

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weisinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

6. Juni 2017

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie)

veröffentlicht am 15. Mai 2017

Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274

IQWiG Bericht Nr. 509

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab ist ein weiteres Verfahren zur Immuntherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Pembrolizumab ist nach der Zweitlinientherapie jetzt auch für die Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Nachweis einer PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen zugelassen. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geschäftsführender Vorsitzender Vorsitzender Mitglied im Vorstand Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer Prof. Dr. med. Michael Hallek Prof. Dr. med. Diana Lüftner Prof. Dr. med. Florian Weisinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
ECOG 0/1	platinhaltige Kombinationschemotherapie	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt
ECOG 2	platinhaltige Kombinationschemotherapie oder Gemcitabin oder Vinorelbin	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Grundlage der Nutzenbewertung ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab versus einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie. Einschlusskriterien waren u. a. guter Allgemeinzustand und Expression von PD-L1 auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen sowie das Fehlen aktivierender EGFR- bzw. ALK-Mutationen.
- Pembrolizumab führt gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,60), zur Steigerung der Überlebensrate nach 12 Monaten, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Erhöhung der Remissionsrate und zur Verbesserung Tumor-assoziiertes Symptomatik.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Pembrolizumab ist mit 26,6% deutlich und klinisch relevant niedriger als unter platinhaltiger Chemotherapie mit 53,3%.
- Daten zum Vergleich von Pembrolizumab versus Chemotherapie bei Patienten im Status ECOG >1 liegen nicht vor. Der Vorschlag des IQWiG-Berichtes für einen erheblichen Zusatznutzen in dieser Patientengruppe ist angesichts dieser Datenlage erstaunlich.

Pembrolizumab ist jetzt in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC angekommen. Der Zusatznutzen gegenüber Chemotherapie ist vergleichbar mit anderen Indikationen. Offene Fragen aus der Zulassungsstudie sind

- klinisch relevanter Schwellenwert der PD-L1-Expression
- Unterschätzung des Effektes auf die Gesamtüberlebenszeit durch Switching (Crossover)
- Identifikation von Patienten, die aufgrund von Allgemeinzustand und Komorbidität nicht für eine Immuntherapie geeignet sind.

