pfizer, Janssen, Novartis,	n/a	Mitglied: ASCO, ESMO, IASLC, DGHO, DKG/AIO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Personalisierte Therapie und Immuntherapie des fortgeschrittenen und metastasierten Lungenkarzinom, frühe klinische proof-of-concept-Studien, Real World Data, Klinische Tätigkeit: Versorgung hämatologischer und onkologischer Patienten. Lungenkrebs Spezialsprechstunde, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Präsident European Lung	Arzneimitteltherapie (moderat), 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	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Takeda, Turning Point						Cancer Congress (ELCC) 2019, Chair Cologne Conference on Lung Cancer (CLCC) 2018 u. 2019, Persönliche Beziehung: N/A	
Prof. Dr. med. Wormanns, Dag	Nein	Boehringer Ingelheim	Roche, Astra-Zeneca	Thieme Verlag	Parexel, Median Technologies, Imaging Endpoints	Nein	Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft Lungenkarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Früherkennung des Lungenkarzinoms, Klinische Tätigkeit: Thoraxonkologie, Klinische Tätigkeit: Diffuse Lungenparenchymerkrankungen	Atezolizumab, Bevacizumab, Erlotinib, Afatinib, Nintedanib (moderat), Stimmenthaltung

11.2. Evidenzaufbereitung zu Osimertinib bei NSCLC auf Basis der Daten aus der frühen Nutzenbewertung

Evidenzbericht des OL-Office zur S3-Leitlinie Lungenkarzinom, Version 4
Auftrag Nr. 24-03-001

11.2.1. Hintergrund

Im Rahmen von AMNOG-Verfahren werden neue Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. Mit den Beschlussdokumenten des G-BA und der Nutzenbewertung des IQWiG stehen öffentlich zugängliche Dokumente mit bewerteter Evidenz zu definierten PICO-Fragestellungen zur Verfügung. Diese aufbereitete Evidenz wurde für die Aktualisierung der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom (Version 4) herangezogen und als Grundlage der Evidenzbasierung der PICO-Fragestellungen der Leitlinie zur medikamentösen Therapie mit Osimertinib bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC genutzt.

Im vorliegenden Bericht werden das Vorgehen und die Ergebnisse der Evidenzbewertung auf Grundlage von AMNOG-Daten für die PICO-Fragestellungen zu Osimertinib beschrieben.

11.2.2. Methodisches Vorgehen

Die Evidenzaufbereitung für die medikamentösen PICO-Fragestellungen der Leitlinie auf Grundlage der AMNOG-Daten wurde durch das OL-Office durchgeführt.

11.2.2.1. PICO-Fragestellungen

Tabelle 5: PICO-Fragestellungen

PICO-Nr.	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte
Osimertinib-1	<p>Patientinnen und Patienten mit NSCLC nach Operation mit einer aktivierenden EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R)</p> <p>a) Stadium IB</p> <p>b) Stadium II</p> <p>c) Stadium III</p>	Adjuvante Therapie mit Osimertinib	keine Systemtherapie	
Osimertinib-2	<p>Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit EGFR Exon 19 Deletion</p> <p>a) Gesamtpopulation</p> <p>b) Subgruppe mit ZNS-Metastasen</p>	Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie	Immun-Monotherapie (Afinib oder Osimertinib)	

11.2.2.2. Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren und Datenextraktion

Es erfolgte eine automatisierte Abfrage der AMNOG-Verfahren zu Osimertinib beim Lungenkarzinom von der G-BA-Website (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/> letzte Abfrage: 20.11.2024). Die Dokumente der identifizierten AMNOG-Verfahren (Beschluss-Dokumente, IQWiG-Nutzenbewertungen) wurden basierend auf den o.g. PICO-Kriterien auf Einschluss geprüft.

Die in den eingeschlossenen AMNOG-Beschlussdokumenten bzw. IQWiG-Nutzenbewertungen dargestellten Studienergebnisse wurden in eine Datenbank extrahiert und die extrahierten Ergebnisse von einer zweiten Person auf Richtigkeit geprüft. Allgemeine Angaben zum Studiendesign der bewertungsrelevanten Studien wurden über eine automatisierte Abfrage der Studienregistereinträge gewonnen.

11.2.2.3. Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz

Basierend auf der Einschätzung des Verzerrungspotentials und der Ergebnissicherheit der Daten durch das IQWiG wurde eine Bewertung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse pro Endpunkt nach den GRADE-Ansatz vorgenommen. Bei der GRADE-Bewertung wurden neben dem Verzerrungspotential mögliche Einschränkungen aufgrund von Indirektheit, Inkonsistenz, mangelnder Präzision und Publikationsbias berücksichtigt. Bei der Einschätzung der Gesamtqualität wurde die klinische Relevanz der Effekte nicht berücksichtigt.

Symbol	Qualität der Evidenz	Beschreibung
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist moderat: Es ist plausibel, dass der wahre Effekt in der Nähe des geschätzten Effekts liegt, jedoch bleibt ein nicht vernachlässigbares Risiko für signifikante Abweichungen bestehen.
⊕⊕⊖⊖	Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊖⊖⊖	Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.
⊖⊖⊖⊖ ¹⁾	Ungeeignete Daten	Die vorliegenden Daten sind für eine Bewertung der Evidenz nicht geeignet.

1) Eigene Ergänzung zum GRADE-Schema

11.2.3. Ergebnisse

Für die PICO-Fragestellungen im adjuvanten Setting wurden zwei AMNOG-Verfahren identifiziert (AMNOG-Verfahren 713 und 1096), wobei das Verfahren 1096 die Neubewertung zu Verfahren 713 nach Fristablauf ist und für die vorliegende Evidenzaufbereitung herangezogen wurde. Für die PICO-Fragestellungen im fortgeschrittenen Stadium wurde ein AMNOG-Verfahren (Nr. 1107) identifiziert und eingeschlossen. Die Evidenzaufbereitung erfolgte jeweils auf Basis der veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen.

11.2.3.1. Osimertinib vs. Placebo zur adjuvanten Behandlung des NSCLC im Stadium Ib-III

Ein zusammenfassendes Evidenzkurzprofil sowie die detaillierten Evidenztabelle zur vorliegenden PICO-Fragestellung sind nachfolgend abgebildet.

11.2.3.1.1. Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 6: Evidenzkurzprofil zu Osimertinib vs. Placebo zur adjuvanten Behandlung des NSCLC im Stadium Ib-III

Zusammenfassung		
Population	Patientinnen und Patienten mit NSCLC nach Operation mit einer aktivierenden EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R)	
	a) Stadium IB	
	b) Stadium II	
	c) Stadium III	
Intervention	Adjuvante Therapie mit Osimertinib	
Evidenzgrundlage	Studie ADAURA (NCT02511106): Osimertinib vs. Placebo	
Primäre Datenquelle	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1096/ ; Stand: 20.11.2024	
Endpunkte	Ergebnisse ¹⁾	GRADE-Bewertung
OS	stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: HR 0.49 [0.34; 0.7]	⊕⊕⊕⊖
Rezidivfreies Überleben/ Rezidivrate	stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: HR 0.27 [0.21; 0.34] / RR 0.45 [0.37; 0.54]	⊕⊕⊕⊕
Patientenberichtete Symptomatik	keine Daten	-
QoL	kein stat. sign. Unterschied	⊕⊕⊕⊖

Zusammenfassung		
UE (aggregiert)	stat. sign. Nachteil gegenüber Kontrolle bei schweren und schwerwiegenden UE sowie Therapieabbruch aufgrund von UE	⊕⊕⊕⊖
Spezifische UE	im Wesentlichen stat. sign. Nachteile aufgrund von UE	⊕⊕⊕⊖

- 1) Zu Effekten bei den unterschiedlichen Krankheitsstadien: In der Studie ADAURA wurden Patientinnen und Patienten mit NSCLC der Stadien IB-III (gemäß UICC 7) untersucht. Es zeigte sich endpunktübergreifend keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsstadium (IB vs. II vs. III) gemäß UICC 7 oder UICC 8 und damit keine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsstadium. Es ist daher nicht von unterschiedlichen Effekten von Osimertinib für die drei betrachteten Patientenpopulationen auszugehen.

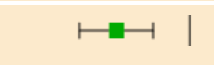
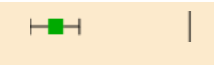
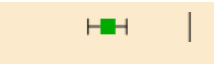

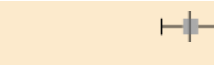
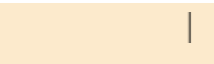
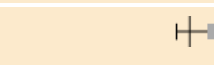
11.2.3.1.2. Evidenztabelle

Tabelle 7: Design der Studie ADAURA

[A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 Versus Placebo, in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chem-otherapy \(ADAURA\).](#)

Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
ADAURA D5164C00001, 2015-000662-65	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3	Treatment-naive with Stage 1-3 and ECOG 0-1 Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma	Osimertinib (N=339) ¹	Placebo (N=343) ²	Primary: Assess the Efficacy of AZD9291 Compared to Placebo as Measured by Disease Free Survival (DFS). Secondary: Disease Free Survival (DFS) Rate at 2, 3 and 5 Years Secondary: Overall Survival (OS) Secondary: Overall Survival Rate at 2, 3 and 5 Years Secondary: Patient Health-related Quality of Life and Symptoms (HRQoL) by SF-36v2 Health Survey.
Anmerkungen zum Studiendesign					
Population: mainly asians					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Osimertinib (80 mg or 40 mg orally, once daily), in accordance with the randomization schedule. 2: Matching placebo for osimertinib (80 mg or 40 mg orally, once daily), in accordance with the randomization schedule.					

Tabelle 8: Evidenztabelle zu 'Osimertinib vs. Placebo zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumorresektion, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen - nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für diese nicht geeignet: Studie ADAURA '

Outcome	Osimertinib N=339		Placebo N=343		Effect Estimate		GRADE
Osimertinib vs. Placebo zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC im Stadium IB-IIIa nach vollständiger Tumorresektion, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen - nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder für diese nicht geeignet: Studie ADAURA							
Dichotome Endpunkte							
Overall Survival Time To Event^{1,2}	N=339	[;] 42 (12.4%)	N=3 43	[;] 82 (23.9%)	HR 0.49 [0.34; 0.7]		⊕⊕⊕⊕ ^a
Rezidivfreies Überleben TTE^{3,4,5}	N=339	65.8 [61.7;] 94 (27.7%)	N=3 43	28.1 [22.1; 35] 211 (61.5%)	HR 0.27 [0.21; 0.34]		⊕⊕⊕⊕
Rezidivrate^{4,5}	N=339	94 (27.7%)	N=3 43	211 (61.5%)	RR 0.45 [0.37; 0.54]		⊕⊕⊕⊕
Short Form Health 36 (SF-36) - PCS TTC^{6,7,8}	N=339	[;] 57 (16.81%)	N=3 43	[;] 53 (15.45%)	HR 0.99 [0.68; 1.44]		⊕⊕⊕⊕ ^b
Short Form Health 36 (SF-36) - MCS TTC^{7,9,10}	N=339	[;] 98 (28.91%)	N=3 43	[;] 89 (25.95%)	HR 1.01 [0.76; 1.35]		⊕⊕⊕⊕ ^b
Adverse Events TTE^{11,12}	N=337	0.4 [0.3; 0.5] 330 (97.9%)	N=3 43	1.0 [0.7; 1] 309 (90.1%)	HR 1.85 [1.57; 2.18]		⊕⊕⊕⊕
Serious Adverse Events TTE^{13,14}	N=337	[;] 68 (20.2%)	N=3 43	[;] 47 (13.7%)	HR 1.28 [0.88; 1.84]		⊕⊕⊕⊕ ^c

Outcome	Osimertinib N=339		Placebo N=343		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events CTCAE ≥ 3 - TTE^{14,15}	N=337	[;] 79 (23.44%)	N=3 43	[;] 48 (14%)	HR 1.55 [1.09; 2.19]		⊕⊕⊕⊕ ^c
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation -TTE^{16,17}	N=337	[;] 43 (12.8%)	N=3 43	[;] 9 (2.6%)	HR 3.44 [1.99; 5.93]		⊕⊕⊕⊕ ^d
Adverse Events: Erkrankun- gen der Haut und des Unterhautgewebes¹²	N=337	2.7 [1.8; 4.8] 249 (73.9%)	N=3 43	[;] 130 (37.9%)	HR 2.71 [2.21; 3.33]		⊕⊕⊕⊕ ^c
Serious Adverse Events: ILD und Pneumonitis TTE¹⁸	N=337	[;] 2 (0.6%)	N=3 43	[;] 0 (0%)	[;]		⊕⊕⊕⊕ ^e
Adverse Events: Kardiale Ereignisse CTCAE ≥ 3 - TTE^{14,19}	N=337	[;] 4 (1.1869%)	N=3 43	[;] 1 (0.3%)	HR 2.98 [0.51; 17.3]		⊕⊕⊕⊕ ^{c,f}
Adverse Events: Erkrankun- gen des Gastrointesti- naltrakts TTE¹²	N=337	1.9 [1.1; 2.5] 243 (72.1%)	N=3 43	25.0 [19.2;] 157 (45.8%)	HR 2.23 [1.82; 2.72]		⊕⊕⊕⊕ ^c
Adverse Events: Diarrhö TTE¹⁴	N=337	[;] 159 (47.2%)	N=3 43	[;] 70 (20.4%)	HR 2.64 [2.04; 3.43]		⊕⊕⊕⊕ ^c
Adverse Events: Mundul- zeration TTE¹⁴	N=337	[;] 39 (11.6%)	N=3 43	[;] 10 (2.9%)	HR 3.35 [1.91; 5.87]		⊕⊕⊕⊕ ^c
Adverse Events: Stomati- tis TTE¹⁴	N=337	[;] 59 (17.5%)	N=3 43	[;] 15 (4.4%)	HR 3.55 [2.25; 5.6]		⊕⊕⊕⊕ ^c