2. Einleitung

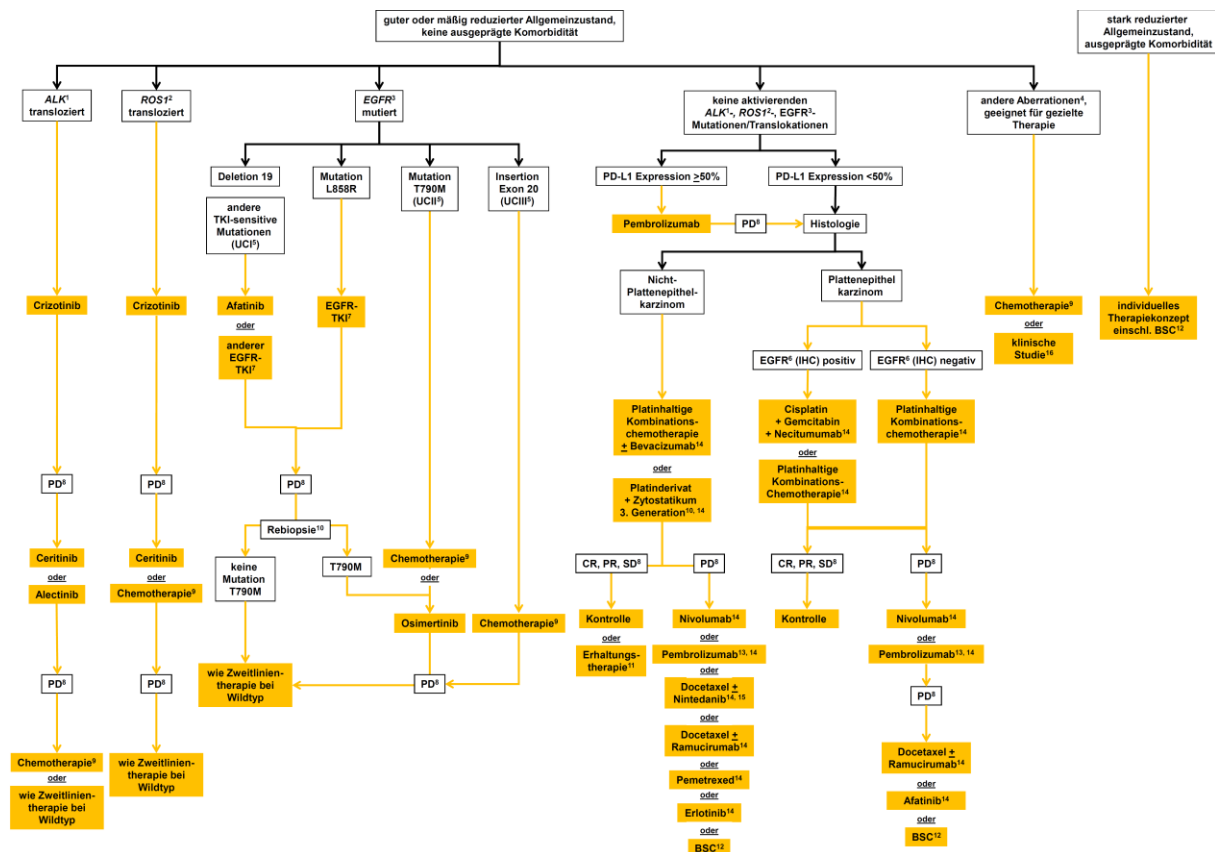
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16% [1].

Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebssbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebspezifischen Mortalität.

3. Stand des Wissens

Therapieentscheidende Parameter sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 1 dargestellt [2].

Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ²ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴andere genetische Aberrationen – BRAF, RET, MET, HER2; ⁵UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁶EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (IHC); ⁷EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁹Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende ALK1, ROS1 oder EGFR-Mutationen; ¹⁰Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ¹¹Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ¹²BSC – Best Supportive Care; ¹³bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen; wurde nur bei Patienten getestet, die nicht mit einem Anti-PD1 Antikörper vorbehandelt waren; ¹⁴der formelle Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind; ¹⁵Nintedanib bei Adenokarzinom; ¹⁶klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;

Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC kann eine medikamentöse Tumorthherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Le Chevalier, 2005 [3]	NSCLC	Platin	Platin + Gemcitabin	4556		4,4 vs 5,1 ⁶ 0,88 ⁷ p = 0,064	8,2 vs 9,0 0,90 p < 0,001
Scagliotti, 2008 [4]	NSCLC Nicht –Plattenepithel	Cisplatin + Gemcitabin	Cisplatin + Pemetrexed	1000		4,7 vs 5,3	10,4 vs 11,8 p = 0,005
Ardizzoni, 2006 [5]	NSCLC	Cisplatin-Kombination	Carboplatin-Kombination	2968	30 vs 24 p < 0,001		1,07 p = 0,1
Belani, 2005 [6]	NSCLC	Cisplatin + E-toposid	Carboplatin + Paclitaxel	369	15 vs 23 p = 0,061	3,6 vs 4,0 n. s. ⁸	9,0 vs 7,7 p = 0,086
Socinski, 2013 [7]	NSCLC	Carboplatin + Paclitaxel	Carboplatin + nabPaclitaxel	1052	25 vs 33 p = 0,005	5,8 vs 6,3 n. s.	11,2 vs 12,1 n. s.
Quoix, 2011 [8]	NSCLC 70 – 89 Jahre	Carboplatin + Paclitaxel	Gemcitabin oder Vinorelbin	451	10,2 vs 27,1 p < 0,0001	2,8 vs 6,0 0,51 p < 0,0001	6,2 vs 10,3 0,64 p < 0,0001
Reck, 2020 [9]	NSCLC	platinhaltige Chemotherapie	Pembrolizumab	305	27,8 vs 44,8	6,0 vs 10,3 0,50 p < 0,001	54,2 vs 69,9 ⁹ 0,60 p < 0,005

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.s. – nicht signifikant; ⁹ Überlebensrate nach 12 Monaten;

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Pembrolizumab wurde zuerst für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, dann für die Therapie von Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom in der Zweitlinientherapie zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie ist nachvollziehbar und entspricht unseren Empfehlungen. Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand ist eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin statt einer platinhaltigen Chemotherapie sinnvoll.

4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE-024. KEYNOTE-024 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, Phase III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab versus einer platinhaltigen Che-

motherapie bei Patienten im guten Allgemeinzustand, d. h. ECOG ≤ 1 . Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen. Die Studie war zweiarmig mit

- platinhaltiger Chemotherapie (151 Patienten)
 - o Carboplatin + Pemetrexed 44%
 - o Cisplatin + Pemetrexed 24%
 - o Carboplatin + Gemcitabin 13%
 - o Cisplatin + Gemcitabin 7%
 - o Carboplatin + Paclitaxel 11%
- Pembrolizumab 200 mg (150 Patienten)

Der Vergleichsarm ist akzeptabel. In Deutschland wird bei Patienten mit Adenokarzinom eine Erstlinientherapie mit platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Pemetrexed empfohlen [2]. Ein exakter Vergleich mit deutschen Versorgungsdaten ist nicht möglich, da die PD-L1-Expression nicht routinemäßig getestet und quantifiziert wurde.

Für die Auswahl von Cis- versus Carboplatin spielen eine Reihe von Faktoren eine Rolle, insbesondere das Risikoprofil, unter einer Cisplatin-haltigen Therapie eine relevante Komplikation zu entwickeln. Dies hat in vielen Ländern, auch in Deutschland, dazu geführt, dass Carboplatin als akzeptierter Standard in der Erstlinientherapie des NSCLC in Kombination mit einem Drittgenerations-Zytostatikum akzeptiert wird. Registerdaten aus Deutschland legen nahe, dass 50- 60% der Patienten, die eine platinhaltige Kombinationstherapie erhalten, diese mit Carboplatin erhalten (CRISP Register). In der Kombination Carboplatin-Paclitaxel wird in Deutschland zusätzlich Bevacizumab eingesetzt.

KEYNOTE-024 wurde u. a. in Europa durchgeführt. 24 der 305 Patienten wurden in Deutschland behandelt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Switching (Crossover) vom Docetaxel- in den Pembrolizumab-Arm war erlaubt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

Anders als in den bisherigen Zulassungsstudien wurde Pembrolizumab in KEYNOTE-024 nicht nach dem Körpergewicht dosiert, sondern in einer „one size fits all“- Dosierung von 200 mg appliziert.

Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Pembrolizumab versus Chemotherapie bei Patienten mit ECOG-Status >1 liegen nicht vor.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war in beiden Armen zum Zeitpunkt der Interimanalyse II nicht erreicht. Die Überlebensrate lag mit **69,9** Monaten unter Pembrolizumab versus **54,2** Monaten im Chemotherapie-Arm klinisch relevant und statistisch signifikant höher mit einem Hazard Ratio von **0,60**.