Outcome	Osimertinib N=339		Placebo N=343		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events: Paronychie TTE¹⁴	N=337	[;] 92 (27.3%)	N=3 43	[;] 5 (1.5%)	HR 6.84 [4.59; 10.19]		⊕⊕⊕⊖ ^c
Adverse Events: Appetit vermindert TTE¹⁴	N=337	[;] 48 (14.2%)	N=3 43	[;] 13 (3.8%)	HR 3.26 [1.97; 5.39]		⊕⊕⊕⊖ ^c
Adverse Events: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, CTCAE ≥3 - TTE¹⁴	N=337	[;] 21 (6.2%)	N=3 43	[;] 3 (0.9%)	HR 4.27 [1.91; 9.54]		⊕⊕⊕⊖ ^c
Adverse Events: Untersuchungen CTCAE ≥3 - TTE¹⁴	N=337	[;] 14 (4.2%)	N=3 43	[;] 4 (1.2%)	HR 2.62 [1.03; 6.64]		⊕⊕⊕⊖ ^c

**Database cutoff: 27.01.2023

- 1: Medianes Gesamtüberleben (Monate): nicht erreicht;
- 2: finaler Datenschnitt: 27.01.2023;
- 3: Medianes krankheitsfreies Überleben (Monate);
- 4: umfasst die Ereignisse lokales /regionäres Rezidiv, Fernrezidiv mit ZNS-Rezidiven und Tod aus jeglichem Grund;
- 5: Datenschnitt: 11.04.2022;
- 6: SF-36v2 - körperlicher Summenscore (PCS);
- 7: Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung: nicht erreicht;
- 8: Eine Abnahme des Scores PCS um ≥ 9,4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der normierten Skala: ca. 7 bis ca. 70).;
- 9: SF-36v2 - Psychischer Summenscore (MCS);
- 10: Eine Abnahme des Scores MCS um ≥ 9,6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der normierten Skala: ca. 6 bis ca. 70).;
- 11: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt;
- 12: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate);
- 13: Schwerwiegende UE - Gesamt;
- 14: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate): nicht erreicht;
- 15: Schwere UE - Gesamt;
- 16: Therapieabbruch aufgrund von UE;
- 17: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): nicht erreicht;
- 18: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate): nicht erreicht. HR nicht berechenbar.;
- 19: Kardiale Ereignisse (SMQ Herzinsuffizienz + Kardiomyopathie, schwere UE);

- a: Hohes Risiko für Verzerrung aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien;
- b: stark abnehmende und stark differenzielle Rückläufe und Zensurierung von Patientinnen und Patienten mit Ereignis, wenn zuvor mindestens 2 Studienvisiten fehlten;

Outcome	Osimertinib N=339	Placebo N=343	Effect Estimate		GRADE
c: deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern zw. den Behandlungsarmen; potenziell informative Zensierungen; d: Auftreten konkurrierender Ereignisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch aufgrund anderer Gründe); e: Beurteilung des Effektes aufgrund fehlender Effektschätzung nicht möglich; f: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall)					
CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; SF-36: Short Form Health 36; MCS: Mental Health Component Summary; PCS: Physical Health Component Summary; TTC: Time To Change; TTE: Time To Event					

11.2.3.2. Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie vs. Osimertinib zur Erstlinienbehandlung von NSCLC im Stadium IV mit EGFR-Exon 19 Deletion

Ein zusammenfassendes Evidenzkurzprofil sowie die detaillierten Evidenztabellen zur vorliegenden PICO-Fragestellung sind nachfolgend abgebildet.

11.2.3.2.1. Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 9: Evidenzkurzprofil zu Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie vs. Osimertinib zur Erstlinienbehandlung des NSCLC im fortgeschrittenen Stadium

Zusammenfassung		
Population	Nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit EGFR-Exon 19 Deletion a) Gesamtpopulation b) Subgruppe mit ZNS-Metastasen	
Intervention	Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie	
Evidenzgrundlage	Studie FLAURA-2 (NCT04035486): Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltiger Chemotherapie vs. Osimertinib	
Primäre Datenquelle	Nutzenbewertungsverfahren zu Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (2024) Stand: 20.11.2024	
Endpunkte	Ergebnisse ¹⁾	GRADE-Bewertung
OS	Datenschnitt 03.04.2023: kein stat. sign. Unterschied Datenschnitt 08.01.2024: HR 0.75 [0.57; 0.97]; p=0.0280	⊕⊕⊕⊖

Zusammenfassung		
	(Die EMA wertet den Effekt unter Berücksichtigung des aufgrund multiplen Testens definierten Signifikanzniveaus von < 0.000001 als nicht statistisch signifikant)	
PFS	stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: HR 0.62 [0.49; 0.79]	⊕⊕⊕⊕
Patientenberichtete Symptomatik	kein stat. sign. Unterschied bzw. stat. sign. Nachteil oder Vorteil bei jeweils unklarer klinischer Relevanz	⊕⊕⊖⊖
QoL	kein stat. sign. Unterschied bzw. stat. sign. Nachteil bei unklarer klinischer Relevanz	⊕⊕⊖⊖
UE (aggregiert)	stat. sign. Nachteil gegenüber Kontrolle bei schweren und schwerwiegenden UE sowie Therapieabbruch aufgrund von UE	⊕⊕⊕⊖
Spezifische UE	im Wesentlichen stat. sign. Nachteile gegenüber Kontrolle	⊕⊕⊖⊖

- 1) Zur Fragestellung der Patientenpopulation mit ZNS-Metastasen: In der Studie FLAURA-2 wiesen 41% der Studienteilnehmenden ZNS-Metastasen zu Baseline auf. Es zeigten sich für die betrachteten Endpunkte mit Ausnahme des Endpunktes Husten (EORTC-QLQ-L13 Coughing) keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen Behandlung und ZNS-Metastasen-Status. D.h. für die Patientenpopulation mit ZNS-Metastasen liegen im Wesentlichen keine von der Gesamtstudienpopulation abweichenden Effekte vor.

11.2.3.2.2. Evidenztabelle

Tabelle 10: Design der Studie FLAURA-2

[A phase iii, open-label, randomized study of osimertinib with or without platinum plus pemetrexed chemo, as first-line treatment in patients with epidermal growth factor receptor \(egfr\) mutation positive, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer \(flaura2\).](#)

Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
FLAURA-2	Randomized, Parallel, PHASE3 Open Label study	Treatment-naive with Non-Small Cell Lung Cancer	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie (N=279) ¹	Osimertinib 80mg qd (N=278) ²	Primary: Progression-free Survival (PFS) (Randomized Component) Secondary: Overall Survival (OS) (Randomized Component) Secondary: Change From Baseline in EORTC QLQ-C30 (Randomized Component) Secondary: Change From Baseline in EORTC QLQ - Lung Cancer (Randomized Component)
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Osimertinib 80 mg in combination with pemetrexed (500 mg/m ²) plus cisplatin (75 mg/m ²) or carboplatin (auc5) on day 1 of 21 day cycles (every 3 weeks) for 4 cycles, followed by osimertinib daily with pemetrexed maintenance (500 mg/m ²) every 3 weeks. Dose may be reduced to allow for the management of ip related toxicity.					
2: Osimertinib (azd9291) 80mg qd. All patients randomized into this will only receive osimertinib 80mg. Dose may be reduced to allow for the management of ip related toxicity.					

Tabelle 11: Evidenztabelle zu 'Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen: FLAURA-2'

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
Osimertinib + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie vs. Osimertinib zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen: FLAURA-2							
Dichotome Endpunkte							
Overall Survival Time To Event¹	N=279	[31.9;] 71 (25.4%)	N=278	[;] 78 (28.1%)	HR 0.9 [0.65; 1.24]		⊕⊕⊕⊕ ^a
Overall Survival Time To Event^{1,2,3,4}	N=279	[;] 100 (35.84%)	N=278	36.7 [33.2;] 126 (45.3%)	HR 0.75 [0.57; 0.97]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Progression-Free Survival Time To Event^{4,5,6}	N=279	25.5 [24.7;] 120 (43.01%)	N=278	16.7 [14.1; 21.3] 166 (59.7%)	HR 0.62 [0.49; 0.79]		⊕⊕⊕⊕ ^c
PFS-Subgruppenanalyse nach ZNS-Metastasen-Status zu Baseline (ergänzende Darstellung; es zeigte sich für PFS keine stat. sign. Interaktion zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen-Status)							
Ja	N=116	k.A.	N=110	k.A.	HR 0.47 [0.33; 0.66]		
Nein	N=163	k.A.	N=168		HR 0.75 [0.55; 1.03]		

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events 7,8	N=276	276 (100%)	N=2 75	268 (97.45 %)	RR 1.03 [1.01; 1.05]		⊕⊕⊕⊖ ^d
Serious Adverse Events 8,9	N=276	104 (37.7%)	N=2 75	53 (19.3%)	RR 1.96 [1.47; 2.6]		⊕⊕⊕⊖ ^e
SUE-Subgruppenanalyse nach Alter (Interaktion: p-Wert=0,033)							
≥ 65 Jahre	N=104	40 (38.5%)	N=1 11	30 (27.0%)	RR 1.42 [0.96; 2.10]		
< 65 Jahre	N=172	64 (37.2%)	N=1 64	23 (14.0%)	RR 2.65 [1.73; 4.06]		
Adverse Events CTCAE ≥3 ^{8,10}	N=276	176 (63.8%)	N=2 75	75 (27.3%)	RR 2.34 [1.89; 2.89]		⊕⊕⊕⊖ ^e
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation 8,11	N=276	132 (47.8%)	N=2 75	17 (6.2%)	RR 7.74 [4.8; 12.46]		⊕⊕⊕⊖ ^f
Adverse Events: Erkrankun- gen der Haut und des Unterhautgewebes ⁸	N=276	191 (69.2%)	N=2 75	184 (66.9%)	RR 1.03 [0.92; 1.16]		⊕⊕⊕⊖ ^{d,e}
Adverse Events: ILD und Pneumonitis CTCAE ≥3 ⁸	N=276	2 (0.7%)	N=2 75	5 (1.8%)	RR 0.4 [0.08; 2.04]		⊕⊕⊕⊖ ^{e,g}

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events: Kardiale Effekte CTCAE $\geq 3$⁸	N=276	12 (4.3%)	N=275	3 (1.1%)	RR 3.99 [1.14; 13.97]		⊕⊕⊕⊖ ^{e,g}
Adverse Events: Appetit vermindert⁸	N=276	85 (30.8%)	N=275	26 (9.5%)	RR 3.26 [2.17; 4.89]		⊕⊕⊕⊖ ^{d,e}
Adverse Events: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort CTCAE $\geq 3$⁸	N=276	10 (3.6%)	N=275	2 (0.7%)	RR 4.98 [1.1; 22.53]		⊕⊕⊕⊖ ^{e,g}
Serious Adverse Events: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems⁸	N=276	18 (6.5%)	N=275	0 (0%)	RR 36.87 [2.23; 608.72]		⊕⊕⊕⊖ ^{e,g}
Adverse Events: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts CTCAE $\geq 3$⁸	N=276	20 (7.2%)	N=275	4 (1.5%)	RR 4.98 [1.73; 14.39]		⊕⊕⊕⊖ ^{e,g}
Serious Adverse Events: Untersuchungen⁸	N=276	10 (3.6%)	N=275	1 (0.4%)	RR 9.96 [1.28; 77.31]		⊕⊕⊕⊖ ^{e,g}
Kontinuierliche Endpunkte							
EORTC-QLQ C30 Fatigue^{12,13}	N=253	0.13 \pm 0.89	N=253	-4.28 \pm 0.9	LSMD 4.4 [1.9; 6.9] SMD: 0,31 [0,13; 0,48]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d,e,h}
EORTC-QLQ C30 Pain^{12,13}	N=253	-7.97 \pm 0.87	N=253	-8.78 \pm 0.88	LSMD 0.8 [-1.6; 3.2]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d,e,h}

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
EORTC-QLQ C30 Nausea ^{12,13}	N=253	1.45 ±0.5	N=2 53	-0.94 ±0.51	LSMD 2.4 [1; 3.8] SMD: 0.30 [0.12; 0.47]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ C30 Dyspnea ^{12,13}	N=253	-6.88 ±0.92	N=2 53	-8.68 ±0.93	LSMD 1.8 [-0.8; 4.4]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ C30 Insomnia ^{12,13}	N=253	-8.98 ±0.91	N=2 53	-10.92 ±0.92	LSMD 1.9 [-0.6; 4.5]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ C30 Lack of Appetite ^{12,13}	N=253	2.01 ±0.99	N=2 53	-3.02 ±1	LSMD 5.0 [2.3; 7.8] SMD: 0.32 [0.14; 0.49]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ C30 Constipation ^{12,13}	N=253	-0.13 ±0.8	N=2 53	-3.04 ±0.81	LSMD 2.9 [0.7; 5.2] SMD: 0.23 [0.05; 0.40]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ C30 Diarrhea ^{12,13}	N=253	9.51 ±0.85	N=2 53	11.00 ±0.86	LSMD -1.5 [-3.9; 0.9]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Coughing ^{12,13}	N=253	-12.66 ±0.83	N=2 51	-10.04 ±0.84	LSMD -2.6 [-4.9; -0.3] SMD: -0.20 [-0.37; -0.02]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d} e,h
Subgruppenanalyse nach ZNS-Metastasen zu Baseline (Interaktion: p-Wert = 0,021)							
nein	N=150	-9.74 ±0.62	N=1 50	-8.64 ±0.61	LSMD -1.11 [-2.82; 0.6]		
ja	N=103	-18.55 ±0.7	N=1 01	-14.24 ±0.78	LSMD -4.31 [-6.38; -2.25];		

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Haemoptysis ^{12,13}	N=253	-1.94 ±0.2	N=2 51	-1.94 ±0.21	LSMD 0 [-0.57; 0.58]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Dysphagia ^{12,13}	N=253	3.07 ±0.63	N=2 51	2.16 ±0.64	LSMD 0.91 [-0.85; 2.68]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Pain in arm or shoulder ^{12,13}	N=253	-3.61 ±0.8	N=2 51	-2.86 ±0.81	LSMD -0.75 [-2.99; 1.49]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Pain in other parts ^{12,13}	N=253	-2.47 ±0.83	N=2 51	-3.80 ±0.84	LSMD 1.34 [-0.98; 3.65]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d} e,h
Subgruppenanalyse nach Alter (Interaktion: p-Wert < 0,001)							
< 65 Jahre	N=158	-3.14 ±0.54	N=1 50	-6.88 ±0.58	LSMD 3.74 [2.18; 5.3]		
≥ 65 Jahre	N=95	-1.76 ±0.74	N=1 01	0.50 ±0.72	LSMD -2.26 [-4.29; -0.22]		
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Pain In chest ^{12,13}	N=253	-5.82 ±0.69	N=2 51	-5.80 ±0.69	LSMD -0.02 [-1.94; 1.9]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Sore mouth ^{12,13}	N=253	11.12 ±0.84	N=2 51	8.74 ±0.84	LSMD 2.4 [0.1; 4.7] SMD: 0.18 [0.00; 0.35]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d} e,h

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Dyspnea ^{12,13}	N=253	-2.52 ±0.81	N=2 51	-4.42 ±0.82	LSMD 1.9 [-0.36; 4.16]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Peripheral neuropathy ^{12,13}	N=253	9.08 ±0.84	N=2 51	7.84 ±0.85	LSMD 1.24 [-1.11; 3.58]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ - Lung Cancer 13 Alopecia ^{12,13}	N=253	6.63 ±0.84	N=2 51	6.44 ±0.85	LSMD 0.19 [-2.17; 2.55]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d} e,h
EQ-5D-VAS ^{12,14}	N=246	1.26 ±0.79	N=2 49	2.49 ±0.79	LSMD -1.23 [-3.42; 0.96]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d} e,h
Patient Global Impression of Severity ^{12,13}	N=242	-0.16 ±0.05	N=2 48	-0.24 ±0.05	LSMD 0.09 [-0.06; 0.23]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ C30 Physical Function ^{12,14}	N=253	1.91 ±0.8	N=2 53	4.62 ±0.81	LSMD -2.7 [-4.9; -0.5] SMD: -0.21 [-0.39; -0.04]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ C30 Role Function ^{12,14}	N=253	1.09 ±1.06	N=2 53	3.98 ±1.07	LSMD -2.9 [-5.9; 0.1]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ C30 Cognitive Function ^{12,14}	N=253	-2.75 ±0.72	N=2 53	-0.43 ±0.72	LSMD -2.3 [-4.3; -0.3] SMD: -0.20 [-0.38; -0.03]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d} e,h,a
EORTC-QLQ C30 Emotional Function ^{12,14}	N=253	6.22 ±0.78	N=2 53	7.45 ±0.79	LSMD -1.2 [-3.4; 1.0]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d} e,h

Outcome	Osimertinib 80 mg qd + Pemetrexed +platinhaltige Chemotherapie N=279		Osimertinib 80mg qd N=278		Effect Estimate		GRADE
EORTC-QLQ C30 Social Function ^{12,14}	N=253	0.09 ±1.01	N=2 53	5.40 ±1.01	LSMD -5.3 [-8.1; -2.5] SMD: -0.33 [-0.51; -0.16]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d} e,h
EORTC-QLQ C30 Global Health Status ^{12,14}	N=253	3.04 ±0.8	N=2 53	5.51 ±0.8	LSMD -2.5 [-4.7; -0.3] SMD: -0.19 [-0.37; -0.02]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,d} e,h
**Database cutoff: 03.04.2023							
<p>1: Medianes Gesamtüberleben (Monate); 2: Datenschnitt 08.01.2024 (Von der EMA angeforderter Datenschnitt. Keine weiteren Endpunktanalysen oder Informationen (Patientenfluss, Folgetherapien) zu diesem Datenschnitt vorhanden); 3: p=0.0280. EMA-Einschätzung des beobachteten Effekts: not statistically significant since a p-value < 0.000001 would be required at this time given the agreed 10-6 alpha spend; 4: Quelle: EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-004124-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf; 5: Medianes progressionsfreies Überleben (Monate); 6: PFS by Investigator Assessment (primary endpoint); 7: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt; 8: Ereignisrate; 9: Schwerwiegende UE - Gesamt; 10: Schwere UE - Gesamt; 11: Therapieabbruch aufgrund von UE; 12: Mittlere Veränderung im Studienverlauf; 13: Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skala: 0 bis 100).; 14: Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand / bessere gesundheitsbezogene QoL, positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skala: 0 bis 100);</p>							
<p>a: Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien; b: Fehlende relevante Informationen zu Patientenfluss, Folgetherapien oder anderen Endpunkten für diesen Datenschnitt; c: Die Ergebnisse zum PFS by BIRC-Assessment bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Bewertung durch die unverblindeten Prüferärztinnen und -Ärzte; d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; e: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; f: Auftreten konkurrierender Ereignisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch aufgrund anderer Gründe); g: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall); h: im Studienverlauf stark sinkender, zwischen den Therapiearmen differenzieller Rücklauf der Fragebögen;</p>							
CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PGIS: Patient Global Impression of Severity; SMD: Standardized Mean Difference; VAS: Visual Analogue Scale							

11.3. Evidenzaufbereitung zu Atezolizumab und Alectinib bei NSCLC nach vollständiger Resektion auf Basis der Daten aus der frühen Nutzenbewertung

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Lungenkarzinom, Version 4, Auftrag Nr. 25-01-01

11.3.1. Hintergrund

Im Rahmen von AMNOG-Verfahren werden neue Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. Mit den Beschlussdokumenten des G-BA und der Nutzenbewertung des IQWiG stehen öffentlich zugängliche Dokumente mit bewerteter Evidenz zu definierten PICO-Fragestellungen zur Verfügung. Diese aufbereitete Evidenz wurde für die Aktualisierung der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom (Version 4) herangezogen und als Grundlage der Evidenzbasierung der PICO-Fragestellungen der Leitlinie zur medikamentösen Therapie mit Atezolizumab und Alectinib bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC in der adjuvanten Situation genutzt.

Im vorliegenden Bericht werden das Vorgehen und die Ergebnisse der Evidenzbewertung auf Grundlage von AMNOG-Daten für PICO-Fragestellungen zu Atezolizumab und Alectinib in der adjuvanten Situation beschrieben.

11.3.2. Methodisches Vorgehen

Die Evidenzaufbereitung für die medikamentösen PICO-Fragestellungen der Leitlinie auf Grundlage der Daten der frühen Nutzenbewertung wurde durch das OL-Office durchgeführt.

11.3.2.1. PICO-Fragestellungen

Tabelle 12: PICO-Fragestellungen

PICO-Nr.	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte
Alectinib-1	Erwachsene mit NSCLC und ALK-Translokation nach kompletter Resektion d) Stadium IB e) Stadium II f) Stadium IIIA	Alectinib	Chemotherapie	OS, DFS/Rezidive, QoL, Nebenwirkungen
Atezolizumab-1	Erwachsene mit NSCLC nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie a) Stadium II b) Stadium III	Atezolizumab	Best supportive Care	OS, DFS/Rezidive, QoL, Nebenwirkungen

11.3.2.2. Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren und Datenextraktion

Es erfolgte eine automatisierte Abfrage der AMNOG-Verfahren zu Atezolizumab bzw. Alectinib beim Lungenkarzinom von der G-BA-Website (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/> letzte Abfrage: 21.01.2025). Die Dokumente der identifizierten AMNOG-Verfahren (Beschluss-Dokumente, IQWiG-Nutzenbewertungen) wurden basierend auf den o.g. PICO-Kriterien auf Einschluss geprüft.

Die in den eingeschlossenen AMNOG-Beschlussdokumenten bzw. IQWiG-Nutzenbewertungen dargestellten Studienergebnisse wurden in eine Datenbank extrahiert und die extrahierten Ergebnisse von einer zweiten Person auf Richtigkeit geprüft. Allgemeine Angaben zum Studiendesign der bewertungsrelevanten Studien wurden über eine automatisierte Abfrage der Studienregistereinträge gewonnen.

11.3.2.3. Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz

Basierend auf der Einschätzung des Verzerrungspotentials und der Ergebnissicherheit der Daten durch das IQWiG wurde eine Bewertung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse pro Endpunkt nach den GRADE-Ansatz vorgenommen. Bei der GRADE-Bewertung wurden neben dem Verzerrungspotential mögliche Einschränkungen aufgrund von Indirektheit, Inkonsistenz, mangelnder Präzision und Publikationsbias berücksichtigt. Bei der Einschätzung der Gesamtqualität wurde die klinische Relevanz der Effekte nicht berücksichtigt.

Symbol	Qualität der Evidenz	Beschreibung
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist moderat: Es ist plausibel, dass der wahre Effekt in der Nähe des geschätzten Effekts liegt, jedoch bleibt ein nicht vernachlässigbares Risiko für signifikante Abweichungen bestehen.
⊕⊕⊖⊖	Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊖⊖⊖	Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.
⊖⊖⊖⊖ ¹⁾	Ungeeignete Daten	Die vorliegenden Daten sind für eine Bewertung der Evidenz nicht geeignet.

2) Eigene Ergänzung zum GRADE-Schema

11.3.3. Ergebnisse

Für die PICO-Fragestellungen zu Atezolizumab wurden zwei AMNOG-Verfahren identifiziert (AMNOG-Verfahren 849 und 1136), wobei das Verfahren 1136 die Neubewertung zu Verfahren 849 nach Fristablauf umfasst und für die vorliegende Evidenzaufbereitung herangezogen wurde. Für die PICO-Fragestellungen zu Alectinib wurde ein AMNOG-Verfahren (Nr. 1100) identifiziert und eingeschlossen. Die Evidenzaufbereitung erfolgte jeweils auf Basis der Daten der veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen.

11.3.3.1. Alectinib vs. Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC im Stadium IB-IIIa

Ein zusammenfassendes Evidenzkurzprofil sowie die detaillierten Evidenztabelle zur vorliegenden PICO-Fragestellung sind nachfolgend abgebildet.

11.3.3.1.1. Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 13: Evidenzkurzprofil zu Alectinib

Zusammenfassung	
Population	Erwachsene mit NSCLC und ALK-Translokation nach kompletter Resektion <ul style="list-style-type: none"> a) Stadium IB b) Stadium II c) Stadium IIIa
Intervention	Adjuvante Therapie mit Alectinib
Komparator	Chemotherapie
Evidenzgrundlage	Studie ALINA (NCT03456076 , Datenschnitt 26.06.2023): Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation mit Krankheitsstadium IB-IIIa gemäß UICC 7 ^{1) 2)} <ul style="list-style-type: none"> ○ Stadium IB: 13 % bzw. 7 % ○ Stadium IIA: 29 % bzw. 33 % ○ Stadium IIB: 4 % bzw. 4 % ○ Stadium IIIa: 54 % bzw. 56 %

Zusammenfassung		
Primäre Datenquelle	Nutzenbewertungsverfahren zu Alectinib, adjuvante Therapie (2025) ; Stand: 21.01.2025	
Endpunkte	Ergebnisse	GRADE-Bewertung
OS	Kein stat. signifikanter Unterschied	⊕⊕⊕⊖
Krankheitsfreies Überleben/ Rezidive	Stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: HR 0.24 [95% KI 0.13; 0.43] / RR 0.29 [95% KI 0.17; 0.49]	⊕⊕⊕⊖
Patientenberichtete Symptomatik	Kein stat. sign. Unterschied zu Woche 12	⊕⊕⊖⊖
QoL	Stat. sign. Vorteil im psychischen Summscore des SF-36 zu Woche 12; Kein stat. sign. Unterschied im körperlichen Summscore des SF-36 zu Woche 12	⊕⊕⊖⊖
UE (aggregiert)	Stat. sign. Vorteile bei SUE, schweren UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE	⊕⊕⊕⊖
Spezifische UE	Sowohl stat. sign. Vorteile als auch Nachteil	⊕⊕⊖⊖

- 1) Die Verteilung der Tumorstadien gemäß UICC 8 in den Studienarmen war wie folgt: Stadium IB 5% bzw. 4 %, Stadium IIA 8% bzw. 3%, Stadium IIB 31% bzw. 35%, Stadium IIIA 51% bzw-54% sowie Stadium IIIB 5% in beiden Armen.
- 2) Subgruppenanalysen zeigten keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA gemäß UICC 7) und damit keine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsstadium gemäß UICC 7. Subgruppenanalysen nach Krankheitsstadium gemäß UICC 8 liegen nicht vor.

11.3.3.1.2. Evidenztabelle

Tabelle 14: Design der Studie ALINA


A phase iii, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with completely resected stage ib (tumors equal to or larger than 4cm) to stage iiia anaplastic lymphoma kinase positive non-small cell lung cancer

Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
ALINA	Randomized, Parallel, PHASE3 Open Label study	Patients with Stage 1-3 and ECOG 0-1 Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Alectinib (N=130) ¹	Platinum-based chemotherapy (N=127) ²	Primary: Disease-free Survival (DFS), as Assessed by the Investigator Secondary: Overall Survival (OS)
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Die Behandlung mit Alectinib erfolgte über 24 Monate oder bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, bis zur Entscheidung der Patientin oder des Patienten, die Therapie abubrechen oder bis zum Tod.					
2: Therapie nach Wahl des Arztes/der Ärztin: Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin, Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin oder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed. Bei inakzeptable Toxizitäten konnte Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden.					

Tabelle 15: Evidenztabelle zu 'Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion von Erwachsenen mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind: Studie ALINA'

Outcome	Alectinib N=130		Platinum-based chemotherapy N=127		Effect Estimate		GRADE
Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion von Erwachsenen mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind: Studie ALINA							
Dichotome Endpunkte							
Overall Survival, Time To Event ^{1,2}	N=130	[;] 2 (1.5%)	N=127	[;] 4 (3.1%)	HR 0.46 [0.08; 2.52] p=0.360		⊕⊕⊕⊕ ^a
Disease-Free Survival, Time To Event ^{3,4,5,6}	N=130	[;] 15 (11.5%)	N=127	41.3 [28.5;] 50 (39.4%)	HR 0.24 [0.13; 0.43] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
Disease-Free Survival, Time To Event ^{3,4,6,7}	N=130	[;] 16 (12.31%)	N=127	[37.4;] 39 (30.71%)	HR 0.3 [0.17; 0.54] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{d,c}
Recurrence Rate ^{8,9}	N=130	15 (11.5%)	N=127	50 (39.4%)	RR 0.29 [0.17; 0.49] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
Recurrence Rate ¹⁰	N=130	16 (12.3%)	N=127	39 (30.7%)	RR 0.4 [0.24; 0.67] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{d,c}
Short Form Health 36 (SF-36 MCS) ^{12,13}	N=109	8 (7.3%)	N=91	22 (24.2%)	RR 0.3 [0.14; 0.65] p=0.002		⊕⊕⊕⊕ ^{b,f}
Short Form Health 36 (SF-36 PCS) ¹⁴	N=109	7 (6.4%)	N=91	5 (5.5%)	RR 1.37 [0.45; 4.17] p=0.576		⊕⊕⊕⊕ ^{b,f}
Adverse Events-Gesamt ^{15,16,17,18}	N=128	126 (98.4%)	N=120	112 (93.3%)	[;]		⊖⊖⊖⊖ ^g

Outcome	Alectinib N=130		Platinum-based chemotherapy N=127		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events (CTCAE ≥3) - Gesamt- TTE ^{16,19,20,21}	N=128	[;] 38 (29.7%)	N=120	[;] 37 (30.8%)	HR 0.5 [0.29; 0.85] p=0.009		⊕⊕⊕⊕ ^d
Serious Adverse Events - Gesamt- TTE ^{16,20,21}	N=128	[;] 17 (13.3%)	N=120	[;] 10 (8.3%)	HR 0.32 [0.1; 1.04] p=0.048		⊕⊕⊕⊕ ^d
AE-Disc - TTE ^{16,17,21}	N=130	[;] 7 (5.38%)	N=127	[;] 15 (11.81%)	HR 0.24 [0.08; 0.71] p=0.005		⊕⊕⊕⊕ ^h
Adverse Events: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - TTE ^{16,20,21}	N=128	[;] 87 (68%)	N=120	[;] 95 (79.2%)	HR 0.42 [0.31; 0.58] p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{d,b}
Adverse Events: Unwohlsein - TTE ^{16,20,21}	N=128	[;] 6 (4.7%)	N=120	[;] 16 (13.3%)	HR 0.27 [0.1; 0.74] p=0.007		⊕⊕⊕⊕ ^{d,b}
Adverse Events: Appetit vermindert - TTE ^{16,20,21}	N=128	[;] 7 (5.5%)	N=120	[;] 35 (29.2%)	HR 0.16 [0.07; 0.36] p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{d,b}
Adverse Events: Myalgie (CTCAE ≥3) - TTE ^{16,20,24}	N=128	[;] 1 (0.8%)	N=120	[;] 0 (0%)	[;] p=0.333		⊕⊕⊕⊕ ^{d,a}
Adverse Events: Hepatotoxizität (CTCAE ≥3) - TTE ^{16,20,22}	N=128	[;] 6 (4.7%)	N=120	[;] 0 (0%)	[;] p=0.029		⊕⊕⊕⊕ ^{d,a}
Adverse Events: Hämatopoetische Zytopenien (CTCAE ≥3) - TTE ^{16,20,21}	N=128	[;] 1 (0.8%)	N=120	[;] 25 (20.8%)	HR 0.03 [0; 0.25] p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{d,i}
Adverse Events: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (CTCAE ≥3) - TTE ^{16,20,21}	N=128	[;] 8 (6.3%)	N=120	[;] 1 (0.8%)	HR 6.77 [0.83; 55.13] p=0.038		⊕⊕⊕⊕ ^{d,a}

Outcome	Alectinib N=130		Platinum-based chemotherapy N=127		Effect Estimate		GRADE
Serious Adverse Events: ILD / Pneumonitis - TTE ^{16,20,22}	N=128	[;] 1 (0.8%)	N=120	[;] 0 (0%)	[;] p=0.333		⊕⊕⊕⊕ ^{d,a}
Kontinuierliche Endpunkte							
EQ-5D (VAS) ¹¹	N=126	-0.5 (1.1)	N=119	-1.5 (1.2)	MD 1.01 [-1.81; 3.83]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,e}
<p>1: Mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht 2: Todesfälle 3: Medianes krankheitsfreies Überleben (Monate) 4: umfasst die Ereignisse Todesfall, lokales Rezidiv, regionales Rezidiv, Fernrezidiv, neues primäres NSCLC 5: gemäß Beurteilung durch Prüferin bzw. Prüfer 6: Anteil der Personen mit DFS-Ereignis 7: gemäß Blinded Independent Central Review 8: Rezidivrate gemäß Prüferin bzw. Prüfer 9: AD: - 27.9 % 10: Rezidivrate gemäß Blinded Independent Central Review 11: Veränderung im Gesundheitszustand zu Woche 12. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100) 12: Anteil der Personen mit einer Verschlechterung im psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 zu Woche 12. Eine Abnahme des MCS um ≥ 9,6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 5,8 bis 69,9 für MCS) 13: AD: - 16.9 % 14: Anteil der Personen mit einer Verschlechterung im körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 zu Woche 12. Eine Abnahme des PCS um ≥ 9,4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS) 15: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt 16: Ereignisrate 17: Mediane Zeit bis zum Ereignis: k. A. 18: keine Angaben zum Effektschätzer HR 19: Schwere UE - Gesamt 20: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis: k. A. 21: Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm führt dazu, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 4 Monate nach Randomisierung abbildet 22: HR nicht schätzbar</p>							
<p>a: zu geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen b: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p>							

Outcome	Alectinib N=130	Platinum-based chemotherapy N=127	Effect Estimate		GRADE
<p>c: Beobachtungsdauer deckt Hochrisikozeitraum für Rezidive nicht vollständig ab d: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen e: im Studienverlauf sinkender und zwischen den Behandlungsarmen diskrepanter Rücklauf von Fragebogen f: großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden g: Beurteilung des Effektes aufgrund fehlender Effektschätzung nicht möglich h: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch i: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall)</p>					
<p>AE: Adverse Events; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DFS: Disease-Free Survival; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; OS: Overall Survival; SAE: Serious Adverse Events; SF-36: Short Form Health 36; SF-36 MCS: Mental Health Component Summary; SF-36 PCS: Physical Health Component Summary; TTE: Time To Event; VAS: Visual Analogue Scale</p>					

11.3.3.2. Atezolizumab vs. Best supportive Care zur adjuvanten Behandlung des NSCLC im Stadium II-III

Ein zusammenfassendes Evidenzkurzprofil sowie die detaillierten Evidenztabelle zur vorliegenden PICO-Fragestellung sind nachfolgend abgebildet.

11.3.3.2.1. Zusammenfassung der Bewertung**Tabelle 16: Evidenzkurzprofil zu Atezolizumab vs. Best supportive Care zur adjuvanten Behandlung des NSCLC**

Zusammenfassung		
Population	Erwachsene mit NSCLC nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie a) Stadium II b) Stadium III	
Intervention	Adjuvante Therapie mit Atezolizumab	
Komparator	Best supportive Care	
Evidenzgrundlage	Studie IMpower010 (NCT02486718 , Datenschnitt 26.01.2024): Atezolizumab vs. Best supportive Care ¹⁾ <ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium II bis IIIA (UICC 7), deren Tumore eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben <ul style="list-style-type: none"> ○ Tumorstadium IIA: 29 % bzw. 32 % ○ Tumorstadium IIB: 25 % bzw. 15 % ○ Tumorstadium IIIA: 45 % bzw. 53 % 	
Primäre Datenquelle	Nutzenbewertungsverfahren zu Atezolizumab, adjuvante Therapie (2025) ; Stand: 21.01.2025	
Endpunkte	Ergebnisse	GRADE-Bewertung
OS	stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: HR 0.47 [95% KI 0.28; 0.80]	⊕⊕⊕⊖
Krankheitsfreies Überleben/ Rezidivrate	stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: HR 0.52 [95% KI 0.33; 0.80] / RR 0,61 [95% KI 0.44; 0.84]	⊕⊕⊕⊕

Zusammenfassung		
Patientenberichtete Symptomatik	keine Daten	-
QoL	Keine Daten	-
UE (aggregiert)	stat. sign. Nachteil gegenüber Kontrolle bei SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE; kein Unterschied bei schweren UE	⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊕⊖⊖
Spezifische UE	stat. sign. Nachteile gegenüber Kontrolle	⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊕⊖⊖

- 1) Zu Effekten bei den unterschiedlichen Krankheitsstadien: Die bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie IMpower010 umfasste Patientinnen und Patienten mit NSCLC der Stadien II bis IIIA (gemäß UICC 7). Es zeigte sich endpunktübergreifend keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Krankheitsstadium (IIA vs. IIB vs. IIIA gemäß UICC 7) und damit keine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Krankheitsstadium. Es ist daher nicht von unterschiedlichen Effekten von Atezolizumab auf die betrachteten Patientenpopulationen (IIA vs. IIB vs. IIIA gemäß UICC 7) auszugehen. Angaben gemäß der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC liegen nicht vor.

11.3.3.2.2. Evidenztabelle

Tabelle 17: Design der Studie IMpower010

A phase iii, open-label, randomized study to investigate the efficacy and safety of atezolizumab (anti-pd-11 antibody) compared with best supportive care following adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with completely resected stage ib-iiia non-small cell lung cancer

Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
IM-power010	Randomized, Parallel, PHASE3 Open Label study	Patients with Non-Small Cell Lung Cancer	Atezolizumab (N=507) ¹ Atezolizumab (N=106) ²	Best supportive care (N=498) ³ Best supportive care (N=103) ⁴	Primary: Disease-Free Survival (DFS), Assessed Using Computed Tomography (CT)/Magnetic Resonance Imaging (MRI)/X-Ray Secondary: Overall Survival (OS) in the ITT Population

Anmerkungen zum Studiendesign

Open Label Study

Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren

1: Enrollment phase: participants will receive four 21-day cycles of cisplatin-based chemotherapy (cisplatin plus either vinorelbine or docetaxel or gemcitabine or pemetrexed \[non-squamous cell nsclc only\]), unless unacceptable toxicity, disease relapse, or participant's decision to discontinue occur. randomization phase: participants will receive atezolizumab 1200 milligrams (mg) intravenously (iv) every 3 weeks (q3w) for sixteen 21-day cycles and will undergo periodic chest x-ray and ct scan.

2: Bewertungsrelevante Teilpopulation des Interventionsarms: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium II bis IIIA, PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen, ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Fusion

3: Enrollment phase: participants will receive four 21-day cycles of cisplatin-based chemotherapy (cisplatin plus either vinorelbine or docetaxel or gemcitabine or pemetrexed \[non-squamous cell nsclc only\]), unless unacceptable toxicity, disease relapse, or participant's decision to discontinue occur. randomization phase: after enrollment phase participants will receive only the best supportive care and will undergo periodic chest x-ray and ct scan.

4: Bewertungsrelevante Teilpopulation des Kontrollarms: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium II bis IIIA, PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen, ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Fusion

Tabelle 18: Evidenztabelle zu 'Atezolizumab vs. Best supportive care zur adjuvanten Behandlung Erwachsener mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PDL1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben: Studie IMpower010'

Outcome	Atezolizumab N=106	Best supportive care N=103	Effect Estimate	GRADE
Atezolizumab vs. Best supportive care zur adjuvanten Behandlung Erwachsener mit vollständig reseziertem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach platinbasierter Chemotherapie, deren Tumore eine PDL1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben: Studie IMpower010				
Dichotome Endpunkte				
Overall Survival, Time To Event ^{1,2}	N=106 [;] 22 (20.8%)	N=103 87.1 [72;] 41 (39.8%)	HR 0.47 [0.28; 0.8] p=0.005	⊕⊕⊕⊕ ^a
Disease-Free Survival, Time To Event ^{3,4,5}	N=106 [;] 34 (32.1%)	N=103 42.9 [32;] 55 (53.4%)	HR 0.52 [0.33; 0.8] p=0.003	⊕⊕⊕⊕
Recurrence Rate ⁴	N=106 34 (32.1%)	N=103 55 (53.4%)	RR 0.61 [0.44; 0.84] p=0.002	⊕⊕⊕⊕
Adverse Events: Gesamt ⁶	N=104 99 (95.2%)	N=101 71 (70.3%)	RR 1.35 [1.184; 1.548] p=0.0000	⊕⊕⊕⊕ ^b
Adverse Events (CTCAE ≥3): Gesamt ⁶	N=104 21 (20.2%)	N=101 11 (10.9%)	RR 1.85 [0.94; 3.65] p= 0.070	⊕⊕⊕⊕ ^c
Serious Adverse Events:Gesamt ⁶	N=104 16 (15.4%)	N=101 4 (4%)	RR 3.88 [1.34; 11.22] p= 0.006	⊕⊕⊕⊕ ^c
AE-Disc ^{6,7}	N=104 20 (19.2%)	N=101 0 (0%)	RR 39.83 [2.44; 649.84] p< 0.001	⊕⊕⊕⊕ ^{d,e}

Outcome	Atezolizumab N=106		Best supportive care N=103		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events: Fieber ⁶	N=104	11 (10.6%)	N=101	0 (0%)	RR 22.34 [1.33; 374.2] p< 0.001		⊕⊕⊖⊖ ^{c,b,e}
Adverse Events: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ⁶	N=104	36 (34.6%)	N=101	6 (5.9%)	RR 5.83 [2.57; 13.23] p< 0.001		⊕⊕⊖⊖ ^b
Serious Adverse Events: Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^{6,8}	N=104	7 (6.7%)	N=101	0 (0%)	[;] p=0.008		⊕⊕⊕⊖ ^c
<p>1: Medianes Gesamtüberleben (Monate) 2: Todesfälle 3: Medianes krankheitsfreies Überleben (Monate) 4: umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, regionäres Rezidiv, Fernrezidiv, neuer primärer Lungenkrebs sowie Tod ohne Rezidiv 5: Anteil der Personen mit einem DFS-Ereignis 6: Ereignisrate 7: Abbruch bezieht sich auf die Behandlung mit Atezolizumab. Im Vergleichsarm hatte 1 Patientin / Patient die Therapie BSC abgebrochen. Es ist unklar, welche supportive Maßnahme genau abgebrochen wurde. 8: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ und zudem Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p>							
<p>a: Hohes Risiko für Verzerrung aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien b: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung c: unvollständig beobachtete Patientinnen und Patienten aufgrund von deutlich unterschiedlichen Gründen für den Therapieabbruch d: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch e: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall)</p>							
<p>AE: Adverse Events; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DFS: Disease-Free Survival; OS: Overall Survival; SAE: Serious Adverse Events</p>							