Switching (Cross-over) war erlaubt. Zum Zeitpunkt der Interimanalyse II waren 43,7% der Patienten aus dem Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab-Arm gewechselt. Damit wird der Einfluss von Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit möglicherweise unterschätzt. Darauf deuten die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten, unterschiedlichen Tests zur Korrektur des Switching-Effektes hin:

<u>Auswertung</u>	<u>Hazard Ratio</u>
- Intent-to-treat	0,60
- 2 stufiges Verfahren	0,50
- Inverse-probability-of-censoring Weighting (ICPW)	0,55
- Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT)	0,57

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben wurde durch Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie von **6,0** Monaten auf **10,3** Monate verlängert. Auch die Remissionsrate wurde durch Pembrolizumab von **27,8** auf **44,8%** gesteigert.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, der Symptomskalen des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS Skala erfasst. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab bei krankheitsspezifischen Symptomen wie Dyspnoe und Fatigue. Ebenso zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab bei Symptomen, die vor allem auf die höhere Nebenwirkungsrate im Chemotherapie-Arm zurückzuführen sind: Dazu gehören Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust, Obstipation, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten mit insgesamt **26,6%** unter Pembrolizumab viel seltener als unter platinhaltiger Chemotherapie mit **53,3%** auf. Nebenwirkungen im Grad 3/4 unter Pembrolizumab waren immunvermittelte Erkrankungen (9,7%), Diarrhoe (3,9%), Anämie (1,9%) und Fatigue (1,3%). Die häufigsten immunvermittelten Erkrankungen waren Hautreaktionen (3,9%), Pneumonitis (2,6%) und Colitis (1,3). Diarrhoe (14,3%), Fatigue (10,4%) und Fieber 10,4%) waren die häufigsten aller Nebenwirkungen (je 14%) unter Pembrolizumab. Diese Nebenwirkungen können als substanzklassenspezifisch eingeordnet werden.

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag mit **7,1%** unter Pembrolizumab niedriger als mit **10,7%** unter platinhaltiger Chemotherapie.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Vorschläge zur Bewertung des Zusatznutzens sind in vielen Punkten nachvollziehbar.

Allerdings fehlt eine separate Bewertung der Daten bei Patienten im Status ECOG >1. Der Vorschlag eines „erheblichen Zusatznutzens“ bei fehlenden Daten ist erstaunlich. Ebenfalls fehlt eine differenzierte Trennung von krankheitsbedingter Symptomatik und Nebenwirkungen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Platinhaltige Chemotherapie ist seit mehr als 20 Jahren der Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, wenn der Allgemeinzustand eine sol-

che Therapie zulässt. Empfohlen und eingesetzt werden Cisplatin oder Carboplatin. Wirksame Kombinationspartner waren zunächst Taxane, Gemcitabin und Vinorelbin. Aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate wird Docetaxel häufig erst in der Zweitlinientherapie verwendet. Nachdem für Pemetrexed bei Patienten mit Adenokarzinom (Nicht-Plattenepithelkarzinom) eine geringe, aber statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen wurde [4], wird die Kombinationstherapie beim NSCLC nach der Histologie differenziert.

Gegenüber diesen diskreten Veränderungen ist die Wirksamkeit von Pembrolizumab ein Durchbruch. Pembrolizumab führt gegenüber platinhaltiger Chemotherapie zu einer Erhöhung der Überlebensrate nach 12 Monate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Steigerung der Remissionsrate, zur Reduktion der Rate schwerer Nebenwirkungen und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.

Trotz dieser überzeugenden Daten bleiben Fragen offen:

Expression von PD-L1

In die Zulassungsstudie wurden nur Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufgenommen. Die immunhistochemische Testung durch die Pathologen wird mittlerweile in Ringversuchen validiert und ist in vielen Pathologien flächendeckend einsetzbar. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass etwa jeweils ein Drittel aller Patienten eine PD-L1-Expression über 50%, zwischen 1 und 49%, bzw. keine Expression aufweisen. Zudem gibt es Hinweise, dass z. B. Vortherapien wie Chemotherapie oder Strahlentherapie die Expression von PDL-1 auf den Tumorzellen modifizieren können.

Die Schwelle von 50% ist willkürlich. Die bisherigen Ergebnisse zur Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren lassen keine sichere Grenze erkennen, unterhalb derer die Immuntherapie nicht wirksam ist. In bisherigen Zulassungen bei Patienten mit NSCLC wurde sowohl eine Grenze $\geq 1\%$ als auch keine Grenze von der EMA festgelegt [10-12]. Die Wirksamkeit der Checkpoint-Inhibitoren in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression ist ein Kontinuum. Im klinischen Alltag ist eine Grenze von 50% schwer umsetzbar. Spricht ein Patient mit einem Wert von 49% schlechter an? Sollen wir bei diesen Patienten eine erneute Biopsie vornehmen? Die starre Grenze bei 50% ist wahrscheinlich nicht das letzte Wort in der laufenden Diskussion.

Switching (Cross-over)

Bei neuen Arzneimitteln mit Hinweis auf besonders hohe Steigerung der Wirksamkeit in Phase I/II-Phase ist es in Phase-III-Studie schwierig – oft unmöglich, einen Therapiewechsel in den neuen Therapiearm auszuschließen. Das trifft insbesondere dann zu, wenn das jeweils neue Arzneimittel bereits für die Zweitlinientherapie zugelassen ist, wie bei Pembrolizumab. 43,7% der Patienten wechselten vom Chemotherapie- in den Pembrolizumab-Arm. In der Auswertung der Gesamtüberlebenszeit führt ein solches Switching zu einer Unterschätzung des neuen Arzneimittels. Erfreulicherweise hat der pharmazeutischen Unternehmer im Dossier verschiedene der zurzeit diskutierten Verfahren zur mathematischen Korrektur des Therapiewechsels eingesetzt.

ECOG Status

In die Zulassungsstudie wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand aufgenommen, die Zulassung schränkt die Verordnung nicht ein. Der G-BA teilt die Patienten für die Bewertung des Zusatznutzens in zwei Subgruppen ein.

Für Patienten im ECOG-Status >1 liegen keine Daten randomisierter Studien vor. Klinisch ist formal zu unterscheiden zwischen Patienten, die aufgrund der Lungenkrebserkrankung oder aufgrund von Komorbidität in schlechtem Allgemeinzustand sind. Heute stellt sich die ärztliche Frage anders: ist der Patient

fit für eine Immuntherapie oder nicht? Aufgrund der deutlich niedrigeren Rate schwerer Nebenwirkungen gegenüber einer platinhaltigen, auch einer nicht platinhaltigen Chemotherapie ist die Bereitschaft höher, auch einem Patient in reduziertem Allgemeinzustand die Chance einer medikamentösen Tumorthherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zukommen zu lassen.

Pembrolizumab ist eine deutliche Verbesserung der Therapiemöglichkeiten beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, jetzt auch in der Erstlinientherapie.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August, 2016. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Le Chevalier T, Scagliotti GV, Natale R et al.: Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 47:69-80, 2005. DOI: [10.1016/j.lungcan.2004.10.014](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.10.014)
4. Scagliotti, GV, Parikh P, von Pawel J et al.: Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 25:3543-3551, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.15.0375](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0375)
5. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al.: Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Natl. Cancer Inst* 99:847-857, 2007. DOI: [10.1093/jnci/djk196](https://doi.org/10.1093/jnci/djk196)
6. Belani, CP, Ramalingam S, Perry MC et al.: Randomized, Phase III Study of Weekly Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Standard Every-3-Weeks Administration of Carboplatin and Paclitaxel for Patients With Previously Untreated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 26:468-473, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.13.1912](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.1912)
7. Socinski, MA, Bondarenko I, Karseva NA et al.: Weekly *nab*-Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Solvent-Based Paclitaxel Plus Carboplatin as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase III Trial. *J Clin Oncol* 30:2055-2062, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.39.5848](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.5848)
8. Quoix E, Zalcman G, Oster JP et al.: Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 378:1079-1088, 2011. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)60780-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60780-0)
9. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375:1823-1833, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774)
10. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373:123-135, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627)
11. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 373:1627-1639, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643)
12. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387:1540-1550, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg)

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand