



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Durvalumab

Vom 1. April 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	21
4.	Verfahrensablauf	21
5.	Beschluss	23
6.	Anhang.....	43
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	43
B.	Bewertungsverfahren	58
1.	Bewertungsgrundlagen.....	58
2.	Bewertungsentscheidung	58
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
2.2	Nutzenbewertung	58
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	58
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
2.2.4	Therapiekosten.....	58
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	59
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	60
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	64
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	65
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	65
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	66
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	66
5.2	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	96

5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	103
5.4	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	109
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	113
5.6	Stellungnahme der DGHO, DGP, AIO	120
5.7	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	139
D.	Anlagen	143
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	143
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	160

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Durvalumab (Imfinzi) wurde am 15. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 27. August 2020 hat Durvalumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. September 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Durvalumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Durvalumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Durvalumab (Imfinzi) gemäß Fachinformation

Imfinzi in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.04.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); zur Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit Etoposid

oder

- Carboplatin in Kombination mit Etoposid

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

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

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

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
- Atezolizumab, Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Ifosfamid, Lomustin und Vincristin.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) und eine Strahlentherapie in Betracht. Eine PCI wird nach den derzeit gültigen Leitlinien für diejenigen Patienten empfohlen, die auf die Erstlinienchemotherapie angesprochen haben. Es handelt sich bei der PCI somit um eine der Erstlinienchemotherapie nachgelagerte Behandlungsoption, im Fall einer kompletten oder partiellen Remission. Daneben kommen gemäß den Leitlinienempfehlungen prinzipiell weitere strahlentherapeutische Interventionen in Betracht. So wird für Patienten mit bereits initial vorliegender Hirnmetastasierung die frühzeitige Anwendung einer Schädelbestrahlung, bei Patienten mit sehr guter Remission der Fernmetastasierung auch eine Primärtumorbestrahlung oder für Patienten mit Bedarf eine symptomorientierte, palliative Bestrahlung überwiegend zur Schmerzlinderung oder Komplikationsvorbeugung empfohlen. Die genannten strahlentherapeutischen Interventionen werden somit entweder nachgelagert zur Erstlinienchemotherapie (und in Abhängigkeit des Ansprechens auf diese) angewendet oder kommen nur für einen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet in Betracht. Sie werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Ihr Einsatz als zusätzliche Therapieoption bleibt hiervon unberührt.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor:
- Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – Teil A: Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Atezolizumab: Beschluss vom 2. April 2020
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. In den vorliegenden Leitlinien wird für die Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im extensiven Stadium durchweg der Einsatz von Etoposid in Kombination mit entweder Cisplatin oder Carboplatin empfohlen. Gemäß der S3- Leitlinie können Cisplatin und Carboplatin als gleich wirksam angesehen werden, allerdings wird aufgrund der niedrigeren Nebenwirkungsrate die Anwendung von Carboplatin präferiert. Andere Leitlinien differenzieren in ihren Therapieempfehlungen dagegen nicht zwischen Carboplatin und

Cisplatin. Darüber hinaus finden sich zum Teil schwächere Empfehlungen für Irinotecan in Kombination mit einem Platinderivat (Cisplatin oder Carboplatin). Irinotecan ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar nicht zugelassen, jedoch gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig (siehe unter zu 3.). Die Verordnungsfähigkeit von Irinotecan mit einem Platinpräparat ist allerdings nur für Patienten gegeben, die in der Erstlinientherapie ein Platinpräparat und Etoposid erhalten haben und bei denen so schwerwiegende, etoposidbedingte Nebenwirkungen beobachtet wurden, dass die weitere Gabe von Etoposid mit inakzeptablen Risiken verbunden wäre. Daher kommt eine Kombinationstherapie aus Irinotecan und einem Platinpräparat nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet in Betracht. Mit der Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid steht eine weitere Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Die Nutzenbewertung des G-BA ergab einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Carboplatin und Etoposid. Des Weiteren wurde in den Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung von klinischen Experten ausgeführt, dass Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zum aktuellen Behandlungsstandard in der Versorgung zählt.

In der Gesamtbetrachtung werden daher die Kombinationstherapien Cisplatin und Etoposid, Carboplatin und Etoposid sowie Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung werden die zuvor bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien um Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid als eine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie ergänzt.

Die Änderung erfolgt unter Berücksichtigung des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid vom 2. April 2020 und des in den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten vorgebrachten Stellenwerts dieser Behandlungsoption in der aktuellen Versorgung.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) zur Erstlinienbehandlung liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Ergebnisse aus der randomisierten, offenen Phase-III-Studie CASPIAN vorgelegt.

In der Hauptkohorte (globale Kohorte) wurden insgesamt 805 erwachsene Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC eingeschlossen, welche zuvor keine systemische Therapie im Stadium ES-SCLC erhalten hatten und welche für eine platinbasierte Chemotherapie als Erstlinienbehandlung für das ES-SCLC geeignet waren. Die Studie umfasst drei Studienarme, wobei für die vorliegende Bewertung gemäß Zulassung nur der Vergleich zwischen dem

Interventionsarm Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie (Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin) und dem Vergleichsarm Chemotherapie (Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin) relevant sind. 268 Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie und 269 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Chemotherapie randomisiert zugeteilt. Dies erfolgte stratifiziert nach der geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 (Cisplatin oder Carboplatin).

Zusätzlich zur globalen Kohorte wurden vom pharmazeutische Unternehmer Daten aus einer chinesischen Kohorte mit identischem Studienprotokoll und statistischen Analyseplan der globalen Studienpopulation jedoch mit separater Auswertung vorgelegt. Hierbei wurden 61 Patientinnen und Patienten dem Interventions- und 62 Patientinnen und Patienten dem Vergleichsarm randomisiert zugeteilt. Die Rekrutierung erfolgte nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte. Die Rekrutierung erfolgte nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers zum Zwecke der Zulassung in China.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen eingeschlossen, sofern diese zu Studienbeginn asymptomatisch waren oder wenn zuvor behandelt, mindestens einen Monat vor Beginn der Studienbehandlung stabil ohne Behandlung mit Steroiden und Antikonvulsiva waren. In der globalen Kohorte wiesen zu Studienbeginn 10 %, in der Kohorte in China 15,5 % der Patientinnen und Patienten Hirnmetastasen auf.

Die Patientinnen und Patienten der globalen Kohorte waren im Mittel ca. 62 Jahre alt und überwiegend männlich. Der Anteil der Frauen lag bei ca. 30%. Nur wenige Patientinnen und Patienten hatten vor Studienbeginn bereits eine Strahlentherapie oder Chemotherapie erhalten.

Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten über insgesamt 4 Zyklen Chemotherapie. Im Zyklus 5 und 6 konnten im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes bis zu 2 weitere Zyklen Chemotherapie verabreicht werden. Entsprechend den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren spiegelt dieses Vorgehen den deutschen Versorgungskontext wider. Es ist jedoch unklar, ob die Gabe von mehr als 4 Zyklen Chemotherapie zu einem Überlebensvorteil führt. Insbesondere für Patientinnen und Patienten, die mit 6 Zyklen Chemotherapie behandelt wurden, ist somit bei unklarem Benefit eine höhere Toxizität nicht ausgeschlossen.

Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten bis zur Progression Therapien im Rahmen der erlaubten Begleitbehandlung. Im Vergleichsarm nicht jedoch im Interventionsarm gehörte dazu eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels (PCI) nach Maßgabe der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes. In der globalen Kohorte erhielten 8,2% der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine PCI, was entsprechend den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren die Versorgungsrealität adäquat abbildet. Die prophylaktische Schädelbestrahlung wird für Patientinnen und Patienten empfohlen, die auf die Erstlinienchemotherapie angesprochen haben. Nach den Ausführungen der Experten im Stellungnahmeverfahren wird diese Empfehlung aufgrund neuerer Studiendaten jedoch in den Fachkreisen derzeit kritisch diskutiert.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen Tumorthherapie, Rückzug der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod. Die Behandlung konnte auch nach Progression weiter verabreicht werden, sofern weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Dies lag im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes. Als nachfolgende antineoplastische Therapie nach Absetzen der Studienmedikation konnten die Patientinnen und Patienten eine konsolidierende thorakale Strahlentherapie erhalten. Eine konsolidierende Thoraxbestrahlung war in beiden Studienarmen untersagt. Im Stellungnahmeverfahren wiesen die klinischen Experten auf die fehlende abschließende Bewertung der vorliegenden Evidenz hinsichtlich der klinischen Bedeutung einer konsolidierenden thorakalen Bestrahlung hin. Eine palliative Strahlenbehandlung außerhalb des Thorax von Nichtzielläsionen war in beiden Studienarmen als weitere Begleitbehandlung erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie CASPIAN ist das Gesamtüberleben. Weiterhin werden u.a. Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Die derzeit noch laufende Studie hat im April 2017 begonnen und wird in 209 Zentren Nord- und Südamerika, Europa und Asien durchgeführt.

In Bezug auf die Kohorte in China hat die Studie im Mai 2018 begonnen und wird in 28 Zentren in China und Taiwan durchgeführt. Für die globale Kohorte liegen zwei Datenschnitte vor. Bei dem ersten Datenschnitt vom 11. März 2019 handelt es sich um die *a priori* geplante Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (nach ca. 318 Ereignisse). Bei dem späteren Datenschnitt vom 27. Januar 2020 handelt es sich um die finale Analyse des Gesamtüberlebens (nach ca. 425 Ereignisse). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der spätere Datenschnitt der globalen Kohorte vom 27. Januar 2020 herangezogen.

Für die chinesische Kohorte liegt ein Datenschnitt vor, der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird. Es handelt sich hierbei um die Analyse des Gesamtüberlebens (geplant nach Ereignissen bei ca. 60 % der Patientinnen und Patienten).

Die beiden Kohorten der Studie CASPIAN eignen sich für eine metaanalytische Zusammenfassung. Für die vorliegende Bewertung wird die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Kohorten herangezogen, die auf patientenindividuellen Daten basiert (IPD-Metaanalyse). Die Ergebnisse der einzelnen Kohorten werden nur bei bedeutsamer Heterogenität zwischen den Kohorten (p-Wert des Interaktionstests von Kohorte und Behandlung < 0,05) betrachtet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Heterogenitätstest und Subgruppenanalysen für Auswertungen zu den Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität werden herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der globalen Kohorte der Studie CASPIAN zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie. Für die Kohorte in China zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Metaanalyse aus den beiden Kohorten zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie. Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine geringe Verbesserung hinsichtlich des Gesamtüberlebens bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist in der Studie definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression (festgestellt durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob die Patientin oder der Patient die randomisierte Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt.

Für das PFS in der globalen Kohorte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. In der chinesischen Kohorte zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Metaanalyse aus den beiden Kohorten zeigt sich für das PFS ein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten in der Studie CASPIAN wird mittels der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, dar, die jedoch nur Daten bis Zyklus 6 (ca. 4,2 Monate) umfasst hatten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen über den gesamten Erhebungszeitraum ein, zu denen jedoch Analysen fehlen, insbesondere zu Subgruppen. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen werden daher nicht herangezogen.

Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend MMRM-Analysen (Mixed Model for repeated Measurements) vor. Hierbei waren die Analysen präspezifiziert, die Ergebnisse für die mittlere Änderung der Symptome zum Ausgangswert bis zur Progression oder bis zu Monat 12 (je nachdem, was früher eintrat) aufzeigen.

Für die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Alopezie liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie vor. Zur Beurteilung der Relevanz des Ergebnisses wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Alopezie jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um 7 und 10 Punkte, dar, die jedoch nur Daten bis Zyklus 6 (ca. 4,2 Monate) umfasst hatten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen über den gesamten Erhebungszeitraum ein, zu denen jedoch Analysen fehlen, insbesondere zu Subgruppen. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen werden daher nicht herangezogen.

Für die vorliegende Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend MMRM-Analysen vor. Hierbei waren die Analysen präspezifiziert, die Ergebnisse für die

mittlere Änderung der Symptome zum Ausgangswert bis zur Progression oder bis zu Monat 12 (je nachdem, was früher eintrat) aufzeigen.

Für die MMRM-Analysen zeigt sich für den Gesundheitszustand erfasst mit dem EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (PGIC)

Der Gesundheitszustand wurde mittels dem Fragebogen PGIC ergänzend erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen zum Analysezeitpunkt Zyklus 6 Tag 1 (für die Globale Kohorte und Metaanalyse) bzw. Zyklus 7 Tag 1 (für die Chinesische Kohorte) für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung dar. Weiterhin reichte der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung (Kategorien „viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“) in Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ein.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten zur Zeit bis zur Verschlechterung des PGIC auf Basis der Metaanalyse sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da unklar ist, ob alle verfügbaren Daten in die Ereigniszeitanalyse eingingen oder nur Erhebungen bis Zyklus 6 berücksichtigt wurden. Zusätzlich fehlen weitere Analysen insbesondere zu Subgruppen. Daher werden die vorgelegten Auswertungen des PGIC nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie CASPIAN von den Patientinnen und Patienten berichtet und mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung, dar, die jedoch nur Daten bis Zyklus 6 (ca. 4,2 Monate) umfasst hatten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen über den gesamten Erhebungszeitraum ein, zu denen jedoch Analysen fehlen, insbesondere zu Subgruppen. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen werden daher nicht herangezogen.

Für die vorliegende Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend MMRM-Analysen vor. Hierbei waren die Analysen präspezifiziert, die Ergebnisse für die mittlere Änderung der Symptome zum Ausgangswert bis zur Progression oder bis zu Monat 12 (je nachdem, was früher eintrat) aufzeigen.

Insgesamt zeigt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen der Endpunkte zu Nebenwirkungen vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie, je nachdem, was zuerst eintrat, vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer zudem Analysen vor, die Daten zu unerwünschten Ereignissen bis 90 Tage nach Absetzen der Studienmedikation unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie umfassen. Diese sind aufgrund fehlender Analysen, insbesondere auf Basis von Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT), unvollständig. Daher können die nachgereichten Auswertungen nicht herangezogen werden.

Zudem zeigen sich keine relevanten Unterschiede für die in der Dossierbewertung relevanten beobachteten Effekten.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie CASPIAN traten bei beiden Kohorten bei nahezu allen Studienteilnehmern UE auf. Die Ergebnisse wurden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

Hinsichtlich der SUE zeigt sich in der Metaanalyse der beiden Kohorten der Studie CASPIAN kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Allerdings zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Demgegenüber zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie. Diese Effektmodifikation zeigt sich nur noch in einem weiteren Endpunkt zu UE und in keinem Nutzenendpunkt. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden dargestellt, führen jedoch zu keinen diesbezüglich spezifischen Aussagen in der Gesamtbewertung.

schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE

In der Metaanalyse der Ereigniszeitanalysen zu beiden Studienkohorten zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Immunvermittelte SUE

Für den Endpunkt immunvermittelte SUE besteht eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Kohorten. Es zeigt sich für die globale Kohorte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Kohorte in China liegen keine Effektschätzer vor.

Immunvermittelte schwere UE

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für Frauen liegt keine Effektschätzung vor. Diese Effektmodifikation zeigt sich in keinem weiteren Endpunkt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass geschlechtsunabhängige Faktoren den beobachteten Effektmodifikationen zugrunde liegen. Im Stellungnahmeverfahren wurde das Fehlen eines geschlechtsspezifischen Effekts bei der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren im vorliegenden AWG betont.

Insgesamt bestehen Unsicherheiten bezüglich der klinischen Relevanz dieser geschlechterspezifischen Effektmodifikation, so dass diese in der vorliegenden Bewertung nicht weiter berücksichtigt wird.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO CTCAE liegen für die globale Kohorte keine verwertbaren Auswertungen vor. In der Kohorte in China wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Weitere spezifische UE

Bei den weiteren spezifischen UE zeigt sich für den Endpunkt Hypertonie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Allerdings zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn.

Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Demgegenüber zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie. Diese Effektmodifikation zeigt sich nur noch in einem weiteren Endpunkt zu UE und in keinem Nutzenendpunkt. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden dargestellt, führen jedoch zu keinen diesbezüglich spezifischen Aussagen in der Gesamtbewertung.

Zusammenfassend lässt sich trotz Unterschieden bei spezifischen UE hinsichtlich der Nebenwirkungen insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) liegen Ergebnisse der Studie CASPIAN zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid vor.

Die Bewertung basiert auf der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden in dieser Studie untersuchten Kohorten (globale und chinesische Kohorte).

Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie führt im Vergleich zu Chemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, deren Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität erhoben anhand der Messinstrumente EORTC-QLQ-LC13 und der visuellen Analogskala des EQ-5D liegen keine relevanten Unterschiede vor. Insbesondere zeigen sich auch keine relevanten Unterschiede hinsichtlich bei krankheitsspezifischen Symptomen. Die Symptomatik beim fortgeschrittenen SCLC ist in der Regel ausgeprägt und für die Patientinnen und Patienten belastend, entsprechend sind Effekte auf die Symptomatik für die Patientinnen und Patienten bedeutsam.

Bei den Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die von den Patientinnen und Patienten berichtet und mittels des EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 erhoben wurden, zeigen sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Nebenwirkungen lässt sich insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen.

In der Gesamtbewertung wird für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium ein geringer Zusatznutzen

gegenüber Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten Phase III-Studie CASPIAN.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Aufgrund des offenen Studiendesign und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft.

Bewertungsrelevante Unsicherheiten ergeben sich ebenfalls daraus, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen in der Studie niedrig ist. Weiterhin liegen zu Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen keine Daten vor. Da beim kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium die Inzidenz von Hirnmetastasen bereits initial besonders hoch und für den Krankheitsverlauf besonders relevant ist, sind diesbezüglich aussagekräftige Daten von besonderer Bedeutung.

Als weitere bewertungsrelevante Unsicherheit ergibt sich die unterschiedliche Zyklenzahl Chemotherapie im Interventions- und Vergleichsarm. Hierbei bleibt unklar, ob die Gabe von mehr als 4 Zyklen Chemotherapie zu einem Überlebensvorteil führt. Insbesondere für Patientinnen und Patienten, die mit 6 Zyklen Chemotherapie behandelt wurden, ist somit bei unklarem Benefit eine höhere Toxizität nicht ausgeschlossen.

Somit weist die vorliegende Datengrundlage bewertungsrelevante Unsicherheiten auf, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung führt. Daher wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Durvalumab: „Imfinzi in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid sowie Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die offene, randomisierte Phase-III-Studie CASPIAN vor, in der Durvalumab mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin gegenüber Etoposid in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin verglichen wird. Die Bewertung basiert auf der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der in der Studie untersuchten globalen und chinesischen Kohorte.

Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie führt im Vergleich zu Chemotherapie zu einer geringen Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen lassen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile für die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie feststellen.

Es bestehen Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns, des niedrigen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen, fehlender Daten zu symptomatischen Hirnmetastasen sowie der unterschiedlichen Zyklenzahl Chemotherapie zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie festgestellt.

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

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier eingereichte Angabe ist mit Unsicherheiten behaftet. Das ist auf methodische Schwächen und Unterschätzungen zurückzuführen. Unsicherheiten zeigen sich insbesondere wegen abweichender Ermittlung von Patientinnen und Patienten mit einer SCLC Diagnose in einem früheren Stadium sowie die Eingrenzung von Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Chemotherapie.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer eine korrigierte Herleitung der Zielpopulation ergänzend vor. Diese angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten von 3207–6133 stellt eine geeignetere Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC dar. Für die Obergrenze der beschriebenen Spanne besteht jedoch eine Unterschätzung, da grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC für eine Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Cisplatin bzw. Carboplatin infrage kommen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imfinzi (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Februar 2021):

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

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

Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen waren von der Studie CASPIAN ausgeschlossen. Für Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen liegen somit keine Daten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2021).

Behandlungsdauer:

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Induktionstherapie mit Cisplatin</i>				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Etoposid	an Tag 1-3 eines 21-Tage-Zyklus	4	3	12
<i>Induktionstherapie mit Carboplatin</i>				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Etoposid	an Tag 1-3 eines 21-Tage-Zyklus	4	3	12
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin + Etoposid				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Etoposid	an Tag 1-3 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Carboplatin + Etoposid				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Etoposid	an Tag 1-3 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Etoposid	an Tag 1-3 eines 21-Tage-Zyklus	4	3	12
<i>Erhaltungstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	13,4	1	13,4

Verbrauch:

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

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
<i>Induktionstherapie mit Cisplatin</i>					
Durvalumab	1.500 mg	1.500 mg	3 x 500 mg	4	12 x 500 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg-	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	4	4 x 100 mg + 4 x 50 mg
	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	4	4 x 100 mg + 4 x 50 mg + 4 x 10 mg
Etoposid	80 mg/m ² = 152 mg - 100 mg/m ² = 190 mg	152 mg - 190 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
<i>Induktionstherapie mit Carboplatin</i>					
Durvalumab	1.500 mg	1.500 mg	3 x 500 mg	4	12 x 500 mg

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Carboplatin	400 mg/m ² = 760 mg	760 mg -	1 x 50 mg + 1 x 150 mg + 1 x 600 mg	4	4 x 50 mg + 4 x 150 mg + 4 x 600 mg
	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 50 mg + 2 x 150 mg + 1 x 600 mg	4	4 x 50 mg + 8 x 150 mg + 4 x 600 mg
Etoposid	80 mg/m ² = 152 mg -	152 mg - 190 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
	100 mg/m ² = 190 mg				
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Durvalumab	1.500 mg	1.500 mg	3 x 500 mg	10	30 x 500 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
<i>Cisplatin + Etoposid³</i>					
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg -	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	52,2	52,2 x 200 mg
<i>Carboplatin + Etoposid⁴</i>					
Carboplatin	400 mg/m ² = 760 mg	760 mg	1 x 50 mg + 1 x 150 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 150 mg + 17,4 x 600 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	52,2	52,2 x 200 mg
<i>Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid⁵</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					

³ Belani CP et al., Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Ann Oncol 2005; 16(7): 1069-1075

⁴ Socinski, M et al., Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Etoposide Plus Carboplatin in Chemotherapy-Naive Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. Journal of clinical oncology:official journal of the American Society of Clinical Oncology. 27. 4787-92. 10.1200/JCO.2009.23.1548.

⁵ Liu SV. et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):619-630.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Atezolizumab	1.200 mg	1.200 mg	1 x 1.200 mg	4	4 x 1.200 mg
Carboplatin	400 mg/m ² = 760 mg	760 mg	1 x 50 mg + 1 x 150 mg + 1 x 600 mg	4	4 x 50 mg + 4 x 150 mg + 4 x 600 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	12	12 x 200 mg
<i>Erhaltungstherapie</i>					
Atezolizumab	1.200 mg	1.200 mg	1 x 1.200 mg	13,4	13,4 x 1.200 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2.470,63 €	1,77 €	137,82 €	2.331,04 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	83,86 €	1,77 €	9,22 €	72,87 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,46 €	1,77 €	4,61 €	41,08 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,62 €	1,77 €	3,35 €	76,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Atezolizumab 1.200 mg	1 IFK	4.128,95 €	1,77 €	232,53 €	3.894,65 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	83,86 €	1,77 €	9,22 €	72,87 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,46 €	1,77 €	4,61 €	41,08 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,62 €	1,77 €	3,35 €	76,50 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstag e/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 250 ml	87,05 €	4,35 €	7,94 €	74,76 €	4	74,76 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml	37,66 €	1,88 €	3,22 €	32,56 €	4	48,72 € - 83,33 €
	6 x 1.000 ml	30,23 €	1,51 €	2,47 €	26,25 €		
	1 x 1.000 ml	9,21 €	0,46 €	0,67 €	8,08 €		
	1 x 500 ml	6,96 €	0,35 €	0,48 €	6,13 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 € 263,11 €
	10 x 500 ml	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG 35a hat in ihrer Sitzung am 15. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 23. September 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Durvalumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. September 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Durvalumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Dezember 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Januar 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Januar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Februar 2021 statt.

Mit Schreiben vom 9. Februar 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. März 2021 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. März 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. April 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. September 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Februar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Februar 2021 16. März 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. April 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin)**

Vom 1. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. April 2021 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. März 2021 (BAnz AT 21.04.2021 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Durvalumab gemäß dem Beschluss vom 4. April 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Durvalumab

Beschluss vom: 1. April 2021
In Kraft getreten am: 1. April 2021
BAnz AT 04.05.2021 B6

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. August 2020):

Imfinzi in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. April 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); zur Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit Etoposid

oder

- Carboplatin in Kombination mit Etoposid

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab gegenüber Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie CASPIAN: Durvalumab + Chemotherapie² vs. Durvalumab + Tremelimumab + Chemotherapie² vs. Chemotherapie² (globale Kohorte und Kohorte in China)

Studiendesign: RCT, offen, Phase III

Relevante Studienarme: Durvalumab + Chemotherapie² vs. Chemotherapie²

Datenschnitte:

- Globale Kohorte: 27. Januar 2020 (finale Analyse des Gesamtüberlebens)
- Kohorte in China: 6. Januar 2020 (Analyse zum Gesamtüberleben)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↔	kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-87) und dem Addendum (A21-19) sofern nicht anders indiziert.

² Chemotherapie: Cisplatin + Etoposid oder Carboplatin + Etoposid

Mortalität

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
Globale Kohorte	268	12,9 [11,3; 14,7] 210 (78,4)	269	10,5 [9,3; 11,2] 231 (85,9)	0,75 [0,63; 0,91] 0,003 AD: +2,4 Monate
Kohorte in China	61	14,4 [12,3; n. b.] 35 (57,4)	62	10,9 [8,9; 14,0] 43 (69,4)	0,65 [0,41; 1,03] 0,066
Gesamt ^{c, d}	328	13,4 [11,9; 14,7] 245 (74,7)	330	10,6 [9,5; 11,2] 273 (82,7)	0,74 [0,63; 0,88] < 0,001 AD: +2,8 Monate

Morbidität

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)³					
Globale Kohorte	268	5,1 [4,7; 6,2] 234 (87,3)	269	5,4 [4,8; 6,2] 236 (87,7)	0,80 [0,67; 0,96] 0,016 AD: -0,3 Monate
Kohorte in China	61	4,9 [4,7; 5,5] 54 (88,5)	62	5,5 [4,9; 6,3] 50 (80,6)	1,00 [0,68; 1,48] 0,998
Gesamt ^{c, d}	328	5,0 [4,7; 5,6] 287 (87,5)	330	5,4 [4,9; 6,1] 285 (86,4)	0,83 [0,70; 0,98] 0,027 AD: -0,4 Monate

³ Daten aus dem Dossier Durvalumab Modul 4A vom 23. September 2020

Morbidität

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)^f							
Fatigue							
Globale Kohorte ^g	233	35,32 (24,59)	-7,47 (1,63)	233	37,14 (27,21)	-5,21 (1,84)	-2,27 [-5,52; 0,98] 0,171
Kohorte in China	58	26,05 (18,45)	-0,36 (2,12)	56	22,03 (17,60)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	290	33,66 (23,76)	-6,78 (1,33)	288	34,25 (26,35)	-5,56 (1,51)	-1,22 [-4,08; 1,64] 0,402
Übelkeit und Erbrechen							
Globale Kohorte ^g	233	5,56 (13,75)	-0,65 (0,92)	233	6,94 (16,79)	1,54 (1,07)	-2,20 [-4,04; -0,35] 0,020
Kohorte in China	58	3,45 (10,71)	n. b.	56	2,87 (8,34)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	290	5,17 (13,25)	0,62 (0,80)	288	6,13 (15,62)	2,40 (0,92)	-1,78 [-3,48; -0,08] 0,040 Hedges' g ⁱ : -0,17 [-0,34; -0,01]
Schmerzen							
Globale Kohorte ^g	233	28,25 (26,73)	-11,75 (1,56)	233	29,52 (29,52)	-12,12 (1,81)	0,37 [-2,92; 3,65] 0,827
Kohorte in China	58	20,11 (22,89)	n. b.	56	21,26 (20,89)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	290	26,73 (26,24)	-10,06 (1,27)	288	27,87 (28,25)	-10,81 (1,47)	0,75 [-2,10; 3,60] 0,606
Dyspnoe							
Globale Kohorte ^g	233	36,31 (28,73)	-12,69 (1,86)	233	38,50 (30,64)	-12,96 (2,16)	0,27 [-3,64; 4,19] 0,891

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Kohorte in China	58	28,16 (24,02)	-9,82 (2,16)	56	25,86 (25,01)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	290	34,87 (28,02)	-12,39 (1,54)	288	36,09 (30,07)	-11,81 (1,78)	-0,58 [-3,98; 2,82] 0,737
Schlaflosigkeit							
Globale Kohorte ^g	233	29,81 (31,68)	-13,51 (1,86)	233	33,88 (35,58)	-12,16 (2,13)	-1,35 [-5,10; 2,40] 0,480
Kohorte in China	58	17,24 (20,94)	n. b.	56	17,24 (19,98)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	290	27,50 (30,31)	-10,96 (1,50)	288	30,68 (33,83)	-9,79 (1,71)	-1,17 [-4,39; 2,05] 0,476
Appetitverlust							
Globale Kohorte ^g	233	24,12 (30,21)	-12,75 (1,66)	233	25,58 (32,49)	-7,42 (1,92)	-5,33 [-8,66; -2,00] 0,002
Kohorte in China	58	14,94 (24,32)	n. b.	56	20,11 (23,31)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	290	22,44 (29,38)	-9,90 (1,36)	288	24,50 (31,03)	-5,74 (1,57)	-4,16 [-7,06; -1,27] 0,005 Hedges' g ⁱ : -0,24 [-0,40; -0,07]
Obstipation							
Globale Kohorte ^g	233	12,20 (23,04)	-2,24 (1,57)	233	18,10 (29,48)	-3,87 (1,87)	1,63 [-1,84; 5,10] 0,356
Kohorte in China	58	10,92 (20,12)	-3,14 (1,99)	56	13,22 (18,67)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	290	11,99 (22,52)	-2,23 (1,28)	288	17,00 (27,67)	-4,06 (1,54)	1,83 [-1,19; 4,84] 0,235
Diarrhoe							

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Globale Kohorte ^g	233	4,88 (14,87)	-2,82 (0,74)	233	5,58 (15,99)	-1,22 (0,90)	-1,60 [-3,13; -0,07] 0,041
China	58	1,15 (6,14)	n. b.	56	2,30 (8,52)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	290	4,18 (13,73)	-2,86 (0,57)	288	4,97 (14,92)	-1,49 (0,72)	-1,37 [-2,69; -0,05] 0,043 Hedges' g ⁱ : -0,17 [-0,33; -0,01]
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)^d							
Alopezie							
Globale Kohorte ^g	232	1,90 (10,28)	15,83 (1,49)	232	2,99 (12,08)	21,68 (1,90)	-5,85 [-10,03; -1,68] 0,006
Kohorte in China	58	6,32 (13,18)	n. b.	56	6,32 (13,18)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	289	2,76 (11,03)	17,03 (1,25)	287	3,64 (12,36)	22,90 (1,60)	-5,88 [-9,48; -2,28] 0,001 Hedges' g ⁱ : -0,27 [-0,43; -0,10]
Bluthusten							
Globale Kohorte ^g	232	6,26 (16,44)	-4,69 (0,52)	232	5,31 (14,28)	-4,68 (0,67)	-0,02 [-1,25; 1,22] 0,981
Kohorte in China	58	9,20 (17,43)	-7,69 (1,05)	56	8,62 (15,99)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	289	6,84 (16,67)	-4,99 (0,43)	287	5,96 (14,68)	-4,64 (0,58)	-0,35 [-1,47; 0,78] 0,544
Dysphagie							
Globale Kohorte ^g	232	9,52 (20,69)	-4,72 (0,99)	232	9,39 (22,13)	-3,82 (1,21)	-0,90 [-3,16; 1,35] 0,431

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Kohorte in China	58	9,20 (17,43)	n. b.	56	7,47 (18,78)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	289	9,49 (20,12)	-4,25 (0,82)	287	9,05 (21,54)	-3,53 (1,01)	-0,73 [-2,70; 1,25] 0,469
Dyspnoe							
Globale Kohorte ^g	232	30,70 (23,49)	-8,66 (1,44)	232	31,75 (23,91)	-7,55 (1,62)	-1,12 [-3,97; 1,73] 0,441
Kohorte in China	58	27,78 (21,15)	-5,22 (1,56)	56	23,56 (20,51)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	289	30,21 (23,07)	-7,63 (1,18)	287	30,13 (23,51)	-6,98 (1,32)	-0,65 [-3,13; 1,82] 0,604
Husten							
Globale Kohorte ^g	232	41,50 (25,90)	-17,20 (1,68)	232	40,54 (26,44)	-16,95 (2,01)	-0,25 [-3,98; 3,48] 0,895
Kohorte in China	58	39,08 (24,29)	-20,15 (2,67)	56	36,21 (26,70)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	289	40,95 (25,58)	-18,08 (1,41)	287	39,74 (26,54)	-17,18 (1,71)	-0,90 [-4,24; 2,44] 0,596
Mundschmerzen							
Globale Kohorte ^g	232	4,76 (14,78)	-0,84 (0,95)	232	-0,37 (1,15)	4,22 (13,34)	-0,47 [-2,53; 1,59] 0,655
Kohorte in China	58	4,02 (10,95)	n. b.	56	3,45 (10,24)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	289	4,64 (14,12)	-0,25 (0,76)	287	4,08 (12,81)	0,04 (0,94)	-0,29 [-2,08; 1,49] 0,749
periphere Neuropathie							
Globale Kohorte ^g	232	9,12 (21,41)	4,09 (1,65)	232	8,57 (19,42)	7,50 (2,03)	-3,41 [-7,38; 0,56] 0,092

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Kohorte in China	58	7,47 (18,78)	-0,14 (1,70)	56	4,02 (12,61)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	289	8,83 (20,94)	2,41 (1,34)	287	7,73 (18,41)	5,11 (1,65)	-2,71 [-6,09; 0,68] 0,117
Schmerzen (Arm/Schulter)							
Globale Kohorte ^g	232	16,87 (24,82)	-4,00 (1,45)	232	13,20 (24,76)	-4,69 (1,75)	0,69 [-2,62; 3,99] 0,683
Kohorte in China	58	18,97 (26,57)	n. b.	56	7,47 (14,02)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	289	17,22 (25,16)	-3,61 (1,20)	287	12,03 (23,19)	-4,43 (1,47)	0,82 [-2,09; 3,73] 0,580
Schmerzen (Brust)							
Globale Kohorte ^g	232	22,72 (25,53)	-8,58 (1,58)	232	21,09 (25,15)	-8,38 (1,82)	-0,2 [-3,50; 3,10] 0,906
Kohorte in China	58	24,71 (30,31)	-6,74 (2,23)	56	20,11 (23,31)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	289	23,18 (26,48)	-8,70 (1,28)	287	20,86 (24,81)	-8,66 (1,48)	-0,04 [-2,91; 2,83] 0,980
Schmerzen (andere)							
Globale Kohorte ^g	232	21,36 (27,53)	-5,52 (1,70)	232	22,99 (30,06)	-4,79 (2,01)	-0,73 [-4,48; 3,03] 0,703
Kohorte in China	58	17,24 (22,72)	-4,34 (1,99)	56	19,54 (25,77)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	289	20,64 (26,71)	-5,57 (1,37)	287	22,30 (29,32)	-5,18 (1,63)	-0,39 [-3,59; 2,81] 0,811
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Globale Kohorte ^g	228	63,7 (19,91)	7,76 (1,28)	228	61,0 (20,43)	6,83 (1,44)	0,93 [-1,63; 3,49] 0,477

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Kohorte in China	58	72,1 (17,93)	2,00 (1,58)	56	68,9 (22,04)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	285	65,2 (19,80)	7,02 (1,06)	283	62,5 (20,97)	6,48 (1,17)	0,54 [-1,68; 2,76] 0,631
Patient's Global Impression of Change (PGIC)							
keine verwertbaren Daten vorhanden							

Gesundheitsbezogene Lebensqualität^j

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)							
globaler Gesundheitszustand							
Globale Kohorte ^g	233	56,06 (22,21)	11,23 (1,45)	233	54,08 (22,41)	9,30 (1,63)	1,93 [-0,92; 4,78] 0,184
Kohorte in China	58	60,78 (20,35)	6,15 (1,62)	56	61,21 (23,55)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	290	56,88 (21,90)	10,42 (1,19)	288	55,52 (22,77)	9,17 (1,33)	1,24 [-1,25; 3,73] 0,327
körperliche Funktion							
Globale Kohorte ^g	233	72,22 (21,25)	7,01 (1,49)	233	70,67 (22,42)	5,95 (1,65)	1,07 [-1,83; 3,97] 0,470
Kohorte in China	58	81,95 (16,89)	-0,65 (1,49)	56	82,18 (16,68)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	290	74,02 (20,82)	5,70 (1,21)	288	72,87 (21,93)	5,40 (1,33)	0,30 [-2,21; 2,81] 0,815
Rollenfunktion							
Globale Kohorte ^g	233	69,99 (29,99)	7,44 (1,88)	233	69,80 (31,13)	3,73 (2,09)	3,71 [0,10; 7,32] 0,044
Kohorte in China	58	79,02 (25,47)	-0,74 (2,31)	56	81,03 (25,26)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	290	71,73 (29,41)	6,88 (1,56)	288	71,96 (30,43)	4,52 (1,72)	2,36 [-0,84; 5,56] 0,148
emotionale Funktion							
Globale Kohorte ^g	233	73,71 (21,39)	10,04 (1,40)	233	71,73 (24,96)	8,79 (1,60)	1,25 [-1,66; 4,16] 0,399
Kohorte in China	58	84,63 (16,94)	1,31 (1,58)	56	85,34 (15,48)	n. b.	n. b.

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Gesamt ^{d,h}	290	75,83 (21,06)	8,23 (1,18)	288	74,28 (24,04)	7,98 (1,33)	0,24 [-2,32; 2,81] 0,852
kognitive Funktion							
Globale Kohorte ^g	233	87,06 (19,48)	2,34 (1,21)	233	86,94 (19,43)	-0,77 (1,39)	3,11 [0,61; 5,61] 0,015
Kohorte in China	58	90,23 (13,62)	-5,47 (1,65)	56	91,09 (13,69)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	290	87,68 (18,56)	0,75 (1,03)	288	87,80 (18,51)	-1,02 (1,16)	1,77 [-0,44; 3,99] 0,117
soziale Funktion							
Globale Kohorte ^g	233	76,90 (27,44)	7,12 (1,70)	233	76,26 (27,49)	5,34 (1,90)	1,78 [-1,60; 5,16] 0,302
Kohorte in China	58	73,85 (24,80)	0,37 (2,67)	56	77,30 (24,92)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d,h}	290	76,35 (26,99)	4,29 (1,42)	288	76,55 (26,98)	3,21 (1,58)	1,08 [-1,92; 4,08] 0,478

Nebenwirkungen

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
Globale Kohorte	265	0,3 [0,2; 0,3] 260 (98,1)	266	0,3 [0,2; 0,3] 258 (97,0)	–
Kohorte in China	61	0,1 [0,1; 0,1] 61 (100,0)	62	0,1 [0,1; 0,1] 61 (98,4)	–
Gesamt ^{c,d}	325	0,3 [0,2; 0,3] 320 (98,5)	327	0,2 [0,2; 0,3] 318 (97,2)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Globale Kohorte	265	n. e. [21,6; n. b.] 85 (32,1)	266	n. e. 97 (36,5)	0,72 [0,53; 0,97] 0,030 AD: n. b.
Kohorte in China	61	n. e. [3,9; n. b.] 26 (42,6)	62	n. e. 22 (35,5)	1,11 [0,63; 1,99] 0,714
Gesamt ^{c,d}	325	n. e. [21,6; n. b.] 110 (33,8)	327	n. e. 119 (36,4)	0,78 [0,60; 1,02] 0,067
Effektmodifikation durch das Merkmal „Hirnmetastasen zu Studienbeginn“					
Vorliegen von Hirnmetastasen zu Studienbeginn					
	37	n. e. [12,4; n. b.] 9 (24,3)	37	3,0 [1,5; n. b.] 19 (51,4)	0,35 [0,14; 0,77] 0,009 AD: n. b.
kein Vorliegen von Hirnmetastasen zu Studienbeginn					
	288	n. e. [21,6; n. b.] 101 (35,1)	299	n. e. 100 (34,5)	0,87 [0,65; 1,15] 0,320
Gesamt	Interaktion:				0,030
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad > 3)^k					
Globale Kohorte	265	0,7 [0,5; 1,0] 171 (64,5)	266	0,7 [0,5; 0,8] 173 (65,0)	0,98 [0,80; 1,21] 0,873
Kohorte in China	61	0,1 [0,1; 0,2]	62	0,1 [0,1; 0,2]	0,99 [0,66; 1,47]

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
		49 (80,3)		49 (79,0)	0,954
Gesamt ^{c,d}	325	0,5 [0,3; 0,7] 219 (67,4)	327	0,5 [0,3; 0,7] 222 (67,9)	0,98 [0,81; 1,18] 0,801
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse^l					
Globale Kohorte	265	n. e. 27 (10,2)	266	n. e. 25 (9,4)	0,90 [0,51; 1,59] 0,718
Kohorte in China	61	n. e. 10 (16,4)	62	n. e. 7 (11,3)	1,27 [0,47; 3,54] 0,639
Gesamt ^{c,d}	325	n. e. 37 (11,4)	327	n. e. 32 (9,8)	0,98 [0,60; 1,60] 0,938
immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
Globale Kohorte	265	21,6 [11,2; n. b.] 95 (35,8)	266	n. e. 60 (22,6)	–
Kohorte in China	61	6,2 [4,9; n. b.] 28 (45,9)	62	n. e. 11 (17,7)	–
Gesamt ^{c,d}	325	14,5 [10,4; n. b.] 123 (37,8)	327	n. e. 71 (21,7)	–
immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Globale Kohorte	265	n. e. 9 (3,4)	266	n. e. 8 (3,0)	0,70 [0,24; 1,99] 0,504
Kohorte in China	61	n. e. 3 (4,9)	62	n. e. 0 (0)	k. A. ^m
Gesamt ^{c,d}					Heterogenität: p = 0,0497
immunvermittelte schwere unerwünschte Ereignisse^k					
Globale Kohorte	265	n. e. 12 (4,5)	266	n. e. 6 (2,3)	1,54 [0,57; 4,56] 0,340
Kohorte in China	61	n. e. 2 (3,3)	62	n. e. 0 (0)	k. A. ^m

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamt ^{c,d}	325	n. e. 14 (4,3)	327	n. e. 6 (1,8)	1,87 [0,72; 5,41] 0,120
Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“					
Männlich					
	240	n. e. 8 (3,3)	232	n. e. 6 (2,6)	1,15 [0,39; 3,52] 0,797
Weiblich					
	85	n. e. 6 (7,1)	95	n. e. 0 (0)	n. b. k. A. ^m
Interaktion:					0,018
PRO-CTCAE					
Globale Kohorte	keine verwertbaren Daten vorhanden				
Kohorte in China	Endpunkt nicht erhoben				
Hypertonie (PT, schwere UEs)					
Globale Kohorte	265	n. e. 8 (3,0)	266	n. e. 1 (0,4)	7,77 [1,42; 144,07] 0,014 AD: n. b.
Kohorte in China	61	n. e. 3 (4,9)	62	n. e. 1 (1,6)	3,13 [0,40; 63,22] 0,287
Gesamt ^{c,d}	325	n. e. 11 (3,4)	327	n. e. 2 (0,6)	5,46 [1,47; 35,28] 0,009 AD: n. b.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere unerwünschte Ereignisse^k)					
Globale Kohorte	265	n. e. 95 (35,8)	-	n. e. [2,5; n. b.] 125 (47,0)	0,71 [0,54; 0,92] 0,010 AD: n. b.
Kohorte in China	61	n. e. [1,4; n. b.] 29 (47,5)	62	2,3 [0,7; n. b.] 34 (54,8)	0,78 [0,47; 1,28] 0,332
Gesamt ^{c,d}	325	n. e.	327	4,0 [2,3; n. b.]	0,72

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
		124 (38,2)		159 (48,6)	[0,57; 0,91] 0,006 AD: n. b.
Effektmodifikation durch das Merkmal „Hirnmetastasen zu Studienbeginn“					
Vorliegen von Hirnmetastasen zu Studienbeginn					
	37	n. e. 10 (27,0)	37	0,7 [0,5; 2,1] 28 (75,7)	0,24 [0,11; 0,49] 0,001 AD: n. b.
Kein Vorliegen von Hirnmetastasen zu Studienbeginn					
	288	n. e. 114 (39,6)	290	n. e. [3,2; n. b.] 131 (45,2)	0,84 [0,65; 1,07] 0,161
Gesamt		Interaktion:			< 0,001

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	

^a Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid
^b Angabe nur bei signifikanten Unterschieden
^c berechnet aus Metaanalyse
^d Insgesamt 2 Patientinnen und Patienten wurden sowohl in die Kohorte in China als auch in die globale Kohorte eingeschlossen. Diese Patientinnen und Patienten wurden für die Metaanalyse der Kohorte in China zugeordnet.
^e Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
^f Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
^g Patientinnen und Patienten aus 1 Studienzentrum in der Ukraine wurden aufgrund fehlerhafter Datenerhebung nicht berücksichtigt. Dabei handelt es sich um 16 (Angabe im Studienbericht) oder 17 (Angabe im SAP) randomisierte Patientinnen und Patienten.
^h für die Metaanalyse zusätzlich adjustiert für Kohorte (Global vs. China)
ⁱ Berechnungen des IQWiG
^j Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
^k operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
^l Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente
^m p-Wert basierend auf Likelihood-Ratio-Test nicht berechenbar

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire–Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire–Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; VAS: visuelle Analogskala

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

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinienbehandlung

ca. 3.210 bis 6.130 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imfinzi

(Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Februar 2021):

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

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

Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen waren von der Studie CASPIAN ausgeschlossen. Für Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen liegen somit keine Daten vor.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); zur Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Induktionstherapie mit Cisplatin</i>	
Durvalumab	27.972,48 €
Cisplatin	455,80 € - 520,64 €
Etoposid	918,00 €
Gesamt	29.346,28 € - 29.411,12 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	123,48 € - 158,09 €
<i>Induktionstherapie mit Carboplatin</i>	
Durvalumab	27.972,48 €
Carboplatin	1.576,72 € - 1.887,20 €
Etoposid	918,00 €
Gesamt	30.467,20 € - 30.777,68 €
<i>Erhaltungstherapie</i>	
Durvalumab	69.931,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin + Etoposid	
Cisplatin	1.982,73 €
Etoposid	3.993,30 €
Gesamt	5.976,03 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € - 421,62 €
Carboplatin + Etoposid	
Carboplatin	6.858,73 €
Etoposid	3.993,30 €
Gesamt	10.852,03 €
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	
<i>Induktionstherapie</i>	
Atezolizumab	15.578,60 €
Carboplatin	1.576,72 €
Etoposid	918,00 €
Gesamt	18.073,32 €
<i>Erhaltungstherapie</i>	
Atezolizumab	52.188,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	14	994 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	12	972 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1.409,40 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	52,2	4.228,20 €
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid					
Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	12	972 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. April 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 1. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Durvalumab
(neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination
mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin)**

Vom 1. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. April 2021 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. März 2021 (BAAnz AT 21.04.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Durvalumab gemäß dem Beschluss vom 4. April 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Durvalumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. August 2020):

Imfinzi in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. April 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); zur Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Cisplatin in Kombination mit Etoposid

oder

– Carboplatin in Kombination mit Etoposid

oder

– Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab gegenüber Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie CASPIAN: Durvalumab + Chemotherapie² vs. Durvalumab + Tremelimumab + Chemotherapie² vs. Chemotherapie² (globale Kohorte und Kohorte in China)

Studiendesign: RCT, offen, Phase III

Relevante Studienarme: Durvalumab + Chemotherapie² vs. Chemotherapie²

Datenschnitte:

– Globale Kohorte: 27. Januar 2020 (finale Analyse des Gesamtüberlebens)

– Kohorte in China: 6. Januar 2020 (Analyse zum Gesamtüberleben)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-87) und dem Addendum (A21-19) sofern nicht anders indiziert.

² Chemotherapie: Cisplatin + Etoposid oder Carboplatin + Etoposid



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	†	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↔	kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied

Erläuterungen:

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

Mortalität

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
Globale Kohorte	268	12,9 [11,3; 14,7] 210 (78,4)	269	10,5 [9,3; 11,2] 231 (85,9)	0,75 [0,63; 0,91] 0,003 AD: +2,4 Monate
Kohorte in China	61	14,4 [12,3; n. b.] 35 (57,4)	62	10,9 [8,9; 14,0] 43 (69,4)	0,65 [0,41; 1,03] 0,066
Gesamt ^{c, d}	328	13,4 [11,9; 14,7] 245 (74,7)	330	10,6 [9,5; 11,2] 273 (82,7)	0,74 [0,63; 0,88] < 0,001 AD: +2,8 Monate

Morbidität

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)³					
Globale Kohorte	268	5,1 [4,7; 6,2] 234 (87,3)	269	5,4 [4,8; 6,2] 236 (87,7)	0,80 [0,67; 0,96] 0,016 AD: -0,3 Monate
Kohorte in China	61	4,9 [4,7; 5,5] 54 (88,5)	62	5,5 [4,9; 6,3] 50 (80,6)	1,00 [0,68; 1,48] 0,998
Gesamt ^{c, d}	328	5,0 [4,7; 5,6] 287 (87,5)	330	5,4 [4,9; 6,1] 285 (86,4)	0,83 [0,70; 0,98] 0,027 AD: -0,4 Monate

³ Daten aus dem Dossier Durvalumab Modul 4A vom 23. September 2020



Morbidität

Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^f							
Fatigue							
Globale Kohorte ^g	233	35,32 (24,59)	-7,47 (1,63)	233	37,14 (27,21)	-5,21 (1,84)	-2,27 [-5,52; 0,98] 0,171
Kohorte in China	58	26,05 (18,45)	-0,36 (2,12)	56	22,03 (17,60)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	290	33,66 (23,76)	-6,78 (1,33)	288	34,25 (26,35)	-5,56 (1,51)	-1,22 [-4,08; 1,64] 0,402
Übelkeit und Erbrechen							
Globale Kohorte ^g	233	5,56 (13,75)	-0,65 (0,92)	233	6,94 (16,79)	1,54 (1,07)	-2,20 [-4,04; -0,35] 0,020
Kohorte in China	58	3,45 (10,71)	n. b.	56	2,87 (8,34)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	290	5,17 (13,25)	0,62 (0,80)	288	6,13 (15,62)	2,40 (0,92)	-1,78 [-3,48; -0,08] 0,040 Hedges' g ⁱ : -0,17 [-0,34; -0,01]
Schmerzen							
Globale Kohorte ^g	233	28,25 (26,73)	-11,75 (1,56)	233	29,52 (29,52)	-12,12 (1,81)	0,37 [-2,92; 3,65] 0,827
Kohorte in China	58	20,11 (22,89)	n. b.	56	21,26 (20,89)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	290	26,73 (26,24)	-10,06 (1,27)	288	27,87 (28,25)	-10,81 (1,47)	0,75 [-2,10; 3,60] 0,606
Dyspnoe							
Globale Kohorte ^g	233	36,31 (28,73)	-12,69 (1,86)	233	38,50 (30,64)	-12,96 (2,16)	0,27 [-3,64; 4,19] 0,891
Kohorte in China	58	28,16 (24,02)	-9,82 (2,16)	56	25,86 (25,01)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	290	34,87 (28,02)	-12,39 (1,54)	288	36,09 (30,07)	-11,81 (1,78)	-0,58 [-3,98; 2,82] 0,737
Schlaflosigkeit							
Globale Kohorte ^g	233	29,81 (31,68)	-13,51 (1,86)	233	33,88 (35,58)	-12,16 (2,13)	-1,35 [-5,10; 2,40] 0,480



Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Kohorte in China	58	17,24 (20,94)	n. b.	56	17,24 (19,98)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	290	27,50 (30,31)	-10,96 (1,50)	288	30,68 (33,83)	-9,79 (1,71)	-1,17 [-4,39; 2,05] 0,476
Appetitverlust							
Globale Kohorte ^g	233	24,12 (30,21)	-12,75 (1,66)	233	25,58 (32,49)	-7,42 (1,92)	-5,33 [-8,66; -2,00] 0,002
Kohorte in China	58	14,94 (24,32)	n. b.	56	20,11 (23,31)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	290	22,44 (29,38)	-9,90 (1,36)	288	24,50 (31,03)	-5,74 (1,57)	-4,16 [-7,06; -1,27] 0,005 Hedges' g ⁱ : -0,24 [-0,40; -0,07]
Obstipation							
Globale Kohorte ^g	233	12,20 (23,04)	-2,24 (1,57)	233	18,10 (29,48)	-3,87 (1,87)	1,63 [-1,84; 5,10] 0,356
Kohorte in China	58	10,92 (20,12)	-3,14 (1,99)	56	13,22 (18,67)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	290	11,99 (22,52)	-2,23 (1,28)	288	17,00 (27,67)	-4,06 (1,54)	1,83 [-1,19; 4,84] 0,235
Diarrhoe							
Globale Kohorte ^g	233	4,88 (14,87)	-2,82 (0,74)	233	5,58 (15,99)	-1,22 (0,90)	-1,60 [-3,13; -0,07] 0,041
China	58	1,15 (6,14)	n. b.	56	2,30 (8,52)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	290	4,18 (13,73)	-2,86 (0,57)	288	4,97 (14,92)	-1,49 (0,72)	-1,37 [-2,69; -0,05] 0,043 Hedges' g ⁱ : -0,17 [-0,33; -0,01]
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)^d							
Alopezie							
Globale Kohorte ^g	232	1,90 (10,28)	15,83 (1,49)	232	2,99 (12,08)	21,68 (1,90)	-5,85 [-10,03; -1,68] 0,006



Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Kohorte in China	58	6,32 (13,18)	n. b.	56	6,32 (13,18)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	289	2,76 (11,03)	17,03 (1,25)	287	3,64 (12,36)	22,90 (1,60)	-5,88 [-9,48; -2,28] 0,001 Hedges' g ⁱ : -0,27 [-0,43; -0,10]
Bluthusten							
Globale Kohorte ^g	232	6,26 (16,44)	-4,69 (0,52)	232	5,31 (14,28)	-4,68 (0,67)	-0,02 [-1,25; 1,22] 0,981
Kohorte in China	58	9,20 (17,43)	-7,69 (1,05)	56	8,62 (15,99)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	289	6,84 (16,67)	-4,99 (0,43)	287	5,96 (14,68)	-4,64 (0,58)	-0,35 [-1,47; 0,78] 0,544
Dysphagie							
Globale Kohorte ^g	232	9,52 (20,69)	-4,72 (0,99)	232	9,39 (22,13)	-3,82 (1,21)	-0,90 [-3,16; 1,35] 0,431
Kohorte in China	58	9,20 (17,43)	n. b.	56	7,47 (18,78)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	289	9,49 (20,12)	-4,25 (0,82)	287	9,05 (21,54)	-3,53 (1,01)	-0,73 [-2,70; 1,25] 0,469
Dyspnoe							
Globale Kohorte ^g	232	30,70 (23,49)	-8,66 (1,44)	232	31,75 (23,91)	-7,55 (1,62)	-1,12 [-3,97; 1,73] 0,441
Kohorte in China	58	27,78 (21,15)	-5,22 (1,56)	56	23,56 (20,51)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	289	30,21 (23,07)	-7,63 (1,18)	287	30,13 (23,51)	-6,98 (1,32)	-0,65 [-3,13; 1,82] 0,604
Husten							
Globale Kohorte ^g	232	41,50 (25,90)	-17,20 (1,68)	232	40,54 (26,44)	-16,95 (2,01)	-0,25 [-3,98; 3,48] 0,895
Kohorte in China	58	39,08 (24,29)	-20,15 (2,67)	56	36,21 (26,70)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	289	40,95 (25,58)	-18,08 (1,41)	287	39,74 (26,54)	-17,18 (1,71)	-0,90 [-4,24; 2,44] 0,596



Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Mundschmerzen							
Globale Kohorte ^g	232	4,76 (14,78)	-0,84 (0,95)	232	-0,37 (1,15)	4,22 (13,34)	-0,47 [-2,53; 1,59] 0,655
Kohorte in China	58	4,02 (10,95)	n. b.	56	3,45 (10,24)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	289	4,64 (14,12)	-0,25 (0,76)	287	4,08 (12,81)	0,04 (0,94)	-0,29 [-2,08; 1,49] 0,749
periphere Neuropathie							
Globale Kohorte ^g	232	9,12 (21,41)	4,09 (1,65)	232	8,57 (19,42)	7,50 (2,03)	-3,41 [-7,38; 0,56] 0,092
Kohorte in China	58	7,47 (18,78)	-0,14 (1,70)	56	4,02 (12,61)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	289	8,83 (20,94)	2,41 (1,34)	287	7,73 (18,41)	5,11 (1,65)	-2,71 [-6,09; 0,68] 0,117
Schmerzen (Arm/Schulter)							
Globale Kohorte ^g	232	16,87 (24,82)	-4,00 (1,45)	232	13,20 (24,76)	-4,69 (1,75)	0,69 [-2,62; 3,99] 0,683
Kohorte in China	58	18,97 (26,57)	n. b.	56	7,47 (14,02)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	289	17,22 (25,16)	-3,61 (1,20)	287	12,03 (23,19)	-4,43 (1,47)	0,82 [-2,09; 3,73] 0,580
Schmerzen (Brust)							
Globale Kohorte ^g	232	22,72 (25,53)	-8,58 (1,58)	232	21,09 (25,15)	-8,38 (1,82)	-0,2 [-3,50; 3,10] 0,906
Kohorte in China	58	24,71 (30,31)	-6,74 (2,23)	56	20,11 (23,31)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	289	23,18 (26,48)	-8,70 (1,28)	287	20,86 (24,81)	-8,66 (1,48)	-0,04 [-2,91; 2,83] 0,980
Schmerzen (andere)							
Globale Kohorte ^g	232	21,36 (27,53)	-5,52 (1,70)	232	22,99 (30,06)	-4,79 (2,01)	-0,73 [-4,48; 3,03] 0,703
Kohorte in China	58	17,24 (22,72)	-4,34 (1,99)	56	19,54 (25,77)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	289	20,64 (26,71)	-5,57 (1,37)	287	22,30 (29,32)	-5,18 (1,63)	-0,39 [-3,59; 2,81] 0,811



Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Globale Kohorte ^g							
	228	63,7 (19,91)	7,76 (1,28)	228	61,0 (20,43)	6,83 (1,44)	0,93 [-1,63; 3,49] 0,477
Kohorte in China							
	58	72,1 (17,93)	2,00 (1,58)	56	68,9 (22,04)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}							
	285	65,2 (19,80)	7,02 (1,06)	283	62,5 (20,97)	6,48 (1,17)	0,54 [-1,68; 2,76] 0,631
Patient's Global Impression of Change (PGIC)							
keine verwertbaren Daten vorhanden							
Gesundheitsbezogene Lebensqualitätⁱ							
Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)							
globaler Gesundheitszustand							
Globale Kohorte ^g							
	233	56,06 (22,21)	11,23 (1,45)	233	54,08 (22,41)	9,30 (1,63)	1,93 [-0,92; 4,78] 0,184
Kohorte in China							
	58	60,78 (20,35)	6,15 (1,62)	56	61,21 (23,55)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}							
	290	56,88 (21,90)	10,42 (1,19)	288	55,52 (22,77)	9,17 (1,33)	1,24 [-1,25; 3,73] 0,327
körperliche Funktion							
Globale Kohorte ^g							
	233	72,22 (21,25)	7,01 (1,49)	233	70,67 (22,42)	5,95 (1,65)	1,07 [-1,83; 3,97] 0,470
Kohorte in China							
	58	81,95 (16,89)	-0,65 (1,49)	56	82,18 (16,68)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}							
	290	74,02 (20,82)	5,70 (1,21)	288	72,87 (21,93)	5,40 (1,33)	0,30 [-2,21; 2,81] 0,815
Rollenfunktion							
Globale Kohorte ^g							
	233	69,99 (29,99)	7,44 (1,88)	233	69,80 (31,13)	3,73 (2,09)	3,71 [0,10; 7,32] 0,044
Kohorte in China							
	58	79,02 (25,47)	-0,74 (2,31)	56	81,03 (25,26)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}							
	290	71,73 (29,41)	6,88 (1,56)	288	71,96 (30,43)	4,52 (1,72)	2,36 [-0,84; 5,56] 0,148



Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
emotionale Funktion							
Globale Kohorte ^g	233	73,71 (21,39)	10,04 (1,40)	233	71,73 (24,96)	8,79 (1,60)	1,25 [-1,66; 4,16] 0,399
Kohorte in China	58	84,63 (16,94)	1,31 (1,58)	56	85,34 (15,48)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	290	75,83 (21,06)	8,23 (1,18)	288	74,28 (24,04)	7,98 (1,33)	0,24 [-2,32; 2,81] 0,852
kognitive Funktion							
Globale Kohorte ^g	233	87,06 (19,48)	2,34 (1,21)	233	86,94 (19,43)	-0,77 (1,39)	3,11 [0,61; 5,61] 0,015
Kohorte in China	58	90,23 (13,62)	-5,47 (1,65)	56	91,09 (13,69)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	290	87,68 (18,56)	0,75 (1,03)	288	87,80 (18,51)	-1,02 (1,16)	1,77 [-0,44; 3,99] 0,117
soziale Funktion							
Globale Kohorte ^g	233	76,90 (27,44)	7,12 (1,70)	233	76,26 (27,49)	5,34 (1,90)	1,78 [-1,60; 5,16] 0,302
Kohorte in China	58	73,85 (24,80)	0,37 (2,67)	56	77,30 (24,92)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{d, h}	290	76,35 (26,99)	4,29 (1,42)	288	76,55 (26,98)	3,21 (1,58)	1,08 [-1,92; 4,08] 0,478
Nebenwirkungen							
Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)							
Globale Kohorte	265	0,3 [0,2; 0,3] 260 (98,1)		266	0,3 [0,2; 0,3] 258 (97,0)		-
Kohorte in China	61	0,1 [0,1; 0,1] 61 (100,0)		62	0,1 [0,1; 0,1] 61 (98,4)		-
Gesamt ^{c, d}	325	0,3 [0,2; 0,3] 320 (98,5)		327	0,2 [0,2; 0,3] 318 (97,2)		-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)							
Globale Kohorte	265	n. e. [21,6; n. b.] 85 (32,1)		266	n. e. 97 (36,5)		0,72 [0,53; 0,97] 0,030 AD: n. b.



Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Kohorte in China	61	n. e. [3,9; n. b.] 26 (42,6)	62	n. e. 22 (35,5)	1,11 [0,63; 1,99] 0,714
Gesamt ^{c, d}	325	n. e. [21,6; n. b.] 110 (33,8)	327	n. e. 119 (36,4)	0,78 [0,60; 1,02] 0,067
Effektmodifikation durch das Merkmal „Hirnetastasen zu Studienbeginn“					
Vorliegen von Hirnetastasen zu Studienbeginn					
	37	n. e. [12,4; n. b.] 9 (24,3)	37	3,0 [1,5; n. b.] 19 (51,4)	0,35 [0,14; 0,77] 0,009 AD: n. b.
kein Vorliegen von Hirnetastasen zu Studienbeginn					
	288	n. e. [21,6; n. b.] 101 (35,1)	299	n. e. 100 (34,5)	0,87 [0,65; 1,15] 0,320
Gesamt	Interaktion:				0,030
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad > 3) ^k					
Globale Kohorte	265	0,7 [0,5; 1,0] 171 (64,5)	266	0,7 [0,5; 0,8] 173 (65,0)	0,98 [0,80; 1,21] 0,873
Kohorte in China	61	0,1 [0,1; 0,2] 49 (80,3)	62	0,1 [0,1; 0,2] 49 (79,0)	0,99 [0,66; 1,47] 0,954
Gesamt ^{c, d}	325	0,5 [0,3; 0,7] 219 (67,4)	327	0,5 [0,3; 0,7] 222 (67,9)	0,98 [0,81; 1,18] 0,801
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^l					
Globale Kohorte	265	n. e. 27 (10,2)	266	n. e. 25 (9,4)	0,90 [0,51; 1,59] 0,718
Kohorte in China	61	n. e. 10 (16,4)	62	n. e. 7 (11,3)	1,27 [0,47; 3,54] 0,639
Gesamt ^{c, d}	325	n. e. 37 (11,4)	327	n. e. 32 (9,8)	0,98 [0,60; 1,60] 0,938
immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
Globale Kohorte	265	21,6 [11,2; n. b.] 95 (35,8)	266	n. e. 60 (22,6)	-
Kohorte in China	61	6,2 [4,9; n. b.] 28 (45,9)	62	n. e. 11 (17,7)	-
Gesamt ^{c, d}	325	14,5 [10,4; n. b.] 123 (37,8)	327	n. e. 71 (21,7)	-



Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Globale Kohorte	265	n. e. 9 (3,4)	266	n. e. 8 (3,0)	0,70 [0,24; 1,99] 0,504
Kohorte in China	61	n. e. 3 (4,9)	62	n. e. 0 (0)	k. A. ^m
Gesamt ^{c, d}					Heterogenität: p = 0,0497
immunvermittelte schwere unerwünschte Ereignisse^k					
Globale Kohorte	265	n. e. 12 (4,5)	266	n. e. 6 (2,3)	1,54 [0,57; 4,56] 0,340
Kohorte in China	61	n. e. 2 (3,3)	62	n. e. 0 (0)	k. A. ^m
Gesamt ^{c, d}	325	n. e. 14 (4,3)	327	n. e. 6 (1,8)	1,87 [0,72; 5,41] 0,120
Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“					
Männlich					
	240	n. e. 8 (3,3)	232	n. e. 6 (2,6)	1,15 [0,39; 3,52] 0,797
Weiblich					
	85	n. e. 6 (7,1)	95	n. e. 0 (0)	n. b. k. A. ^m
Interaktion:					0,018
PRO-CTCAE					
Globale Kohorte	keine verwertbaren Daten vorhanden				
Kohorte in China	Endpunkt nicht erhoben				
Hypertonie (PT, schwere UEs)					
Globale Kohorte	265	n. e. 8 (3,0)	266	n. e. 1 (0,4)	7,77 [1,42; 144,07] 0,014 AD: n. b.
Kohorte in China	61	n. e. 3 (4,9)	62	n. e. 1 (1,6)	3,13 [0,40; 63,22] 0,287
Gesamt ^{c, d}	325	n. e. 11 (3,4)	327	n. e. 2 (0,6)	5,46 [1,47; 35,28] 0,009 AD: n. b.



Endpunkt	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere unerwünschte Ereignisse ^h)					
Globale Kohorte	265	n. e. 95 (35,8)	266	n. e. [2,5; n. b.] 125 (47,0)	0,71 [0,54; 0,92] 0,010 AD: n. b.
Kohorte in China	61	n. e. [1,4; n. b.] 29 (47,5)	62	2,3 [0,7; n. b.] 34 (54,8)	0,78 [0,47; 1,28] 0,332
Gesamt ^{c, d}	325	n. e. 124 (38,2)	327	4,0 [2,3; n. b.] 159 (48,6)	0,72 [0,57; 0,91] 0,006 AD: n. b.
Effektmodifikation durch das Merkmal „Hirnetastasen zu Studienbeginn“					
Vorliegen von Hirnetastasen zu Studienbeginn					
	37	n. e. 10 (27,0)	37	0,7 [0,5; 2,1] 28 (75,7)	0,24 [0,11; 0,49] 0,001 AD: n. b.
Kein Vorliegen von Hirnetastasen zu Studienbeginn					
	288	n. e. 114 (39,6)	290	n. e. [3,2; n. b.] 131 (45,2)	0,84 [0,65; 1,07] 0,161
Gesamt					Interaktion: < 0,001

- a) Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid
- b) Angabe nur bei signifikanten Unterschieden
- c) berechnet aus Metaanalyse
- d) Insgesamt 2 Patientinnen und Patienten wurden sowohl in die Kohorte in China als auch in die globale Kohorte eingeschlossen. Diese Patientinnen und Patienten wurden für die Metaanalyse der Kohorte in China zugeordnet.
- e) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (gegebenenfalls bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- f) Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- g) Patientinnen und Patienten aus 1 Studienzentrum in der Ukraine wurden aufgrund fehlerhafter Datenerhebung nicht berücksichtigt. Dabei handelt es sich um 16 (Angabe im Studienbericht) oder 17 (Angabe im SAP) randomisierte Patientinnen und Patienten.
- h) für die Metaanalyse zusätzlich adjustiert für Kohorte (Global vs. China)
- i) Berechnungen des IQWiG
- j) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- k) operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
- l) Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente
- m) p-Wert basierend auf Likelihood-Ratio-Test nicht berechenbar

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; VAS: visuelle Analogskala



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

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinienbehandlung

ca. 3 210 bis 6 130 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imfinzi (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Februar 2021):

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

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

Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen waren von der Studie CASPIAN ausgeschlossen. Für Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen liegen somit keine Daten vor.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); zur Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Induktionstherapie mit Cisplatin</i>	
Durvalumab	27 972,48 €
Cisplatin	455,80 € – 520,64 €
Etoposid	918,00 €
Gesamt	29 346,28 € – 29 411,12 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	123,48 € – 158,09 €
<i>Induktionstherapie mit Carboplatin</i>	
Durvalumab	27 972,48 €
Carboplatin	1 576,72 € – 1 887,20 €
Etoposid	918,00 €
Gesamt	30 467,20 € – 30 777,68 €
<i>Erhaltungstherapie</i>	
Durvalumab	69 931,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin + Etoposid	
Cisplatin	1 982,73 €
Etoposid	3 993,30 €
Gesamt	5 976,03 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	328,58 € – 421,62 €
Carboplatin + Etoposid	
Carboplatin	6 858,73 €
Etoposid	3 993,30 €
Gesamt	10 852,03 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	
<i>Induktionstherapie</i>	
Atezolizumab	15 578,60 €
Carboplatin	1 576,72 €
Etoposid	918,00 €
Gesamt	18 073,32 €
<i>Erhaltungstherapie</i>	
Atezolizumab	52 188,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. März 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
--------------------------	------------------	-----------------	----------------	-----------------------	-----------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	14	994 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	12	972 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	52,2	4 228,20 €

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid

Atezolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4	324 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	12	972 €



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. April 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 1. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. September 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Durvalumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Januar 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 11. März 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erst



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Durvalumab
- **Handelsname:** Imfinzi
- **Therapeutisches Gebiet:** Kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.01.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.01.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-10-01-D-589)

Modul 1

(PDF 728.48 kB)

Modul 2

(PDF 937.90 kB)

Modul 3

(PDF 1.72 MB)

Modul 4

(PDF 9.38 MB)

Modul 4 – Anhang 4-G

(PDF 98.91 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/596/>

04.01.2021 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Durvalumab (Imfinzi)

Imfinzi in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (*extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (*extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*); Erstlinienbehandlung.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin:

- Cisplatin in Kombination mit Etoposid
oder
- Carboplatin in Kombination mit Etoposid

Stand der Information: September 2020

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.01.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1.25 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.01.2021
 - Mündliche Anhörung: 08.02.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.02.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(Word 155,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.01.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Durvalumab - 2020-10-01-D-589*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 08.02.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.02.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.02.2021 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	25.01.2021
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	22.01.2021
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	25.01.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	25.01.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.01.2021
DGHO, DGP, AIO	25.01.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	25.01.2021

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Büchner, Fr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Ebsen, Hr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Schmid-Bindert, Hr. PD Dr.	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Buschmann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Lux, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Stürmlinger, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin						
Reinmuth; Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Mark, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wittig, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, AIO						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Eberhardt, Hr. PD Dr. (AIO)	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Huber, Hr. Prof. Dr. (AIO)	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Pieper, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Friedrich, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	25.01.2021
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V zu der am 04.01.2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Durvalumab (Imfinzi®) Stellung.</p> <p>Durvalumab (Imfinzi®) ist in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (EP) zur Erstlinienbehandlung bei PatientInnen mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) zugelassen. Aufgrund der bisher ungünstigen Prognose dieser PatientInnen - auch nach einem initialen Ansprechen auf die Therapie (1) - besteht ein großer Bedarf an wirksamen und verträglichen Behandlungsoptionen, die sich patientenindividuell mit den etablierten Platin-Chemotherapien kombinieren lassen.</p> <p>Grundlage für die Nutzenbewertung stellt die randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie CASPIAN dar. Basierend auf der im Dossier sowie in dieser Stellungnahme dargelegten Datenlage liegt aus Sicht von AstraZeneca ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit EP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) EP für die Gesamtpopulation vor.</p> <p>Im Vergleich zu EP verringert Durvalumab+EP das Risiko zu versterben statistisch signifikant und klinisch relevant um 26% (Hazard Ratio, HR [95%-Konfidenzintervall, KI]: 0,74 [0,625;0,884]; p=0,0008). In Verbindung mit einer höheren objektiven Ansprechrate wird die Zeit bis zur ersten bzw. zweiten Krankheitsprogression sowie die Zeit bis zur Folgetherapie zudem statistisch signifikant verlängert.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Sicherheitsergebnisse zeigen sowohl Vor- als auch Nachteile von Durvalumab+EP gegenüber der zVT. Die Nebenwirkungen sind überwiegend gut behandelbar und führen zu keiner relevanten Veränderung des patientenberichteten Gesundheitszustandes oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Vielmehr zeigt sich für Durvalumab+EP im Vergleich zu EP ein um 29% verringertes Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung der emotionalen Funktion.</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung ebenfalls einen Zusatznutzen festgestellt, diesen jedoch geschlechtsspezifisch aufgeteilt. Die Aussagesicherheit wurde vom IQWiG auf einen Anhaltspunkt reduziert.</p> <p>AstraZeneca stimmt grundsätzlich zum Vorliegen eines Zusatznutzens für Durvalumab+EP mit dem IQWiG überein, vertritt jedoch in für die Nutzenbewertung besonders relevanten Aspekten eine andere Position:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Patientenpopulation sowie der Einsatz von Begleit- und Folgetherapien der CASPIAN-Studie können vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, sodass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet wird.• Die Effektmodifikation nach Geschlecht für schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (imUE) ist nicht fazitrelevant und der Zusatznutzen wird weiterhin geschlechtsunabhängig für die Gesamtpopulation abgeleitet. <p>Zusätzlich wird auf die folgenden Aspekte eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Patient's Global Impression of Change (PGIC)• Langzeitsicherheitsprofil von Durvalumab• Heterogenitätstest und Subgruppenanalysen für Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Auswertungen	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Größe der Zielpopulation• Jahrestherapiekosten von Durvalumab+EP und EP• Berechnung der Hedges' g	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 39, Z. 27ff.	<p>Kommentare zur CASPIAN-Studie</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Allerdings ergeben sich in der Studie CASPIAN Unsicherheiten. So ist unklar, ob die Patientinnen und Patienten die im Vergleichsarm 6 Zyklen Chemotherapie erhielten, adäquat behandelt wurden (siehe Abschnitt 2.3.2). Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus den Einschränkungen bei der konsolidierenden und palliativen Bestrahlung des Thorax und der PCI (siehe Abschnitt 2.3.2). Diese Unsicherheiten führen insgesamt zu einer reduzierten Aussage-sicherheit.“</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>AstraZeneca stimmt mit dem IQWiG überein, dass die Studie vollumfänglich geeignet ist, einen Zusatznutzen abzuleiten und nimmt im Folgenden zu den aus Sicht des IQWiG limitierenden Studienaspekten Stellung.</p> <p>CASPIAN ist eine randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie, die gemäß ICH Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt wurde und der höchstmöglichen Evidenzstufe entspricht. Die untersuchte Studienpopulation, die Umsetzung der Interventionen und Begleitmedikation sowie die Erhebung der Endpunkte entsprechen dem deutschen Versorgungskontext. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Patientenpopulation</u></p> <p>Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten über insgesamt 4 Zyklen Chemotherapie. Im Zyklus 5 und 6 konnten im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes bis zu 2 weitere Zyklen Chemotherapie verabreicht werden. Entsprechend den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren spiegelt dieses Vorgehen den deutschen Versorgungskontext wider. Es ist jedoch unklar, ob die Gabe von mehr als 4 Zyklen Chemotherapie zu einem Überlebensvorteil führt. Insbesondere für Patientinnen und Patienten, die mit 6 Zyklen Chemotherapie behandelt wurden, ist somit bei unklarem Benefit eine höhere Toxizität nicht ausgeschlossen.</p> <p>Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten bis zur Progression Therapien im Rahmen der erlaubten Begleitbehandlung. Im Vergleichsarm nicht jedoch im Interventionsarm gehörte dazu eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels (PCI) nach Maßgabe der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes. In der globalen Kohorte erhielten 8,2% der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine PCI, was entsprechend den Ausführungen</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie der oben erwähnten standardisierten Durchführung, liegt eine hohe Studienqualität vor.</p> <p><i>Eingesetzte Chemotherapiezyklen entsprechen der Realversorgung:</i></p> <p>Die S3-Leitlinie empfiehlt für die Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms eine Chemotherapie mit der Behandlungsdauer von 4-6 Zyklen. Sie weist zudem darauf hin, dass PatientInnen mit metastasierender Erkrankung, wie im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der Regel 6 Zyklen Therapie erhalten sollten, sofern die Patientin oder der Patient davon profitiert (2). Auch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) spricht sich für eine Therapiedauer von 4-6 Zyklen aus (3). Weitere internationale Leitlinien bestätigen ebenfalls die Fortführung über 4 Zyklen hinaus, sofern die Patientin oder der Patient davon profitiert (4, 5).</p> <p>In CASPIAN lag die Entscheidung zur Fortführung der Chemotherapie über den vierten Zyklus hinaus beim Prüfarzt und wurde leitliniengerecht individuell für die jeweiligen PatientInnen in Abhängigkeit ihres Ansprechens und der Verträglichkeit getroffen.</p> <p>Ein Vergleich mit Daten der Thoraxklinik Heidelberg, einem der größten Lungenfachzentren Deutschlands, zeigt, dass die Verteilung der in der CASPIAN-Studie erhaltenen Chemotherapie-Zyklen mit der Realversorgung übereinstimmt. So bekamen von 496</p>	<p>der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren die Versorgungsrealität adäquat abbildet. Die prophylaktische Schädelbestrahlung wird für Patientinnen und Patienten empfohlen, die auf die Erstlinienchemotherapie angesprochen haben. Nach den Ausführungen der Experten im Stellungnahmeverfahren wird diese Empfehlung aufgrund neuerer Studiendaten jedoch in den Fachkreisen derzeit kritisch diskutiert.</p> <p>Als nachfolgende antineoplastische Therapie nach Absetzen der Studienmedikation konnten die Patientinnen und Patienten eine konsolidierende thorakale Strahlentherapie erhalten. Eine konsolidierende Thoraxbestrahlung war in beiden Studienarmen untersagt. Im Stellungnahmeverfahren wiesen die klinischen Experten auf die fehlende abschließende Bewertung der vorliegenden Evidenz hinsichtlich der klinischen Bedeutung einer konsolidierenden thorakalen Bestrahlung hin. Eine palliative Strahlenbehandlung außerhalb des Thorax von Nichtzielläsionen war in beiden Studienarmen als weitere Begleitbehandlung erlaubt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ES-SCLC PatientInnen aus Heidelberg, die eine Etoposid-Platin-Therapie als Erstlinienbehandlung erhalten haben, 47% 4 oder weniger Zyklen (CASPIAN: 37%) und 53% mehr als 4 Zyklen (CASPIAN: 63%). Von den PatientInnen, die mehr als 4 Zyklen erhielten, bekamen sowohl in der CASPIAN-Studie als auch in der Thoraxklinik Heidelberg mit 89% die große Mehrheit 6 Zyklen (6, 7). Der Anteil, der vom Prüfarzt getroffenen Entscheidungen für eine Therapie über den 4. Zyklus hinaus, entspricht somit dem Therapiealltag in Deutschland. Die Tatsache des leitliniengerechten Einsatzes der Chemotherapiezyklen sowie die Parallelen zum Behandlungsalltag verweisen auf die Übertragbarkeit der CASPIAN-Daten auf die Realversorgung in Deutschland</p> <p><i>Eine Einschränkung bei den nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen in Bezug auf die thorakale Bestrahlung liegt nicht vor:</i></p> <p>Die S3-Leitlinie unterscheidet bei ES-SCLC-PatientInnen zwischen konsolidierender Primärtumorbestrahlung und symptomorientierter palliativer Bestrahlung bei PatientInnen mit Fernmetastasierung (2). Während die S3-Leitlinie bei PatientInnen mit sehr guter Teil- oder Vollremission der Fernmetastasen bei konsolidierender Primärtumorbestrahlung eine moderate Empfehlung aufführt (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B) (2, 8), profitieren laut DGHO-Leitlinie von der Thoraxbestrahlung insbesondere Frauen und vor allem PatientInnen mit thorakalem Resttumor sowie PatientInnen im</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alter von unter 70 Jahren (3, 9). Die DGHO-Leitlinie empfiehlt deshalb die Indikation zur Primärtumorbestrahlung individuell zu stellen (3). Somit besteht auf Grundlage der unterschiedlichen Leitlinien noch kein Konsens und die Datenlage zur konsolidierenden Primärtumorbestrahlung scheint zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar. Die Notwendigkeit, die tatsächliche Relevanz im Versorgungskontext genauer zu untersuchen, lässt sich daraus ableiten, dass es aktuell in einer laufenden Studie untersucht wird (10).</p> <p>Die symptomorientierte palliative Bestrahlung, deren Einsatz laut S3-Leitlinie unter bestimmten Bedingungen geprüft werden kann, wird nicht zum Zweck der Überlebenszeitverlängerung sondern ausschließlich mit dem Ziel der Schmerzlinderung und der Verhinderung von Komplikationen verwendet (2). Gemäß Protokoll der CASPIAN war die lokale Behandlung isolierter Läsionen, die keine Zielläsionen waren, aus palliativen Gründen erlaubt. Dies schloss z. B. lokale Operationen oder Radiotherapie mit ein, so dass eine optimale Behandlung der Symptome im Sinne von Best Supportive Care gewährleistet wurde.</p> <p><i>Die prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) wurde entsprechend der Realversorgung durchgeführt:</i></p> <p>Die Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie zur Durchführung einer PCI bei allen PatientInnen mit Remission nach Abschluss einer Chemotherapie beruht vorrangig auf den Ergebnissen einer Studie</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus dem Jahre 2007 mit gezeigtem Überlebensvorteil von PatientInnen mit PCI im Vergleich zu PatientInnen ohne PCI (2, 11). Das Ergebnis einer aktuelleren japanischen Studie widerlegt jedoch diese Aussage (12). So empfiehlt die DGHO-Leitlinie aufgrund der vorliegenden widersprüchlichen Studienergebnisse die PCI nur bei PatientInnen einzusetzen, bei denen keine regelmäßigen Kontrollen auf Hirnmetastasen durchgeführt werden können (3). Auch in anderen aktuellen Publikationen wird sich derzeit kritisch mit den Vor- und Nachteilen einer PCI auseinandergesetzt (13, 14).</p> <p>Die von der S3-Leitlinie dargelegte Empfehlung zur PCI berücksichtigt diese neuen Erkenntnisse nicht (2, 15). Daten der Thoraxklinik Heidelberg zeigen, dass nur 16% der 755 mit ES-SCLC diagnostizierten PatientInnen (Zeitraum 2010-2017) eine PCI bekommen haben. Dieser Anteil hat sich in den Jahren 2015 bis 2017 sogar bis auf 10,4% reduziert, bezogen auf die Patienten, die in diesem Zeitraum eine Erstdiagnose mit ES-SCLC aufwiesen (7). In der Studie IMpower133, die das IQWiG in diesem Zusammenhang erwähnt und in der die Entscheidung zur PCI im Ermessen des Prüfarztes lag, erhielten 10,9% der PatientInnen eine PCI (16). In der Studie CASPIAN, in der eine Behandlung mit PCI ebenfalls nach Ermessen des Prüfarztes im Vergleichsarm erlaubt war, erhielten 8% der PatientInnen eine PCI. Der Einsatz der PCI in der CASPIAN-Studie ist somit vergleichbar zu aktuellen Quellen und zeigt, dass diese adäquat eingesetzt wurde, sofern der Prüfarzt sie für angemessen und notwendig hielt.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt führen die vom IQWiG angemerkten Aspekte aus Sicht von AstraZeneca nicht zu einer Herabsetzung der Aussagesicherheit. Die Studie wurde gemäß der im aktuellen Versorgungskontext verwendeten Therapieregime bzw. Begleittherapien geplant und durchgeführt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Basierend auf den Daten der CASPIAN-Studie wird bei PatientInnen mit ES-SCLC ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet.</p>	
S. 8, Z. 10ff.	<p>Effektmodifikation nach Geschlecht für die schweren imUE</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab+Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Für Frauen liegt für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) keine Effektschätzung und kein p-Wert vor, eine Bewertung der Ergebnisse ist somit nicht möglich.“</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für Frauen liegt keine Effektschätzung vor. Diese Effektmodifikation zeigt sich in keinem weiteren Endpunkt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass geschlechtsunabhängige Faktoren den beobachteten Effektmodifikationen zugrunde liegen. Im Stellungnahmeverfahren wurde das Fehlen eines</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu geschlechtsspezifischen Unterschieden der Sicherheit von Checkpoint-Inhibitoren beim ES-SCLC liegt keine medizinisch-wissenschaftliche Evidenz vor. So sieht auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Zulassungsverfahren keine Hinweise auf ein unterschiedliches Sicherheitsprofil hinsichtlich der Subgruppe Geschlecht: „The safety profile of durvalumab did not vary significantly across subgroups of gender, race, geographic region, smoking status and ECOG“ (17).</p> <p>Grundsätzlich gab es weder bei schwerwiegenden noch bei nicht-schwerwiegenden imUE einen Beleg für Interaktion bei der Subgruppe Geschlecht.</p> <p>Betrachtet man für eine klinische Einordnung dennoch die Einzelergebnisse innerhalb der Subkategorie der imUE, zeigt sich, dass imUE mit CTCAE-Grad ≥ 3 lediglich bei sechs Patientinnen (7,1%) und acht Patienten (3,3%) im Durvalumab+EP-Arm auftraten. Die bei Frauen vorliegenden Ereignisse waren Diarrhö (drei Patientinnen) sowie Überempfindlichkeitsreaktion, Pneumonitis und Diabetes mellitus Typ 1 (jeweils eine Patientin). In fünf Fällen führte das jeweilige Ereignis nicht zum Abbruch der Therapie, lediglich eine Patientin brach die Therapie aufgrund von Diarrhö ab. Vier der sechs Ereignisse waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht mehr vorhanden und somit nicht andauernd (6). Bei Männern zeigte sich zudem eine ähnliche Verteilung der Ereignisse Pneumonitis und Diabetes mellitus Typ 1. Das Ereignis</p>	<p>geschlechtsspezifischen Effekts bei der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren im vorliegenden AWG betont.</p> <p>Insgesamt bestehen Unsicherheiten bezüglich der klinischen Relevanz dieser geschlechterspezifischen Effektmodifikation, so dass diese in der vorliegenden Bewertung nicht weiter berücksichtigt wird.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hypersensitivität und Diarrhö trat bei jeweils einem Patienten auf. Sowohl die Art der Ereignisse als auch deren Häufigkeit waren zwischen Männern und Frauen annähernd gleich (6).</p> <p>Aufgrund der fehlenden medizinisch-wissenschaftlichen Evidenz zu geschlechtsspezifischen Unterschieden im Sicherheitsprofil, der EMA-Bewertung sowie der geringen Anzahl und der Natur der Einzelereignisse ist nach Auffassung von AstraZeneca die Effektmodifikation durch das Geschlecht für den Endpunkt schwere imUE (CTCAE-Grad ≥ 3) als nicht fazitrelevant einzustufen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der beträchtliche Zusatznutzen ergibt sich für die Gesamtheit der PatientInnen im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	
<p>S. 17, Z. 15f.</p> <p>S. 37, Z. 8ff.</p>	<p>Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Patient's Global Impression of Change (PGIC)</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Für das Instrument Patient's Global Impression of Change (PGIC) liegen keine verwertbaren Daten vor.“</p> <p>„Zudem wird die vom pU durchgeführte Betrachtung eines einzelnen Erhebungszeitpunkts als nicht sinnvoll erachtet. Für die Nutzenbewertung ist vielmehr wünschenswert, dass alle erhobenen Daten in die Auswertung eingehen. Für den PGIC wäre z. B. eine Responderanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung denkbar.“</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Endpunkt Morbidität - Gesundheitszustand (PGIC)</u></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde mittels dem Fragebogen PGIC ergänzend erhoben.</p> <p>Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen zum Analysezeitpunkt Zyklus 6 Tag 1 (für die Globale Kohorte und Metaanalyse) bzw. Zyklus 7 Tag 1 (für die</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>Im Nutzenbewertungsdossier wurde anhand des PGIC-Fragebogens eine Responderanalyse zu PatientInnen mit Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes herangezogen. Die vom IQWiG vorgeschlagene Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des PGIC wird im Rahmen der Stellungnahme ergänzend vorgelegt (6). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Durvalumab+EP hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGIC (HR [95%-KI]: 0,54 [0,31;0,93]; p=0,023). Im Durvalumab+EP-Arm wiesen 8,8% der PatientInnen eine Verschlechterung des PGIC auf, im EP-Arm waren es 9,9% der PatientInnen. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Daten für den PGIC zeigen, dass ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur Verschlechterung zugunsten von Durvalumab+EP vorliegt. Die vorgelegte Analyse des PGIC bestätigt damit die im Dossier aufgeführten Vorteile von Durvalumab+EP gegenüber EP in der Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p>	<p>Chinesische Kohorte) für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung dar. Weiterhin reichte der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung (Kategorien „viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“) in Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ein.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten zur Zeit bis zur Verschlechterung des PGIC auf Basis der Metaanalyse sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da unklar ist, ob alle verfügbaren Daten in die Ereigniszeitanalyse eingingen oder nur Erhebungen bis Zyklus 6 berücksichtigt wurden. Zusätzlich fehlen weitere Analysen insbesondere zu Subgruppen. Daher werden die vorgelegten Auswertungen des PGIC nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22, Z. 39ff.	<p>Langzeitsicherheitsprofil von Durvalumab</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Laut Studienprotokoll waren zusätzliche Auswertungen der Endpunkte zu Nebenwirkungen geplant, in die alle unerwünschten Ereignisse (UEs) bis 90 Tage nach Absetzen der Studienmedikation (unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie) eingehen sollten. Diese Auswertungen legt der pU jedoch im Dossier nicht vor.“</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>Im Dossier zur CASPIAN-Studie wurden Analysen eingereicht, die alle UE bis 90 Tage nach der letzten Studienmedikation oder bis zum Start der ersten Folgetherapie umfassten. Darüber hinaus wurde im Studienprotokoll die Möglichkeit für eine Analyse der UE bis 90 Tage nach der letzten Studienmedikation - unabhängig vom Start einer Folgetherapie – erwähnt.</p> <p>Die Beobachtungsdauer der UE in CASPIAN entspricht dem üblichen Vorgehen in klinischen Studien. Es sollen unerwünschte Nebenwirkungen der Studienmedikation, nicht jedoch die Effekte der weiteren Folgetherapien, speziell, wenn sie eine andere Indikation wie die Erstlinientherapie des ES-SCLC betreffen.</p> <p>Unabhängig davon werden die vom IQWiG angemerkten zusätzlichen Auswertungen mit der vorliegenden Stellungnahme</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen der Endpunkte zu Nebenwirkungen vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie, je nachdem, was zuerst eintrat, vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer zudem Analysen vor, die Daten zu unerwünschten Ereignissen bis 90 Tage nach Absetzen der Studienmedikation unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie umfassen. Diese sind aufgrund fehlender Analysen, insbesondere auf Basis von Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT), unvollständig. Daher können die nachgereichten Auswertungen nicht herangezogen werden. Zudem zeigen sich keine relevanten Unterschiede für die in der Dossierbewertung relevanten beobachteten Effekten.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachgereicht. Diese bestätigen die im Dossier dargestellten primären Analysen (6).</p> <p>Hinsichtlich der Gesamtraten der UE zeigte sich erneut jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse sind mit den im Dossier präsentierten Daten vergleichbar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Auch das Langzeitsicherheitsprofil bestätigt die Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab+EP.</p>	
S. 34, Z. 33ff.	<p>Heterogenitätstest und Subgruppenanalysen für Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Auswertungen</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Für die MMRM-Auswertungen (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 bzw. die EQ-5D VAS) liegen im Dossier keine Heterogenitätstests für den Faktor Kohorte vor. Zusätzlich fehlen Subgruppenanalysen für diese Auswertungen.“</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>Die MMRM-Auswertungen wurden im Rahmen der Nutzenbewertung für die Hauptpopulation der gepoolten Analyse dargestellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Endpunkt Morbidität und Lebensqualität</u></p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen über den gesamten Erhebungszeitraum ein, zu denen jedoch Analysen fehlen, insbesondere zu Subgruppen. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen werden daher nicht herangezogen.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend MMRM-Analysen vor. Hierbei waren die Analysen präspezifiziert, die Ergebnisse für die mittlere</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auswertungen zu den Heterogenitätstests für den Faktor Kohorte und Subgruppenanalysen für die vom IQWiG als relevant eingestuft Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) werden im Rahmen der Stellungnahme nachgeliefert (6).</p> <p>Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse bestätigt für die MMRM-Analysen jeweils eine homogene Datenlage (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung: $p > 0,05$).</p> <p>Es zeigen sich vereinzelt statistisch signifikante Effektmodifikationen, die sich aber nicht in klinisch relevanten Ergebnissen in den verschiedenen Subgruppen manifestieren.</p> <p>Ungeachtet dessen sieht AstraZeneca weiterhin die vorgelegten Responderanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten mit einer MID von 10 als adäquat an und leitet basierend darauf einen geringen Zusatznutzen ab.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Heterogenitätstest nach Kohorte deutet für alle MMRM-Auswertungen auf eine homogene Datenlage hin. Es zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen nach Alter, Geschlecht oder Metastasen im ZNS.</p>	<p>Änderung der Symptome zum Ausgangswert bis zur Progression oder bis zu Monat 12 (je nachdem, was früher eintrat) aufzeigen.</p>
	<p>Größe der Zielpopulation</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 71, Z. 12ff.</p> <p>S. 71, Z. 31ff.</p>	<p><u>Zu Schritt 3a</u> „Der pU ermittelt im Schritt 3a diejenigen mit früherem Stadium bei Erstdiagnose bezogen auf alle Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Stattdessen müsste sich der herangezogene Anteil in Schritt 3a auf alle inzidenten Patientinnen und Patienten mit SCLC beziehen. Das Vorgehen des pU führt zu einer Unterschätzung in diesem Schritt.“</p> <p><u>Zu Schritt 4</u> „Der pU verwendet eine Spanne von 49,2% bis 76,3% derjenigen mit ES-SCLC, die eine platinbasierte Chemotherapie mit Etoposid erhalten. Als Obergrenze kommen grundsätzlich alle erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC für eine Erstlinienbehandlung infrage. Das Vorgehen des pU führt daher an dieser Stelle für die Obergrenze zu einer Unterschätzung.“</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u> AstraZeneca stimmt der Aussage zu, dass der Anteil der PatientInnen, die im Stadium I-III diagnostiziert werden und im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren (Schritt 3a) auf die Gesamtheit aller inzidenten PatientInnen mit SCLC zu beziehen ist.</p>	<p><u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u> Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier eingereichte Angabe ist mit Unsicherheiten behaftet. Das ist auf methodische Schwächen und Unterschätzungen zurückzuführen. Unsicherheiten zeigen sich insbesondere wegen abweichender Ermittlung von Patientinnen und Patienten mit einer SCLC Diagnose in einem früheren Stadium sowie die Eingrenzung von Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Chemotherapie. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer eine korrigierte Herleitung der Zielpopulation ergänzend vor. Diese angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten von 3207–6133 stellt eine geeignetere Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC dar. Für die Obergrenze der beschriebenen Spanne besteht jedoch eine Unterschätzung, da grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC für eine Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Cisplatin bzw. Carboplatin infrage kommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>Die korrigierte Herleitung der Zielpopulation ist Tabelle 1 zu entnehmen. Die weiteren Herleitungsschritte erfolgen dabei analog zu der im Dossier beschriebenen Vorgehensweise (20).</p> <p><i>Tabelle 1: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation inklusive Anzahl an GKV-PatientInnen</i></p> <table border="1" data-bbox="300 839 1151 1355"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 839 752 951">Population</th> <th data-bbox="752 839 1151 951">Anzahl der PatientInnen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 951 752 1031">3b. PatientInnen mit SCLC im Stadium LS</td> <td data-bbox="752 951 1151 1031">3.518-4.636</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1031 752 1171">3c. PatientInnen, die im Stadium LS erstdiagnostiziert werden und im Verlauf der Erkrankung in das Stadium ES progredieren</td> <td data-bbox="752 1031 1151 1171">1.900-2.503</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1171 752 1251">3a.+c. PatientInnen mit ES-SCLC gesamt</td> <td data-bbox="752 1171 1151 1251">7.440-9.176</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1251 752 1355">4. PatientInnen mit ES-SCLC, die eine EP-Chemotherapie als Erstlinientherapie erhalten</td> <td data-bbox="752 1251 1151 1355">3.661-7.001</td> </tr> </tbody> </table>	Population	Anzahl der PatientInnen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	3b. PatientInnen mit SCLC im Stadium LS	3.518-4.636	3c. PatientInnen, die im Stadium LS erstdiagnostiziert werden und im Verlauf der Erkrankung in das Stadium ES progredieren	1.900-2.503	3a.+c. PatientInnen mit ES-SCLC gesamt	7.440-9.176	4. PatientInnen mit ES-SCLC, die eine EP-Chemotherapie als Erstlinientherapie erhalten	3.661-7.001	
Population	Anzahl der PatientInnen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)											
3b. PatientInnen mit SCLC im Stadium LS	3.518-4.636											
3c. PatientInnen, die im Stadium LS erstdiagnostiziert werden und im Verlauf der Erkrankung in das Stadium ES progredieren	1.900-2.503											
3a.+c. PatientInnen mit ES-SCLC gesamt	7.440-9.176											
4. PatientInnen mit ES-SCLC, die eine EP-Chemotherapie als Erstlinientherapie erhalten	3.661-7.001											

5. GKV-Zielpopulation	3.207-6.133
ES: Fortgeschrittenes Stadium; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom	

Hinsichtlich der Anmerkung des IQWiG zu Schritt 4 (PatientInnen mit ES-SCLC, die eine EP-Chemotherapie als Erstlinientherapie erhalten) stimmt AstraZeneca grundsätzlich dem IQWiG zu, dass bei allen erwachsenen PatientInnen mit ES-SCLC eine Erstlinientherapie in Betracht gezogen werden sollte.

Wie bereits im Dossier ausgeführt, hängt die Entscheidung darüber, ob und welche Therapie eingeleitet wird, jedoch vor allem vom Allgemeinzustand der Patientin oder des Patienten bei Diagnosestellung ab. So ist die Initiierung einer systemischen platinbasierten Chemotherapie nicht bei jeder ES-SCLC-Patientin oder jedem ES-SCLC-Patienten uneingeschränkt empfohlen und die Therapieoptionen bei PatientInnen mit Lungenkarzinom durch einen reduzierten Allgemeinzustand sowie kardiovaskuläre, pulmonale oder andere, auch altersbedingte Komorbiditäten, oftmals eingeschränkt (3).

Gemäß Zulassung erfolgt die Erstlinienbehandlung des ES-SCLC mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und Etoposid. Nach Auffassung von AstraZeneca können somit nur diejenigen PatientInnen in die Herleitung der Patientenzahlen eingehen, die diese Therapieform als Erstlinientherapie erhalten. Eine Eingrenzung in Schritt 4 auf PatientInnen mit ES-SCLC, die eine platinbasierte Chemotherapie mit Etoposid erhalten, erscheint daher weiterhin gerechtfertigt.

Vorgeschlagene Änderung:

Für die Kombinationstherapie von Durvalumab mit platinbasierter Chemotherapie und Etoposid ergibt sich eine geschätzte Zahl von 3.207-6.133 PatientInnen der gesetzlichen Krankenversicherung (20).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
S. 74, Z. 13ff.	<p>Jahrestherapiekosten von Durvalumab+EP und EP</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Für Etoposid setzt der pU jeweils einen Verbrauch von 80 bis 100 mg/m² KOF an 3 aufeinanderfolgenden Tagen eines 21-tägigen Zyklus an. [...] Der Fachinformation von Etoposid ist eine Dosierung von 50 bis 100 mg/m²/Tag KOF an Tag 1 bis 5 oder 100 bis 120 mg/m² KOF an den Tagen 1, 3 und 5 alle 3 bis 4 Wochen in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die für die zu behandelnde Erkrankung angezeigt sind, anzusetzen [17]. Ausgehend von einem 21-tägigen Zyklus ergibt sich aus der Fachinformation eine Spanne mit abweichendem Verbrauch (475 bis 684 mg/Zyklus statt 456 bis 570 mg/Zyklus).“</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>Bezugnehmend auf die Anmerkung des IQWiGs und unter Berücksichtigung der aktuellen verfügbaren Preise wurden die Jahrestherapiekosten neu berechnet. Bei einer 5-maligen Gabe von Etoposid (50-100 mg/m²/Tag) ergeben sich Kosten für die Kombination von Durvalumab+Etoposid+Carboplatin von 103.149,20-104.098,96 €. In Kombination mit Cisplatin belaufen sich die Kosten auf 102.255,48-103.058,28 €. Bei einer Etoposid-Dosis von 100-120 mg/m² an drei Tagen pro Zyklus ergeben sich in Kombination mit Durvalumab und Carboplatin 102.562,40-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Therapiekosten</u></p> <table border="1" data-bbox="1198 662 2072 1350"> <thead> <tr> <th data-bbox="1198 662 1411 845">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1411 662 1590 845">Behandlungsmodus</th> <th data-bbox="1590 662 1758 845">Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr</th> <th data-bbox="1758 662 1915 845">Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)</th> <th data-bbox="1915 662 2072 845">Behandlungstage/Patient/ Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1198 845 2072 909">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1198 909 2072 965"><i>Induktionstherapie mit Cisplatin</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 965 1411 1077">Durvalumab</td> <td data-bbox="1411 965 1590 1077">1 x pro 21-Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1590 965 1758 1077">4</td> <td data-bbox="1758 965 1915 1077">1</td> <td data-bbox="1915 965 2072 1077">4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 1077 1411 1197">Cisplatin</td> <td data-bbox="1411 1077 1590 1197">1 x pro 21-Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1590 1077 1758 1197">4</td> <td data-bbox="1758 1077 1915 1197">1</td> <td data-bbox="1915 1077 2072 1197">4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 1197 1411 1350">Etoposid</td> <td data-bbox="1411 1197 1590 1350">an Tag 1-3 eines 21-Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1590 1197 1758 1350">4</td> <td data-bbox="1758 1197 1915 1350">3</td> <td data-bbox="1915 1197 2072 1350">12</td> </tr> </tbody> </table>					Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr	Zu bewertendes Arzneimittel					<i>Induktionstherapie mit Cisplatin</i>					Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4	Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4	Etoposid	an Tag 1-3 eines 21-Tage-Zyklus	4	3	12
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr																																
Zu bewertendes Arzneimittel																																				
<i>Induktionstherapie mit Cisplatin</i>																																				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4																																
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4																																
Etoposid	an Tag 1-3 eines 21-Tage-Zyklus	4	3	12																																

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>103.149,16 €, in Kombination mit Cisplatin 101.668,68-102.108,48 €</p> <p>Für die annualisierten Kosten der zVT ergeben sich bei einer 5-maligen Gabe von Etoposid (50-100 mg/m²/Tag) für die Kombination von Etoposid+Carboplatin Kosten in Höhe von 18.494,11-22.625,57 € In Kombination mit Cisplatin belaufen sich die Kosten auf 14.606,43-18.098,61 €. Bei einer Etoposid-Dosis von 100-120 mg/m² an drei Tagen pro Zyklus ergeben sich in Kombination mit Carboplatin 15.941,53-18.493,94 € und in Kombination mit Cisplatin 12.053,85-13.966,98 € (21).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die JTK für die Durvalumab+EP und die zVT lauten wie folgt:</p> <p>Durvalumab+Etoposid+Carboplatin: 102.562,40-104.098,96 €</p> <p>Durvalumab+Etoposid+Cisplatin: 101.668,68-103.058,28 €</p> <p>Etoposid+Carboplatin: 15.941,53-22.625,57 €</p> <p>Etoposid+Cisplatin: 12.053,85-18.098,61 €</p>	<i>Induktionstherapie mit Carboplatin</i>				
		Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
		Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
		Etoposid	an Tag 1-3 eines 21-Tage-Zyklus	4	3	12
		<i>Erhaltungstherapie</i>				
		Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cisplatin + Etoposid						

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
		Cisplatin	1 x pro 21- Tage- Zyklus	17,4	1	17,4
		Etoposid	an Tag 1-3 eines 21- Tage- Zyklus	17,4	3	52,2
		Carboplatin + Etoposid				
		Carboplatin	1 x pro 21- Tage- Zyklus	17,4	1	17,4
		Etoposid	an Tag 1-3 eines 21- Tage- Zyklus	17,4	3	52,2
		Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid				
		<i>Induktionstherapie</i>				

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
		Atezolizumab	1 x pro 21- Tage- Zyklus	4	1	4
		Carboplatin	1 x pro 21- Tage- Zyklus	4	1	4
		Etoposid	an Tag 1-3 eines 21- Tage- Zyklus	4	3	12
		<i>Erhaltungstherapie</i>				
		Atezolizumab	1 x pro 21- Tage- Zyklus	13,4	1	13,4
		Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung				
S. 50, Z. 13ff.	<p>Berechnung der Hedges' g</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Der pU legt hierzu Berechnungen vor, die er mit Hedges' g bezeichnet. In den Ergebnissen zeigen sich Diskrepanzen bezüglich der statistischen Signifikanz zwischen der MD und der SMD. Da</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Endpunkt Morbidität - Symptomatik</u></p>				

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht beschrieben ist, wie die Berechnung durchgeführt wurde, werden die Ergebnisse durch eigene Berechnungen überprüft.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Berechnung der Hedges' g wurde im Anhang ausführlich dargelegt (6).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei Verwendung der im Anhang beschriebenen Methode ergeben sich analog zum Vorgehen des IQWiG keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der MMRM-Analyse.</p>	<p>Für die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Alopezie liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie vor. Zur Beurteilung der Relevanz des Ergebnisses wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Damit lässt sich für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Alopezie jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.</p>
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie; ECOG: European Cooperative Oncology Group; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie (entspricht in der vorliegenden Studie Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin); EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; ES: Fortgeschrittenes Stadium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GCP: Good Clinical Practice; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HR: Hazard Ratio; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; imUE: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; JTK: Jahrestherapiekosten; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; PGIC: Patient's Global Impression of Change; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Literaturverzeichnis

1. Steffens CC, Elender C, Hutzschenreuter U, Dille S, Binninger A, Spring L, et al. Treatment and outcome of 432 patients with extensive-stage small cell lung cancer in first, second and third line - Results from the prospective German TLK cohort study. Lung Cancer. 2019;130:216-25.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lunge_nkarzinom_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 20.11.2019]
3. Wolf M, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Griesinger F. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.07.2020]
4. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi99-105.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Small Cell Lung Cancer - Version 2.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf. [Zugriff am: 11.01.2021]
6. AstraZeneca. Zusatzauswertungen. 2021.
7. Christopoulos P, Bozorgmehr F, Thomas M. Retrospective Real-World Analysis of Small-Cell Lung-Cancer Management - Extended Interim Report of the Study. 2020.
8. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol. 1999;17(7):2092-9.
9. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Knegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9962):36-42.
10. Clinical Trials. Thoracic RadiothErapy With Atezolizumab in Small Cell IUn g cancerR Extensive Disease (TREASURE). 2021. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04462276?term=NCT04462276>. [Zugriff am: 13.01.2021]
11. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2007;357(7):664-72.
12. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(5):663-71.
13. Edelman MJ. Prophylactic Cranial Irradiation for Small-Cell Lung Cancer: Time for a Reassessment. 2020.
14. Taylor JM, Rusthoven CG, Moghanaki D. Prophylactic cranial irradiation or MRI surveillance for extensive stage small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2020;12(10):6225-33.
15. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms -

- Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. 2010.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte –Nr. 868 - Atezolizumab(kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3367/2019-10-15_Nutzenbewertung_Atezolizumab_D-491.pdf. [Zugriff am: 11.01.2021]
 17. European Medicines Agency. Assessment report - Imfinzi. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-4771-ii-0014-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 14.01.2021]
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Durvalumab. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5681/2019-04-04_AM-RL-XII_Durvalumab_D-402_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.01.2021]
 19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6475/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.01.2021]
 20. AstraZeneca GmbH. Ableitung der Zielpopulation. 2021.
 21. AstraZeneca GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2021.

Nachreichung Astra

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V sowie im Nachgang zu der mündlichen Anhörung vom 08.02.2021 legt AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) ergänzend eine Ereigniszeitanalyse der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L über den gesamten Erhebungszeitraum vor.</p> <p>Basierend auf den Auswertungen im Nutzenbewertungsdossier, in der Stellungnahme vom 25.01.2021 und der hier ergänzend eingereichten Auswertungen sowie den Erkenntnissen aus der mündlichen Anhörung vom 08.02.2021 liegt aus Sicht von AstraZeneca ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (EP) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) EP für die Gesamtpopulation vor.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ereigniszeitanalysen für patientenberichtete Endpunkte</p> <p>Im Rahmen der mündlichen Anhörung zu Durvalumab am 08.02.2021 wurden die Ereigniszeitanalysen zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS besprochen. In der Diskussion wurde angeregt, zu den bereits im Dossier vom 23.09.2020 dargestellten Analysen weitere Auswertungen vorzulegen, die den gesamten Erhebungszeitraum berücksichtigen.</p> <p><u>Position von AstraZeneca:</u></p> <p>Für die Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung wurden im Dossier Responderanalysen mit vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bereits früher akzeptierten minimalen klinisch relevanten Veränderungen (MID) durchgeführt (1, 2). Aufgrund sinkender Rücklaufquoten bei den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L im EP-Arm wurden alle Daten bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1 in dieser Analyse berücksichtigt. Bis zu diesem Zeitpunkt lag die Rücklaufquote in beiden Armen bei >70%.</p> <p>In Übereinkunft mit dem Unterausschuss Arzneimittel des G-BA wird hiermit zusätzlich eine Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung mit</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Endpunkte Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, dar, die jedoch nur Daten bis Zyklus 6 (ca. 4,2 Monate) umfasst hatten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen über den gesamten Erhebungszeitraum ein, zu denen jedoch Analysen fehlen, insbesondere zu Subgruppen. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen werden daher nicht herangezogen.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)</i></p> <p>Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um 7 und 10 Punkte, dar, die jedoch nur Daten bis Zyklus 6 (ca. 4,2 Monate) umfasst hatten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer MID von 10 Punkten für die zuvor genannten Instrumente über den gesamten Erhebungszeitraum vorgelegt (3).</p> <p>Die Analysen bestätigen weiterhin einen Zusatznutzen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>In der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Durvalumab+EP (Hazard Ratio, HR [95%-Konfidenzintervall, KI]: 0,74 [0,58;0,95]; p=0,0191). Darüber hinaus wiesen die Instrumente keine weiteren Unterschiede in der Zeit bis zur Verschlechterung zwischen den Armen auf.</p>	<p>Unternehmer Ereigniszeitanalysen über den gesamten Erhebungszeitraum ein, zu denen jedoch Analysen fehlen, insbesondere zu Subgruppen. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen werden daher nicht herangezogen.</p> <p><u>Endpunkt Lebensqualität</u></p> <p>Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung, dar, die jedoch nur Daten bis Zyklus 6 (ca. 4,2 Monate) umfasst hatten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen über den gesamten Erhebungszeitraum ein, zu denen jedoch Analysen fehlen, insbesondere zu Subgruppen. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen werden daher nicht herangezogen.</p>
<p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie (entspricht in der vorliegenden Studie Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin); EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Durvalumab. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5681/2019-04-04_AM-RL-XII_Durvalumab_D-402_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.01.2021]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6475/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.01.2021]
3. AstraZeneca. Zusätzliche PRO-Analysen. 2021.

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	22.01.2021
Stellungnahme zu	Durvalumab – Imfinzi® (2020-10-01-D-589)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 04.01.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Durvalumab (Imfinzi®) im folgenden neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Imfinzi® in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) (Europäische-Kommission, 2021) .</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu einem differenzierten Ergebnis:</p> <p>Männer: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Frauen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; Ausmaß nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich</p> <p>(IQWiG, 2021).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib (Giotrif®) die Marktzulassung für die Behandlung von</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen; • lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet <p>(Europäische-Kommission, 2020a) sowie für den Wirkstoff Nintedanib (Vargatef®) die Marktzulassung</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie <p>(Europäische-Kommission, 2020b) erhalten.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Durvalumab.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Durvalumab einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Durvalumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Durvalumab nach § 35a SGB V.</p>
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung.</p> <p>Nach Auffassung von BI ist es jedoch unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Durvalumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.	
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Durvalumab nach § 35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische-Kommission. (2020a). Afatinib - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved January 21, 2021, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [2]. Europäische-Kommission. (2020b). Nintedanib - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved January 21, 2021, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [3]. Europäische-Kommission. (2021). Durvalumab - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved January 21, 2021, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [4]. IQWiG. (2021). IQWiG-Berichte – Nr. 1015 Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved January 21, 2021, from <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/596/>

5.3 **Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin**

Datum	25.01.2021
Stellungnahme zu	Durvalumab - 2020-10-01-D-589
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DFP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der diesem Antrag zugrundeliegenden Phase III Studie CASPIAN führte die Kombination des PD-L1 Checkpointinhibitors Durvalumab mit Platin und Etoposid zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (hazard ratio 0,73) und des durch die Investigatoren bewerteten Progressions-freies Überlebens (hazard ratio 0,78). Post-hoc durchgeführte Analysen zeigten einen numerischen Vorteil der Ansprechrate für den Kombinationsarm mit Durvalumab (68% versus 58%); die mediane Ansprechdauer war in beiden Gruppen ähnlich. Das Nebenwirkungsspektrum war durch die zusätzliche Gabe von Durvalumab durch zusätzliche Nebenwirkungen charakterisiert, die zumeist in niedriger Ausprägung waren und klinisch gut beherrschbar sind. Es gab keine neuen Sicherheitsaspekte, so dass die klinische Durchführbarkeit durch den zusätzlichen Einsatz von Durvalumab nicht negativ beeinträchtigt wird.</p> <p>Aufgrund dieser positiven Ergebnisse wurde Durvalumab (Imfinzi®) von der EMA in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) zugelassen.</p> <p>Auch bei der Bewertung der Zulassungserweiterung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium zur Erstlinientherapie vom 13.1.2020 zeigte sich ein Zusatznutzen durch die Addition eines Checkpointinhibitors zur Chemotherapie.</p> <p>In der vorliegenden CASPIAN Studie müssen mehrere Stärken und Besonderheiten hervorgehoben werden wie die Möglichkeit, Cisplatin zu verwenden auch die Option, bis zu 6 Zyklen Chemotherapie im Kontrollarm verwenden zu dürfen. Daher spiegelt die Studie den</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DFP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>klinischen Alltag mit den durchaus eingesetzten Variationen der Kombinationstherapie Platin plus Etoposid gut wider. Zudem war das auch die Erkrankung eher repräsentativ für den klinischen Alltag: 10% der Patienten zeigten bei Therapiebeginn zerebrale Metastasen; 39% der Patienten hatten Lebermetastasen.</p> <p>In der sehr aktuell publizierte aktualisierte Auswertung der CASPIAN-Studie bestätigte sich der Überlebensvorteil für Durvalumab plus Platin- Etoposid (hazard ratio 0,75). Das mediane Follow-up für die Beurteilung des Gesamtüberlebens betrug 25,1 Monate und damit zusätzliche 11 Monate länger als in der initialen Publikation. Es gab weiterhin keine neuen Sicherheitsaspekte. Die Studie wurde bezüglich klinischer oder molekularer Charakteristika breit ausgewertet, um Patienten mit einer besseren Ansprechwahrscheinlichkeit auf die zusätzliche Gabe von Durvalumab besser zu charakterisieren. Bisher konnte jedoch kein prädiktiver Parameter identifiziert werden. Diese Suche ist jedoch von großer Bedeutung für die Weiterentwicklung des immunmodulatorischen Ansatzes beim SCLC und wird breit in anderen Studien fortgesetzt.</p> <p>Auch Patienten-reported outcomes (PROs) waren fester Bestandteil der Studie: PROs wurden mit standardisierten Fragebögen erhoben (European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) version 3 und sein Lungenkrebs-Modul, der Quality of Life Questionnaire- Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) und waren präspezifizierte Endpunkte. Sowohl Patienten im Arm Durvalumab plus Chemotherapie wie auch im Kontrollarm berichteten numerisch geringere Symptomlast über 12 Monate oder bis zur Krankheitsprogression. Im Therapiearm Durvalumab plus Chemotherapie war die Verbesserung des Appetitsverlustes, eines Hauptsymptoms der Krebserkrankung, das die Patienten besonders belastet und schwächt, signifikant deutlicher als im Kontrollarm. Diese</p>	

Stellungnehmer: DFP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beobachtung ist klinisch von großer Bedeutung. Zudem konnte durch die zusätzliche Therapie mit Durvalumab die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesamt-Gesundheitsstatus und aller ausgewerteter Symptome numerisch herausgezögert werden, was bei manchen Symptomen auch signifikant deutlich war. Auch dies belegt die klinische Effektivität der Kombination Durvalumab mit Chemotherapie und belegt den direkten und erfahrbaren Nutzen für den Patienten.</p> <p>Zusammenfassend führt der zusätzliche Einsatz von Durvalumab zur Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium zu einem eindeutigen, klinisch relevanten und für den Patienten auch erfahrbaren Zusatznutzen und stellt einen neuen Therapiestandard dar.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

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

Literaturverzeichnis

Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

Luis Paz-Ares, Mikhail Dvorkin, Yuanbin Chen, Niels Reinmuth, Katsuyuki Hotta, Dmytro Trukhin, Galina Statsenko, Maximilian J Hochmair, Mustafa Özgüroğlu, Jun Ho Ji, Oleksandr Voitko, Artem Poltoratskiy, Santiago Ponce, Francesco Verderame, Libor Havel, Igor Bondarenko, Andrzej Kazarnowicz, György Losonczy, Nikolay V Conev, Jon Armstrong, Natalie Byrne, Norah Shire, Haiyi Jiang, Jonathan W Goldman, for the CASPIAN investigators*

Lancet 2019; 394: 1929–39

Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

Jonathan W Goldman, Mikhail Dvorkin, Yuanbin Chen, Niels Reinmuth, Katsuyuki Hotta, Dmytro Trukhin, Galina Statsenko, Maximilian J Hochmair, Mustafa Özgüroğlu, Jun Ho Ji, Marina Chiara Garassino, Oleksandr Voitko, Artem Poltoratskiy, Santiago Ponce, Francesco Verderame, Libor Havel, Igor Bondarenko, Andrzej Kazarnowicz, György Losonczy, Nikolay V Conev, Jon Armstrong, Natalie Byrne, Piruntha Thiyagarajah, Haiyi Jiang, Luis Paz-Ares

Lancet Oncol 2021; 22: 51–65

Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell

lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study

Jonathan W. Goldman, Marina Chiara Garassino, Yuanbin Chen, Mustafa Özgüroğlu, Mikhail Dvorkin, Dmytro Trukhin, Galina Statsenko, Katsuyuki Hotta, Jun Ho Ji, Maximilian J. Hochmair, Oleksandr Voitko, Libor Havel, Artem Poltoratskiy, György Losonczy, Niels Reinmuth, Nikunj Patel, Peter J. Laud, Norah Shire, Haiyi Jiang, Luis Paz-Ares

Lung Cancer 149 (2020) 46–52

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	25.01.2021
Stellungnahme zu	Durvalumab/ Imfinzi ®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) merkt an: „Für die Nutzenbewertung wären daher Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung erforderlich, die alle erhobenen Daten mit einem Responsekriterium von 15 % [29,30] der Skalenspannweite berücksichtigen.“</p> <p>Aus Sicht von MSD fehlen ausreichende Belege für eine Festsetzung einheitlicher Schwellenwerte. Es empfiehlt sich daher eine indikations- und studienspezifische Abwägung der Erhebungsinstrumente und der verwendeten Relevanzschwellen. Bereits in der Praxis etablierte und validierte Schwellenwerte zur Beurteilung einer klinischen Relevanz, welche zudem in der Nutzenbewertung bereits akzeptiert worden sind, sollten beibehalten werden. Im konkreten Fall ist daher die Verschlechterung um 10 Punkte zu akzeptieren. Für die vorliegende Nutzenbewertung entspricht diese 10 %.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Durvalumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1015 Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 23.12.2020 [A20-87 - Durvalumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#) [letzter Zugriff: 20.01.2021]

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.01.2021
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Januar 2021 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Durvalumab (Imfinzi®) von AstraZeneca GmbH aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht.</p> <p>Durvalumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Subgruppe der Männer sowie einen nicht quantifizierbaren (maximal beträchtlichen) Zusatznutzen für die Subgruppe der Frauen. Die Bewertung ergibt sich aus Vorteilen beim Gesamtüberleben sowie überwiegenden Vorteilen bei Nebenwirkungen. Die Aufteilung nach Subgruppen ergibt sich lediglich aus der Feststellung, dass für die Effektmodifikation nach Geschlecht für einen Endpunkt (immunvermittelte schwere UEs) keine Effektschätzung vorlag. Unberücksichtigt blieben in der Bewertung die Vorteile beim Progressionsfreien Überleben und der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Auch die Vorteile bei der Lebensqualität anhand der Responder-Analysen zum etablierten und validierten EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurden in der Folge der kürzlichen Änderungen des IQWiG-Methodenpapiers nicht anerkannt. Der Hersteller beansprucht im Dossier insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung von Responder-Analysen: Einzelfallprüfung, statt Anwendung des generischen IQWiG-Richtmaßes</p> <p>Der Hersteller legt in seinem Dossier für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit dem etablierten Instrument EORTC QLQ-C30) Responder-Analysen auf der Basis einer etablierten MID-Schwelle von 10 Punkten vor. Für die Responder-Analyse zeigt sich dabei für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten von Durvalumab.</p> <p>Die Ergebnisse der Responder-Analyse werden vom IQWiG jedoch nicht berücksichtigt. Stattdessen berichtet das IQWiG nur die Ergebnisse zu absoluten Differenzen. Das Institut wendet dabei den neuen Bewertungsansatz aus den „Allgemeinen Methoden 6.0“ an, wonach eine MID mindestens das generische Richtmaß von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments erreichen muss, um akzeptiert zu werden.</p> <p>Der vfa hatte die neue und nun erstmalig angewandte Methodik des IQWiG zum Umgang mit Responder-Analysen bereits im Stellungnahme-Verfahren zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 kritisiert (1). Zuletzt hatte der vfa seine Sichtweise zur neuen IQWiG-Methodik gegenüber dem G BA ausführlich dargelegt (2).</p> <p>Der vfa ist der Ansicht, dass die Anwendung eines generischen Richtmaßes zur Bewertung von geeigneten Responder-Schwellen problematisch ist (2):</p> <ul style="list-style-type: none">• Das Richtmaß wurde nicht unter Beteiligung von Patientinnen und Patienten ermittelt.• Das Richtmaß ist regelhaft höher als die MID-Werte, die bislang in AMNOG-Verfahren akzeptiert wurden. Durch die Anwendung des	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Durvalumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Richtmaßes würden fast alle bisher im AMNOG akzeptierten MID Ihre Gültigkeit verlieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Richtmaß verfolgt einen „one-size-fits-all“-Ansatz, der bestehenden Unterschiedlichkeiten von MIDs nicht gerecht wird, die für bestimmte Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen in speziellen Fragebögen individuell verschieden sein können. • Das Richtmaß folgt nicht dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft, die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern. <p>Der vfa empfiehlt deshalb (2):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einzelfallprüfung statt „one-size-fits-all“ <p>Der vfa hält eine bedenkenlose Anwendung des generischen Richtmaßes („15%“) für nicht angebracht. Die Eignung des Richtmaßes sollte in G-BA-Bewertungen in jedem Einzelfall geprüft werden. Denn eine MID-Bewertung im „one-size-fits-all“-Ansatz wird den bekannten Unterschieden der Patientensicht auf bedeutsame Ergebnisse nicht gerecht. Zudem wird der Entwicklungsansatz der Wissenschaft zur Verbesserung von Bewertungsstandards mittels sinnvoller Qualitätskriterien dabei außer Acht gelassen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Allgemein akzeptierter Katalog Bewertungskriterien <p>Die Bestrebungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft um verbesserte Bewertungskriterien sollten nicht ignoriert, sondern unterstützt werden. Ziel sollte ein allgemein akzeptierter Katalog von Bewertungskriterien sein, der eine angemessene Beurteilung der Zuverlässigkeit von MID erlaubt. Dieser sollte auf Grundlage der bisherigen Empfehlungen und im weiteren gemeinsamen Dialog aus Wissenschaft, Institutionen und Industrie entwickelt werden. Methoden zur Beurteilung von MID sollten</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erst dann geändert werden, wenn diese Diskussionen eine ausreichende Einigkeit erreicht haben.</p> <p>3. Verfahrenskonsistenz</p> <p>Bis zur Festlegung einer verbesserten und allgemein akzeptierten Methode sollten die bisher geltenden Bewertungsmaßstäbe nicht geändert werden. Deshalb sollten alle bisher als etabliert bzw. validiert akzeptierten MID aus Gründen der Verfahrenskonsistenz auch weiterhin vom G-BA herangezogen werden.</p> <p>Die im vorliegenden Verfahren vom IQWiG ausgeschlossenen Auswertungen für die EORTC QLQ-C30 anhand Responder-Analysen sollten vom G-BA herangezogen werden, da dies einem etablierten und validierten MID-Schwellenwert entspricht und der MID-Schwellenwert von 10 Punkten für die in zurückliegenden Verfahren vom G-BA bereits akzeptiert wurde.</p>	
<p>Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p> <p>Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Durvalumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.6 Stellungnahme der DGHO, DGP, AIO

Datum	25. Januar 2021
Stellungnahme zu	Durvalumab
Stellungnahme von	<i>DGHO, DGP, AIO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Durvalumab ist das zweite Verfahren beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC). Durvalumab ist zugelassen zur Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem SCLC in Kombination mit Carbo- oder Cisplatin und Etoposid. Der G-BA hat keine Subgruppen 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.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Subgruppen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2">Cisplatin / Etoposid <u>oder</u> Carboplatin / Etoposid</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td>Männer</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Festlegung der ZVT entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens und der Empfehlung in den aktuellen, deutschen Leitlinien. Standard ist die Chemotherapie mit Cis-/Carboplatin (Platin) + Etoposid allein oder in Kombination mit Atezolizumab. 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Cisplatin / Etoposid <u>oder</u> Carboplatin / Etoposid	beträchtlich	Hinweis	Männer	beträchtlich	Anhaltspunkt	Frauen	nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich	Anhaltspunkt	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>		
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																										
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
-	Cisplatin / Etoposid <u>oder</u> Carboplatin / Etoposid	beträchtlich	Hinweis	Männer	beträchtlich	Anhaltspunkt																								
				Frauen	nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich	Anhaltspunkt																								

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

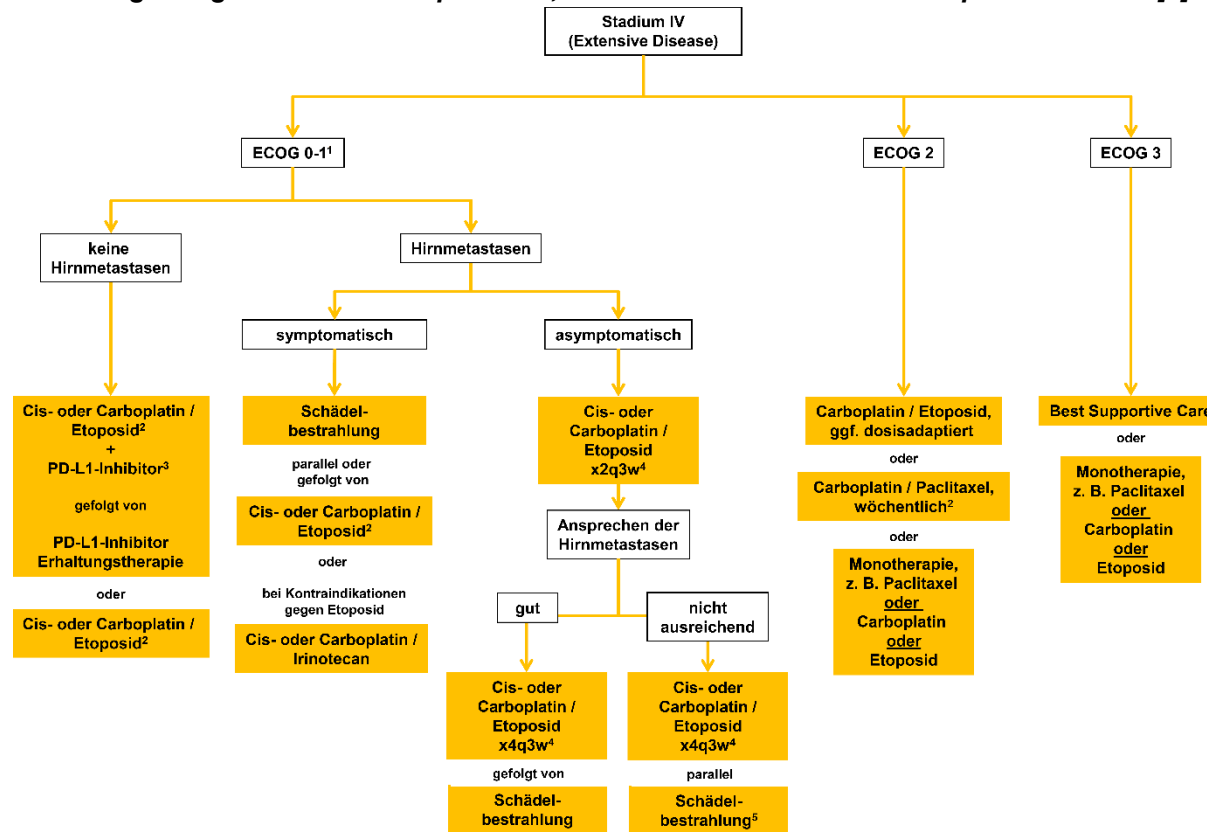
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Durvalumab ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CASPIAN zum Vergleich von Platin/Etoposid (PE) + Durvalumab versus PE. • Durvalumab/PE führt gegenüber PE zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die immunvermittelten Nebenwirkungen sind gut beherrschbar. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Durvalumab in Kombination mit Carboplatin/Etoposid den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Bei Patienten mit fortgeschrittenem SCLC besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Die Ergebnisse zu Durvalumab bestätigen die Daten zur Wirksamkeit von PD-L1-Inhibitoren in dieser Indikation.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland liegt bei 50.- 55.000 / Jahr [1]. Kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC – Small Cell Lung Cancer) machen etwa 12-15% der Lungenkarzinome aus. In Deutschland erkranken jährlich ca. 7.000 – 8.000 Personen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Die Inzidenz ist in den letzten 20 Jahren langsam zurückgegangen.</p> <p>Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsprogredienz. Diese biologischen Attribute begründen die hohe Sensibilität des Tumors gegenüber Chemo- und Strahlentherapie. Andererseits führen sie auch zu einer frühzeitigen Disseminierung und hohen Rezidivraten. In den Stadien I – III (Very Limited Disease, Limited Disease) besteht ein kurativer Therapieanspruch. Die Therapie ist multimodal mit Einbeziehung von Operation, medikamentöser Tumortherapie und Bestrahlung.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>60 – 70% der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom befinden sich bei Erstdiagnose im Stadium Extensive Disease. Standard ist die medikamentöse Tumortherapie. Sie wird in palliativer Intention durchgeführt und vermag</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
neben einer Symptomkontrolle und damit einer Lebensqualitätsverbesserung eine deutliche Verlängerung des Überlebens zu erreichen [2, 3]. Die mediane Überlebenszeit der ED Patienten beträgt ca. 9-12 Monate, die 2-Jahresüberlebensrate 5-10%, ein 5-Jahresüberleben wird nur in Ausnahmefällen erreicht. Ein Algorithmus für die medikamentöse Tumorthherapie ist in Abbildung 1 dargestellt [2].	

Abbildung 1: Algorithmus für die palliative, medikamentöse Erstlinientherapie beim SCLC [2]



Legende: — kurative Intention; — palliative Intention;

¹ ECOG – Klassifikation des Allgemeinzustandes

² siehe [SCLC - Chemotherapie-Protokolle](#)

³ Immuncheckpoint-Inhibitor: Atezolizumab oder Durvalumab

⁴ 2 Kurse im Abstand von 3 Wochen, siehe [SCLC - Chemotherapie-Protokolle](#)

⁵ Die Hirnschädelbestrahlung sollte möglichst im Chemotherapie-freien Intervall erfolgen, um die Toxizität zu begrenzen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Auswahl der Platin-Substanz zeigt die Mehrzahl der Studien eine etwas höhere Wirksamkeit von Cisplatin verglichen mit Carboplatin in Bezug auf die Ansprechrate. Die Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben sind nicht einheitlich [4]. In einer aktuellen Metaanalyse auf der Basis individueller Daten waren Cisplatin und Carboplatin äquieffektiv und die Remissionsraten gleich [5]. Das Nebenwirkungsprofil von Carboplatin ist günstiger. Die beiden Platinderivate stehen in der Therapie des Stadiums ED gleichberechtigt nebeneinander. Die Kombination von Cisplatin / Etoposid erreicht Remissionsraten von 60-70% bei Patienten mit Extensive Disease.</p> <p>In einer platinhaltigen Kombinationstherapie sind sowohl Irinotecan und Etoposid als auch Topotecan und Etoposid bei Patienten in Mitteleuropa und Nordamerika äquieffektiv. Topotecan kann dabei sowohl intravenös als auch oral eingesetzt werden. Eine Alternative zur platinhaltigen Kombination ist eine anthrazyklinhaltige Therapie, z. B. mit Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid / Vincristin oder Etoposid. Aufgrund der Anthrazyklin-assoziierten Kardiotoxizität, evtl. verstärkt durch eine zusätzliche Strahlentherapie, werden diese Protokolle heute jedoch deutlich seltener in der Primärtherapie eingesetzt. Dosisintensivierung steigert die Remissionsraten, verlängert aber nicht die Gesamtüberlebenszeit. Polychemotherapie mit Addition von Ifosfamid und Antrazyklinen zu Platin/Etoposid erhöht die Remissionsrate und verlängert gering die Überlebenszeit, ist aber mit deutlich höherer Toxizität verbunden. Diese Kombinationstherapien haben sich in Deutschland nicht durchgesetzt. Auch die alternierende Gabe unterschiedlicher Kombinationstherapien verbessert die Überlebenszeit nicht, verglichen mit einer sequenziellen Therapie. Erhaltungstherapie mit Zytostatika oder anderen Substanzen verlängert die Überlebenszeit nicht [2].</p> <p>Trotz hoher Ansprechraten ist die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem SCLC schlecht. In den letzten Jahren waren keine neuen Arzneimittel für diese Entität zugelassen worden. Diese Situation hat sich durch Ergebnisse von Studien zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit SCLC geändert, siehe Tabelle 2. Als erster PD-L1-Inhibitor wurde Atezolizumab zugelassen und in Deutschland auf den Markt gebracht.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
<p>Durvalumab ist ein weiterer monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper. Er war bisher bereits zugelassen als Monotherapie im Stadium III bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und inoperablem NSCLC, die nach kombinierter Radiochemotherapie nicht progredient sind.</p> <p>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem SCLC</p>							
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Reck, 2016 [6]	SCLC Induktion + Erhaltung	Carboplatin / Etoposid + Placebo	Carboplatin / Etoposid + Ipilimumab	954	62 vs 62 ⁶	4,4 vs 4,6 n. s. ⁸	10,9 vs 11,0 n. s.
Horn, 2018 [7], Dossier	SCLC Induktion + Erhaltung	Carboplatin / Etoposid + Placebo	Carboplatin / Etoposid + Atezolizumab	403	64,4 vs 60,2	4,3 vs 5,2 0,77 ⁷ p = 0,02	10,3 vs 12,3 0,70 p = 0,007
Erweiterungss- tudie (China), Dossier	SCLC Induktion + Erhaltung	Carboplatin / Etoposid + Placebo	Carboplatin / Etoposid + Atezolizumab	110	43 vs 48	4,4 vs 5,3 0,79 n. s.	11,9 vs 11,4 n. s.
Paz-Ares, 2019 [8] Goldman,	SCLC Induktion + Erhaltung	Platin / Etoposid	Platin / Etoposid + Durvalumab	537	70,6 vs 79,5	5,4 vs 5,1 0,80 p = 0,0157	10,5 vs 12,9 0,75 p = 0,0032

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
2020 [9]									
Dossier									
Chinesische Kohorte, Dossier	SCLC Induktion + Erhaltung	Platin / Etoposid	Platin / Etoposid + Durvalumab	123	72,6 vs 78,7	5,5 vs 4,9 1,00 n. s.	10,5 vs 14,4 0,65 p = 0,0664		
Owonikoko, 2019 [10]	SCLC Erstlinie Erhaltung	Placebo	Nivolumab + Ipilimumab	554		1,5 vs 1,7 0,72 (0,60 – 0,87)	9,6 vs 9,2 0,92 n. s.		
	SCLC Erstlinie Erhaltung	Placebo	Nivolumab	555		1,5 vs 1,9 0,67 (0,56 – 0,81)	0,84 n. s.		
Rudin, 2020 [11]	SCLC Induktion + Erhaltung	Platin / Etoposid	Platin / Etoposid + Pembrolizumab	435	61,8 vs 70,6	4,3 vs 4,5 0,75 p = 0,0023	9,7 vs 10,8 0,80 p = 0,0164		
<p>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, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n.s. – nicht signifikant;</p> <p>Durvalumab wurde im April 2020 von der FDA und im September 2020 von der EMA für die EU zugelassen.</p>									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Durvalumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht mehr dem Therapiestandard. Dieser empfiehlt jetzt als erste Priorität eine kombinierte Immunchemotherapie mit Platin/Etoposid + Atezolizumab, gefolgt von einer Atezolizumab-Erhaltungstherapie. Zweite Option ist eine ausschließliche Chemotherapie. Die kombinierte Immunchemotherapie hatte in der frühen Nutzenbewertung die Festlegung „geringer Zusatznutzen“ erhalten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Gegenüber der ursprünglichen Festlegung werden die zuvor bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien um Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid als eine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie ergänzt.</p> <p>Die Änderung erfolgt unter Berücksichtigung des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid vom 2. April 2020 und des in den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten vorgebrachten Stellenwerts dieser Behandlungsoption in der aktuellen Versorgung.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie CASPIAN. CASPIAN ist eine multizentrische, randomisierte, offene, dreiarmlige Phase-III-Studie mit zwei Kohorten: global und China. Randomisiert wurde zwischen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Platin/Etoposid (PE) 2. PE + Durvalumab 3. PE + Durvalumab + Tremelimumab <p>Im Dossier und im Bericht werden Daten der Arme 1 und 2 ausgewertet. Die Hinzunahme des CTLA-4-Inhibitors Tremelimumab führte nicht zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse. In CASPIAN wurden Patienten in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG \leq1 eingeschlossen.</p> <p>10% der Patienten in der globalen und 15,5% der Patienten in der chinesischen Kohorte hatten asymptomatische und/oder behandelte ZNS-Metastasen. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Erster Datenschnitt für die globale Kohorte war der 11. März 2019, zweiter Datenschnitt der 27. Januar 2020.</p> <p>Die Daten wurden in Peer-Review-Journal [8, 9] publiziert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit SCLC und war primärer Studienendpunkt in der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde in CASPIAN durch Durvalumab + PE gegenüber CE signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,75; Median 2,4 Monate). Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig. Nach 18 Monaten lag die Überlebensrate im Durvalumab + CE Arm bei 33,2% im Vergleich zu 24,7% im Kontrollarm. Der positive Effekt war auch nach 30 Monaten erhalten.</p> <p>Im Dossier fehlt eine Darstellung der Folgetherapien. Diese können einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben, auch wenn ein solcher Effekt bisher für Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie des SCLC nicht nachgewiesen wurde.</p> <p>In der Erweiterungskohorte aus China zeigte sich ein ähnlicher Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Patientenpopulation</u></p> <p>Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen Tumorthherapie, Rückzug der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod. Die Behandlung konnte auch nach Progression weiter verabreicht werden, sofern weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Dies lag im Ermessen der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes. Als nachfolgende antineoplastische Therapie nach Absetzen der Studienmedikation konnten die Patientinnen und Patienten eine konsolidierende thorakale Strahlentherapie erhalten. Eine konsolidierende Thoraxbestrahlung war in beiden Studienarmen untersagt. Im Stellungnahmeverfahren wiesen die klinischen Experten auf die fehlende abschließende Bewertung der vorliegenden Evidenz hinsichtlich der klinischen Bedeutung einer konsolidierenden thorakalen Bestrahlung hin. Eine palliative Strahlenbehandlung außerhalb des Thorax von Nichtzielläsionen war in beiden Studienarmen als weitere Begleitbehandlung erlaubt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war einer der sekundären Studienendpunkte. PFÜ wurde im Durvalumab-Arm gegenüber der Kontrolle signifikant mit einer HR von 0,80 verlängert, der Median war nicht verlängert. Der positive Effekt von Durvalumab auf das PFÜ zeigt sich in der Kaplan-Meyer-Analyse erst nach etwa 6 Monaten.</p> <p>Auch die Remissionsrate wurde durch Durvalumab signifikant gesteigert.</p> <p>In der Erweiterungskohorte fand sich keine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, der Symptomskalen des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13 und der EQ-5D-5L VAS Skala erfasst. Hier zeigte sich keine signifikanten Unterschiede mit Ausnahme einer leichten Verbesserung der emotionalen Funktion im EORTC QLQ-C30 Fragebogen zugunsten des Durvalumab-Arms.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten gleich häufig im Durvalumab-Arm und im Kontrollarm (64,5 vs. 65,0%) auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen in beiden Armen waren Neutropenie und Anämie.</p> <p>Immunologische Nebenwirkungen traten bei 35,8% der Patienten im Durvalumab-Arm vs 22,6% im Kontrollarm auf. Häufigste Nebenwirkungen waren Exanthem und Hypothyreose.</p> <p>Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag in der globalen Kohorte mit 10,2% im Durvalumab-Arm etwa gleich hoch wie im Kontrollarm mit 9,4%.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Daten der beiden Studienkohorten werden ausgewertet. Die Methodologie identifiziert eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim SCLC</u></p> <p>Die erste, große, randomisierte Studie zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim SCLC wurde mit Ipilimumab durchgeführt. In dieser Studie mit 954 Patienten zeigte sich keine signifikante Verlängerung von progressionsfreiem und Gesamtüberleben beim Einsatz dieses Immuncheckpoint-Inhibitors ab der Induktionstherapie [6]. Das Fehlen positiver Effekte wurden auch in der Erhaltungstherapie von SCLC-Patienten mit Nivolumab bzw. Nivolumab/Ipilimumab im Rahmen der Studie CheckMate 451 beobachtet [10].</p> <p>Die zwischenzeitlich publizierten Ergebnisse von KEYNOTE-604 zur Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Induktionstherapie zeigen eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, eine statistische Signifikanz bei der Gesamtüberlebenszeit wurde nicht erreicht [11]. Auch diese Daten bestätigen grundsätzlich die Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren, wenn auch die Studie statistisch nicht signifikant war mit einer HR für das PFS von 0,75 (p=0,0023) und einer HR für das OS von 0,8 (p=0,0164).</p> <p><u>Durvalumab oder Atezolizumab?</u></p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse von Durvalumab sind sehr ähnlich denen von Atezolizumab in derselben Indikation. Im indirekten Vergleich ergeben sich diese Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Remissionsrate wird durch Durvalumab gesteigert, durch Atezolizumab nicht. Allerdings liegt die Remissionsrate in der Durvalumab-Studie auch im Kontrollarm höher.- Das progressionsfreie Überleben wird von beiden PD-L1-Inhibitoren mit einer HR zwischen 0,75 – 0,80 verbessert.- Das Gesamtüberleben wird ebenfalls von beiden PD-L1-Inhibitoren mit einer HR zwischen 0,70 – 0,75 verbessert. Die Effekte sind nachhaltig und auch >12 Monaten nachweisbar.- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wird durch die PD-L1-Inhibitoren nicht wesentlich gesteigert. Immunvermittelte Nebenwirkungen treten bei 35-40% der Patienten.- Die Lebensqualität wird durch die zusätzliche Gabe der Immuncheckpoint-Inhibitoren weder verbessert noch verschlechtert.- Erfreulicherweise bestätigt die Kohorte aus China die Ergebnisse der Gesamtpopulation.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Subgruppen</u></p> <p>Die Zulassung umfasst alle Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom. Ein kritisches Problem bei SCLC-Patienten sind ZNS-Metastasen. In CASPIAN waren Patienten mit unkontrollierter ZNS-Metastasierung ausgeschlossen. Asymptomatische oder behandelte Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf wurden aufgenommen.</p> <p>Das IQWiG identifiziert eine Effektmodifikation beim Geschlecht. Darauf basieren unterschiedliche Vorschläge zum Zusatznutzen. Ein solcher geschlechtsspezifischer Effekt wurde bisher nicht durchgehend bei der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren beobachtet und ist hier möglicherweise ein Zufallseffekt.</p> <p>Mit Atezolizumab und Durvalumab stehen jetzt Immuncheckpoint-Inhibitoren mit sehr ähnlicher Wirksamkeit für die Erstlinientherapie von SCLC-Patienten zur Verfügung. Die Ergebnisse reproduzieren nicht die herausragenden Verlängerungen von medianer Überlebenszeit und Überlebensraten von Checkpoint-Inhibitoren in anderen Indikationen wie Melanom, Hodgkin Lymphom, NSCLC oder Nierenzellkarzinom, führen aber zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei diesen Patienten mit sehr ungünstiger Prognose. Die immunologisch</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vermittelten Nebenwirkungen sind bei sorgfältiger Überwachung und mit einem strukturierten Nebenwirkungsmanagement gut zu kontrollieren.	

Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Auflage, 2019. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2019. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. Amarasena IU, Walters JAE, Wood-Baker R et al.: Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015. DOI: [10.1002/14651858.CD006849.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006849.pub3).
5. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P et al.: Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. J Clin Oncol 30:1692-1698, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.40.4905](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.4905)
6. Reck M, Luft A, Szczesna A et al.: Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 34:3740-3748, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2016.67.6601](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.6601)
7. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al.: First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 379:2220-2229, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1809064](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064)
8. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y et al.: Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 394:1929-1939, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6)
9. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y et al.: Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:51-65, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8)
10. Owonikoko TK, Kim HR, Govindan R et al.: Nivolumab (nivo) plus ipilimumab (ipi), nivo, or placebo (pbo) as maintenance therapy in patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer. European Lung Cancer Congress 2019, Abstract LBA-1, 2019. <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/European-Lung-Cancer-Congress-2019/Nivolumab-nivo-plus-ipilimumab-ipi-nivo-or-placebo-pbo-as-maintenance-therapy-in-patients-pts-with-extensive-disease-small-cell-lung-cancer-ED-SCLC-after-first-line-1L-platinum-based-chemotherapy-chemo-results-from-the-double-blind-rando>
11. Rudin CM, Awad MM, Navarro A et al.: Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. J Clin Oncol 38:2369-2379, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.00793](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00793)
12. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
13. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

5.7 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	25.01.2021
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi®) im ES-SCLC – Nutzenbewertung A20-87 gemäß § 35a SGB V; 2020-10-01-D-589
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit 2018 ist Durvalumab (Imfinzi®) zugelassen als „Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist“. Seit 2020 ist Durvalumab (Imfinzi®) zudem in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) zugelassen. [1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für diese Indikationserweiterung erfolgte am 04.01.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [2]</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Durvalumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) ist zur Behandlung des Lungenkarzinoms zugelassen [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Durvalumab auch BMS.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Seite 34, Kapitel 2.4.1	<p>1) Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite (MID)</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG berücksichtigt die vom pU vorgelegten Auswertungen der Ereigniszeitanalysen um 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 sowie um 7 und 10 Punkte für den EQ-5D VAS aus mehreren angeführten Gründen nicht.</p> <p>Insbesondere führt das IQWiG mit Verweis auf sein kürzlich aktualisiertes Methodenpapier aus, dass für die Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite zu berücksichtigen seien.</p> <p>BMS begrüßt, dass eine MID von 15% angewendet werden kann, sofern für ein Instrument noch keine etablierte MID vorhanden wäre.</p> <p>Aus Sicht von BMS sollten jedoch für die Instrumente, für die schon eine etablierte und vom G-BA in der Vergangenheit anerkannte MID besteht, diese auch weiterhin in den Nutzenbewertungen anerkannt werden, wie im vorliegen Fall z.B. für den EQ-5D VAS mit 7 und 10 Punkten.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Durvalumab nach § 35a SGB V.

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Imfinzi® 50mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2021. [Aufgerufen am 18.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022230>.
2. IQWiG. Durvalumab (ES-SCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Aufgerufen am 18.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4061/2020-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-589.pdf
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2020. [Aufgerufen am 18.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022541>.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Durvalumab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Februar 2021
von 11:00 Uhr bis 12:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner
Herr Dr. Ebsen
Herr Dr. Schmid-Bindert
Frau Dr. Buschmann

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

Frau Lux
Frau Stürmlinger

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

Frau Dr. Mark
Herr Dr. Wittig

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA :**

Herr Pieper
Frau Friedrich

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Dr. Reinmuth

Angemeldete Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Dr. Eberhardt
Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

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

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bei dem Wetter heute ist es ein großer Vorteil, dass wir digital tagen können, sonst wären wahrscheinlich einige nicht in Berlin angekommen. Wir befinden uns im Nutzenbewertungsverfahren Durvalumab, neues Anwendungsgebiet, Erstlinie des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember des vergangenen Jahres. Stellung genommen haben AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer, die DGP, die DGHO, noch mal DGP und AIO in einer gemeinsamen Stellungnahme, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, MSD Sharp & Dohme GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, da wir ein Wortprotokoll führen. Zugleich der Hinweis: Wenn Sie sich nachher zu Wort melden, bitte im Chat jeweils ein X oder ein W schicken, damit wir niemanden übersehen; denn Winken bei den vielen Kacheln könnte schon mal in die Irre führen.

Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein Frau Dr. Büchner, Herr Dr. Ebsen, Herr Dr. Schmid-Bindert und Frau Dr. Buschmann, für die DGP Herr Dr. Reinmuth, für die AIO Herr Dr. Eberhardt – der fehlt noch –; Herr Professor Dr. Huber für die AIO, für die DGHO Herr Professor Dr. Griesinger – ist noch mit Fragezeichen – und Herr Professor Dr. Wörmann, für Boehringer Frau Lux und Frau Stürmlinger, für MSD Frau Dr. Mark und Herr Dr. Wittig, für Bristol-Myers Squibb Herr Pieper und Frau Friedrich und für den vfa wieder Herr Dr. Rasch; der war eben schon da und ist immer noch da. Guten Morgen, Herr Dr. Rasch, zum zweiten Mal. – Danke.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen, und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das? – Frau Dr. Büchner, ich vermute Sie.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich habe eine Frage. Wir hatten bisher noch keine digitale Anhörung. Melden wir uns auch mit Namen und Firma zu Wort, wenn es Wortmeldungen gibt, oder braucht man das hier nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich sage dann immer, wer dran ist.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Wunderbar, dann sparen wir uns das. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken für die Möglichkeit. – Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich, dass wir zu Durvalumab Stellung nehmen können. Ich hoffe, das funktioniert. Ich habe allen Kindern und Menschen gesagt hat, dass sie aus dem Internet herausgehen müssen, damit die Verbindung stabil ist. Sehen Sie uns das nach; sollte irgendetwas technisch nicht so funktioniert, wie wir uns das wünschen.

Ich bin heute mit Frau Dr. Buschmann und Herrn Dr. Ebsen hier, die beide maßgeblich das Dossier verantwortet haben und bei uns, bei AstraZeneca, Experten für das Thema Lungenkrebs sind. Außerdem ist Herr Dr. Schmid-Bindert dabei, der bei AstraZeneca den Bereich Medizin für Lungenkrebs verantwortet und selbst über 20 Jahre klinische Erfahrung hinter sich hat, davon acht Jahre mit dem Schwerpunkt Lungenkrebs. Er ist zudem Privatdozent der Uni Mannheim.

Ich werde im Folgenden kurz etwas zu Durvalumab und der heute zu diskutierenden Indikation sagen, dann möchte ich im Wesentlichen auf vier Punkte zu sprechen kommen, die das IQWiG in seiner Bewertung hervorgehoben hat, und zwar ist das erstens die Unterteilung des Zusatznutzens auf Basis Geschlecht, zweitens die Anzahl der eingesetzten Zyklen Chemotherapie im Vergleichsarm. Dann möchte ich zur Thoraxbestrahlung und zur prophylaktischen Schädelbestrahlung, kurz PCI, etwas sagen.

Durvalumab ist ein PD-L1-Antikörper und gehört damit zur Gruppe der sogenannten Immuncheckpoint-Inhibitoren. Durvalumab wurde bereits 2018 erstmals zugelassen; damals im inoperablen Stadium III des NS-CLC, also des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms, wo es sich mittlerweile als essenzielle Therapie für diese Patientinnen und Patienten etabliert hat. Der G-BA hat damals einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Indikation festgestellt. Heute sprechen wir zur Erstlinienbehandlung in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin bei Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenem Stadium, dem sogenannten ES-SCLC. Diese Indikation ist seit Ende August 2020 zugelassen.

Mittlerweile sind ungefähr – das kann man nie so ganz genau sagen – knapp 100 Patienten mit dieser Indikation schon mit Durvalumab therapiert worden. Das SCLC ist die aggressivste Form des Lungenkarzinoms mit leider häufig sehr früher Metastasierung und einer sehr hohen Rezidivrate und daraus resultierend einer entsprechend schlechten Prognose. Die Erstdiagnose erfolgt in der Regel bereits im metastasierten Stadium, also im ES-SCLC, Extensive Stage, und das betrifft ungefähr zwei Drittel aller Patientinnen und Patienten. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose ist etwa 75 Jahre. Die Überlebensaussichten insgesamt beim SCLC sind sehr schlecht, nur etwas mehr als ein Drittel überlebt das erste Jahr nach Diagnosestellung. Also das mediane OS liegt bei ungefähr zehn Monaten. Nach fünf Jahren sind weniger als 10 Prozent der Patientinnen und Patienten noch am Leben.

Der bisherige Therapiestandard war eine medikamentöse Therapie mit palliativer Intention. Gemäß der S3-Leitlinie ist das eine Chemotherapie mit Cis- oder Carboplatin, kombiniert mit Etoposid. Das hat der G-BA als zVT definiert, und das haben wir so im Dossier abgebildet. Die Patienten, die keine Platinchemo tolerieren, werden alternativ mit Etoposid-Monotherapie behandelt oder auch symptomorientierter palliativer Therapie in Best Supportive Care. Das erfolgt jeweils nach Maßgabe des Arztes. Obwohl wir sehen, dass 50 bis 60 Prozent der Patientinnen und Patienten initial auf die Chemotherapie ansprechen, erleiden doch mehr als 50 Prozent innerhalb der ersten sechs Monate einen Progress, und das unterstreicht den deutlichen Bedarf einer weiteren Therapieoption, die das Risiko, zum einen, einen Progress zu erleiden, verringert, aber eben auch das Gesamtüberleben verlängert. Hier bietet Durvalumab eine neue relevante Therapieoption für diese Patientinnen und Patienten.

Für die Nutzenbewertung wurde die Zulassungsstudie von Durvalumab herangezogen, die sogenannte CASPIAN-Studie. Wir haben hier eine Metaanalyse der globalen Kohorten, der eigentlichen ITT, zusammen mit der chinesischen Kohorte vorgelegt. Die wesentlichen

Ergebnisse dieser Studie sind zum einen eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens von 10,6 Monaten auf 13,4 Monate; das ist eine Risikoreduktion von 26 Prozent. Um das vielleicht einmal in den Kontext zu stellen: Seit 20 Jahren sind damit die Immuncheckpoint-Inhibitoren die erste neue Therapieoption für die Behandlung des ES-SCLC, bei der wir ein medianes OS von über 13 Monaten in einer Phase-III-Studie sehen. Wir sehen außerdem in der CASPIAN-Studie ein Hinauszögern der Krankheitsprogression mit einer Risikoreduktion um 17 Prozent, die Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie mit einer Risikoreduktion von rund 28 Prozent. Wir sehen eine längere Erhaltung der emotionalen Funktion, also ein positiver Effekt auf die Lebensqualität bei einer Risikoreduktion von 29 Prozent, und wir sehen insgesamt keine neuen Sicherheitsaspekte über die bekannten immunvermittelten Nebenwirkungen hinaus. Wir sehen keine Unterschiede in den SUE, und auch die Rate der Therapieabbrüche ist in beiden Armen gleich niedrig

Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung für diese neue Indikation von Durvalumab einen Zusatznutzen festgestellt. Das IQWiG sieht einen beträchtlichen OS-Vorteil für alle Patientinnen und Patienten. Allerdings sieht das IQWiG aufgrund eines fehlenden Effektschätzers Unsicherheiten für die Safety-Ergebnisse bei den Frauen. Dies bezieht sich auf eine Unterkategorie der immunvermittelten Nebenwirkungen mit einem CTCAE-Grad von > 3. Basierend darauf kommt das IQWiG zu unterschiedlichen Bewertungen im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens, nämlich auf beträchtlich bei Männern und nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich bei Frauen. Diese Differenzierung sehen wir als nicht sachgemäß an; das haben wir in der Stellungnahme noch einmal deutlich hervorgehoben. Das bestätigt auch die EMA, die in ihrer Bewertung ebenfalls zu dem Ergebnis kommt, dass das Safety-Profil keine relevanten Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht zeigt.

Wir sehen auch keine weiteren Effektmodifikationen bei der Überkategorie der immunvermittelten Nebenwirkungen, und wir sehen auch nicht in weiteren Subkategorien, wie zum Beispiel schwerwiegende oder nicht schwerwiegende immunvermittelte Nebenwirkungen, positive Interaktionen. Wenn wir uns die einzelnen Ereignisse im Detail anschauen, sehen wir sechs Ereignisse im Durvalumab-Arm bei den Frauen. Das war dreimal Diarrhö, das war eine Reaktion an der Einstichstelle, einmal Pneumonitis und einmal Typ-I-Diabetes. Es ist mir sehr wichtig, hervorzuheben, dass bei vier der sechs Patientinnen zum Zeitpunkt des Datenschnittes diese Ereignisse bereits nicht mehr vorlagen. Lediglich eine Diarrhö hat zum Abbruch der Studienmedikation geführt. Entsprechend möchten wir hier noch einmal bekräftigen, dass eine Aufspaltung des Zusatznutzens nach Geschlecht aus unserer Sicht nicht angezeigt ist.

Die Anzahl der Chemozyklen im Vergleichsarm: Hier ist die Situation so, dass das Studiendesign im Komparatorarm vier bis sechs Zyklen EP, also Etoposid plus Platinchemo, nach Maßgabe des Arztes vorsieht. Das entspricht der S3-Leitlinie, der Leitlinie der DGHO, aber auch anderen internationalen Leitlinien. All diese Leitlinien sehen eine Therapiefortführung über vier Zyklen hinaus vor, wenn der Patient davon profitiert. Die Entscheidung, wie viele Zyklen ein Patient bekommt, wurde in der CASPIAN-Studie patientenindividuell vom Prüfarzt anhand von Ansprechen und Verträglichkeit getroffen. Wenn wir uns einmal die deutsche Versorgungssituation anschauen – wir haben uns dazu die Zahlen der Thoraxklinik Heidelberg angeschaut –, dann sehen wir, dass auch dort mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten mehr als vier Zyklen bekommen hat. Von denen, die mehr als vier Zyklen bekommen haben, haben 90 Prozent der Patientinnen und Patienten sechs Zyklen

bekommen, sodass aus unserer Sicht das Studiendesign die Versorgungsrealität hier sehr gut abbildet.

Ein weiterer Punkt, den das IQWiG aufgegriffen hat, war die konsolidierende Thoraxbestrahlung. In CASPIAN war die konsolidierende Thoraxbestrahlung nicht vorgesehen; es gibt zurzeit in den Empfehlungen der Leitlinien hier auch keinen vollständigen Konsens. Die Leitlinien beziehen sich auf Studien aus 1999; also die S3-Leitlinie, bzw. 2015, das ist die DGHO, wo kein eindeutiger OS-Vorteil für das Gesamtkollektiv für die konsolidierende Thoraxbestrahlung gezeigt werden konnte, sodass diese Behandlungsoption keinen Therapiestandard darstellt, in den Empfehlungen als Kann-Empfehlung nur für ausgewählte Patienten vorgesehen ist und auch in der Praxis tatsächlich sehr uneinheitlich angewandt wird.

Eine Anmerkung: Diese konsolidierende Bestrahlung ist unbedingt von der palliativen Bestrahlung zu unterscheiden. Die palliative systemorientierte Bestrahlung, deren Einsatz wiederum in den Leitlinien unter bestimmten Bedingungen geprüft werden kann, dient eben nicht der Überlebenszeitverlängerung, sondern lediglich der Schmerzlinderung und Vermeidung von Komplikationen, und außer bei Zielläsionen war diese lokale palliative Bestrahlung in der CASPIAN-Studie erlaubt. Im Nachgang eines Progresses war die palliative Thoraxbestrahlung grundsätzlich möglich, sodass wir hier eine Einschränkung bei den nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen der CASPIAN-Studie nicht sehen und nicht nachvollziehen können, weil auch hier die Versorgungsrealität hinreichend abgebildet ist.

Als letzten Punkt möchte ich die prophylaktische Schädelbestrahlung, kurz PCI, ansprechen. Die Empfehlung zur Durchführung der PCI wird derzeit sehr kritisch diskutiert. Die Ergebnisse der Slotman-Studie aus dem Jahr 2007, auf der die Leitlinien beruhen, wurden durch eine neuere Studie, die Takahashi-Studie von 2017, nicht bestätigt. Wir sehen in der Praxis, dass die PCI zunehmend weniger eingesetzt wird, was sich auch in der CASPIAN-Studie widerspiegelt. Wenn wir uns hier Daten aus der Thoraxklinik Heidelberg anschauen, sehen wir, dass der Anteil von Patienten mit PCI in den Jahren 2010 bis 2017 von rund 16 Prozent in den letzten zwei Jahren auf 10,4 Prozent gesunken ist, was durchaus mit den 8 Prozent PCI-Patienten vergleichbar ist, die sich nach Ermessen des Prüfarztes im Vergleichsarm der CASPIAN-Studie wiederfinden.

Damit bin ich auch schon am Ende, sodass man zusammenfassend feststellen kann, dass die CASPIAN-Studie die Versorgungsrealität zum einen gut abbildet und zum anderen, dass wir mit Durvalumab einen Wirkstoff mit einem beträchtlichen OS-Vorteil zur Verfügung haben, was aus unserer Sicht eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten bedeutet. – Damit, Herr Professor Hecken, übergebe ich das Wort gerne wieder an Sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner, für diese Einführung. – Ich stelle für das Protokoll fest, dass Herr Dr. Eberhardt seit 10:04 Uhr zugeschaltet ist. – Ich hätte die erste Frage an die Kliniker, und die betrifft die beiden Punkte, die sowohl das IQWiG als auch Frau Dr. Büchner gerade adressiert haben. Wir haben in der Dossierbewertung des IQWiG die Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht, die dort problematisiert wird. Mich würde aus Sicht der Kliniker interessieren, wie Sie diese Effektmodifikation einschätzen. Sie haben in Ihren Stellungnahmen ausgeführt, dass es sich hierbei möglicherweise um einen Zufallseffekt handeln könnte. Der zweite Punkt, auch das hat Frau Büchner als vorletzten

Punkt angesprochen, ist die Frage, welchen Stellenwert Sie der prophylaktischen Schädelbestrahlung sowie der konsolidierenden und der palliativen Thoraxbestrahlung im vorliegenden Anwendungsgebiet beimessen. Das war auch ein relevanter Punkt aus der IQWiG-Dossierbewertung. Hierzu hat sich Herr Professor Wörmann gemeldet. – Herr Wörmann, dann beginnen wir mit Ihnen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde gern mit der ersten Frage anfangen, da geht es um die Relevanz der geschlechtsbezogenen Differenzierung, und dann vielleicht an die Kollegen bezüglich der praktischen Durchführung der Bestrahlung von Schädel oder Thorax überführen. Der vielleicht wichtigere Punkt für uns ist, dass wir mit relativ breitem Rücken hier sitzen, weil wir inzwischen vier Studien zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim kleinzelligen Lungenkarzinom in fast derselben Indikation haben. Davon sind die Daten zu Atezolizumab – die kennen Sie – publiziert und hier diskutiert worden. Pembrolizumab ist im *Lancet* gut publiziert, die Daten von Nivolumab sind nicht gut publiziert, deshalb haben wir uns da etwas zurückgehalten. Der Punkt, warum ich das hier ausführe, ist, dass die Daten insgesamt relativ gleich sind und alle drei gerade zitierten randomisierten Studien einen Überlebensvorteil mit einem Hazard Ratio zwischen 0,7 und 0,8 zeigen. Das ist übereinstimmend in den drei Studien der Fall. Also, hier war es eine Reduktion der Sterblichkeit zwischen 20 und 30 Prozent. Bei Pembrolizumab gibt es keine Zulassung, soweit ich weiß auch keinen Antrag. Atezolizumab haben Sie schon bewertet und einen geringen Zusatznutzen festgelegt.

Der vielleicht wichtige Punkt ist, wenn man sich die Überlebenskurven anschaut, dass zum einen diese Hazard Ratio verbessert wird. Ich glaube, aus der klinischen Sicht ist besonders wichtig, dass es nach etwa 24 bis 36 Monaten einen Unterschied in der Überlebensrate von jeweils fast einer doppelt so hohen Überlebensrate bei den Patienten in dem jeweiligen Immuncheckpoint-Inhibitorarm gibt. Da sehen die Kurven bei den drei Präparaten ziemlich gleich aus. Konkret: Während es vielleicht nur etwa 10 bis 15 Prozent Überlebensrate in dem Kontrollarm gibt, wie es gerade zitiert wurde, liegt das bei über 20 Prozent in dem jeweiligen Immuncheckpoint-Inhibitorarm. Das heißt, es gibt eine kleine Gruppe; die quantifizieren wir bei 10 bis 15 Prozent, die offensichtlich langfristig von dem Immuncheckpoint-Inhibitor profitiert.

In diesen anderen Studien gibt es keine Geschlechtsunterschiede; weder bei Pembrolizumab noch bei Atezolizumab. Auch bei Nivolumab gibt es die Unterschiede nicht, und da auch Durvalumab in der bisher zugelassenen Indikation diesen Geschlechtsunterschied nicht zeigt, haben wir uns mutig hingewagt und gesagt, das ist möglicherweise eher ein statistisches Problem. Wir haben bisher keine Hinweise, dass die Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Kleinzeller und spezifisch auch nicht Durvalumab geschlechtsspezifisch bei Frauen anders wirken als bei Männern. Das kann vielleicht auch dadurch bedingt sein, dass insgesamt in diesen Studien bei den Kleinzellen immer die Frauen die kleinere Gruppe sind. Insofern ist das Risiko für eine Fehlerbreite relativ höher. Die kleinzelligen Studien hier waren zwischen 28 und 30 Prozent, sonst ist es vielleicht eher eine kleinere Gruppe. Zusammenfassung: Wir glauben, dass es nach allen Daten, die wir sonst haben, keinen geschlechtsspezifischen Unterschied gibt, und deshalb vielleicht eher ein statistisch methodisches Problem dahintersteht. – Das war mein Beitrag zur Geschlechtsfrage. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Dann habe ich jetzt Herrn Dr. Reinmuth und Herrn Dr. Eberhardt, dann eine Frage von Herrn Vervölgyi. – Herr Dr. Reinmuth, bitte schön.

Herr Dr. Reinmuth (DGP): Vielen Dank. – Ich kann diesen Ausführungen grundsätzlich erst einmal zustimmen. Es ist immer so, wenn man solche Subsubgruppen analysiert, gerade wenn es geringe Zahlen sind, dann sieht man durchaus manchmal Signale, die man erst mal versuchen muss, einzuordnen. Man möchte natürlich kein Signal übersehen, deshalb denke ich, ist das schon etwas, was man diskutieren sollte. Aber es deckt sich in anderen Studien nicht; das hat Herr Wörmann gerade sehr gut, denke ich, ausgeführt. In der Praxis sehen wir in der Regel eigentlich eine sehr gute Verträglichkeit, die Substanz ist zugelassen und wird auch eingesetzt. Zudem sehen wir keine großen geschlechtsspezifischen Unterschiede. Natürlich ist es so, dass es immer wieder Patienten gibt, die Nebenwirkungen entwickeln, die auch sehr überraschend sein können und deshalb in der Ausprägung größer sein können. Man muss dann entsprechend schnell reagieren. Das ist aber sehr einzelfallabhängig und letztendlich nicht wirklich vorhersehbar. Daraus einen Trend abzuleiten, ist mir bisher jedenfalls nicht gelungen.

Zu den Fragen der Bestrahlung kann man sagen: Das sind zwei wichtige Fragen, die auch, denke ich, anhaltend diskutiert werden. Die prophylaktische Hirnbestrahlung ist aufgrund der doch durchaus vorhandenen Spättoxizität immer etwas gewesen, das wir angezweifelt haben. In der letzten Studie mit einem anderen Studiendesign zeigte sich kein Überlebensvorteil mehr und bestätigte allerdings auch diese Langzeittoxizität, sodass wir in der Praxis diese eigentlich nur noch selten durchführen. Die thorakale Bestrahlung ist in der Tat ein interessantes Thema, das letztlich nicht abschließend diskutiert ist. In der Slotman-Studie zeigte sich zwar ein progressionsfreies Überleben, was für die thorakale Bestrahlung vorteilhaft war, aber nicht im Gesamtüberleben. Jetzt ist Durvalumab nicht in dieser Fragestellung explizit untersucht worden. Deshalb, denke ich, kann man hierzu keine wirklich umfassende Bewertung abgeben. Es ist unklar. Ich glaube, dieses Thema muss in einer separaten Studie adressiert werden. Aufgrund von Sicherheitsbedenken, denke ich, war es gut ... (akustisch unverständlich) in den Vordergrund zu rücken. Das ist etwas, das wir hier nur im Einzelfall diskutieren. In den aktuellen Leitlinien, zum Beispiel aus Europa und auch Amerika, ist übrigens formuliert, dass das mehr oder weniger eine Kann-Entscheidung ist, und die Therapie mit Durvalumab ist eigentlich separat davon zu sehen.

Vielleicht zum Schluss die Frage nach vier oder sechs Zyklen der Begleittherapie: Auch das ist eine offene Frage. Es gab bisher nie einen wirklichen gezeigten Unterschied, weil die Datenlage dafür einfach zu schlecht ist. In der Klinik haben wir es immer so gehandhabt: Wenn vier Zyklen Chemotherapie Platin/Etoposid vom Patienten gut vertragen wurden und auch gut gewirkt haben, haben wir in der Regel immer versucht, sechs Zyklen, zu applizieren, sodass dann doch, wenn nicht über 50 Prozent der Patienten letztendlich mehr als vier Zyklen Platin/Etoposid bekommen haben, einfach aus der Maßgabe, dass man weiß, die Erstlinie hat in der Regel eine sehr gute Wirksamkeit, ab der Zweitlinie deutlich schlechter, sodass man versucht, den Nutzen der Erstlinie so gut wie möglich mitzunehmen. Diese Frage ist letztlich ungeklärt, aber da wir jetzt einen neuen Standard haben, denke ich, ist diese Diskussion etwas in den Hintergrund geraten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Reinmuth, für die DGP. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Eberhardt für die AIO und Herrn Professor Dr. Huber für die AIO, dann Herr Vervölgyi mit der nächsten Frage. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Danke, Herr Professor Hecken. – Ich will mich eigentlich dem, was Herr Wörmann und Herr Reinmuth gesagt haben, klinisch komplett anschließen. Ich möchte auch nichts doppelt sagen. Ich möchte nur eine Ergänzung machen, warum uns gerade die CASPIAN-Studie so wichtig geworden ist. Wenn wir hier über die Toxizitäten reden, dann ist es so, dass viele von den Klinikern immer sagen, die Cisplatintherapien sind toxischer als die Carboplatintherapien. Aber wir haben mit der CASPIAN-Studie die erste Studie, mit der wir die Möglichkeit haben, Cisplatin und Etoposid einzusetzen, und es gibt junge Patienten, die das sehr gut vertragen, und die Knochenmarktoxizität von Carboplatin/Etoposid ist toxischer als die Knochenmarktoxizität von Cisplatin/Etoposid. Das ist schon sehr lange bekannt, seit den 20 Jahren, in denen wir die Erfahrung mit der platinhaltigen Chemotherapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom gemacht haben. Das ist ein Zusatzpunkt, der für uns ganz wichtig ist. Nach der CASPIAN-Studie und der Zulassung von Durvalumab hier in der Kombination haben wir auch die Möglichkeit, zum Beispiel bei jungen Patienten Cisplatin/Etoposid und Checkpoint-Inhibitor zu geben. Das war uns bisher verwehrt, wir mussten praktisch das Carboplatin in der Kombination einsetzen, was von vielen Klinikern eher als etwas suboptimal angesehen wird und, wie gesagt, manchmal auch durchaus etwas toxischer. – Das sollte mein Punkt sein. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Professor Huber, bitte.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Ich halte die Möglichkeit der Cisplatingabe bezüglich der Frage PCI, thorakale Bestrahlung auch für sehr relevant. Bezüglich der Anzahl der Zyklen müsste man sehr ins klinische Detail gehen, um eine abgewogene Stellungnahme dazu abzugeben. Das übersteigt, glaube ich, hier den Rahmen. Aber ich möchte betonen, dass die Bedingungen für beide Arme gleich waren, und mir ist keine wirkliche Imbalance bekannt, sodass ich denke, dass das Endergebnis der Zugabe von Durvalumab klar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Huber. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi vom IQWiG. Herr Vervölgyi, bitte schön.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich würde gern auf mehrere Punkte eingehen. Das erste wäre die Effektmodifikation beim Geschlecht bei den schweren immunvermittelten UE. Natürlich muss man das Ergebnis am Ende diskutieren, was das für die Bewertung bedeutet und welchen Stellenwert es hat. Dafür müsste man aber erst einmal alle Ergebnisse haben. Der Hauptgrund, warum wir den Zusatznutzen unterteilt haben, war, dass uns nicht alle Informationen für die Beurteilung dieser Effektmodifikation vorlagen. Bis jetzt – auch mit der Stellungnahme, hat der Hersteller das nicht nachgereicht – liegt uns zum Beispiel für die Frauen kein p-Wert vor. Das wäre möglich gewesen, man hätte einen Logrank-Test rechnen können. Dann hätten wir das Ergebnis gewusst und wüssten, ob das ein signifikanter Unterschied ist oder nicht, um das besser beurteilen zu können. Auch eine Kaplan-Meier-Kurve dazu, getrennt nach Geschlecht, wäre hilfreich gewesen; auch die liegt bisher nicht vor.

Zu den Punkten Bestrahlung und Chemotherapiezyklen: Unseres Erachtens ging es bei der Thoraxbestrahlung maßgeblich um die palliative Bestrahlung. Es geht nicht nur darum, ob es ein Überlebensvorteil ist, sondern ob den Patienten gegebenenfalls eine wichtige symptomatische Therapie vorenthalten wird. Das kann auch Auswirkungen auf Endpunkte haben, auch wenn das in beiden Gruppen gegebenenfalls gleich gehandhabt wird. Herr Huber hat gerade gesagt, dass es grundsätzlich für beide Studienarme gilt. Das gilt tatsächlich nur für die Thoraxbestrahlung, bei der PCI und den Chemotherapiezyklen ist das anders. Bei der PCI ist es so, dass es im Interventionsarm grundsätzlich verboten war. Ich hätte gern eine Stellungnahme vom Hersteller, warum das so war, weil das eigentlich in der Atezolizumab-Studie zum Beispiel nicht der Fall war. Ganz klar war uns das nicht.

Was die Chemotherapiezyklen angeht: Im Durvalumab-Arm gab es entsprechend der Zulassung vier Chemotherapiezyklen, danach war Schluss. Im Vergleichsarm waren es vier bis sechs. Da möchte ich gerne an die Kliniker zurückfragen. In der Anhörung zu Atezolizumab, die wir vor ungefähr einem Jahr hatten, gab es eine andere Situation, nämlich dass tatsächlich nur vier Chemotherapiezyklen möglich waren, und wir diskutiert haben, dass es im deutschen Versorgungskontext normalerweise vier bis fünf Zyklen gibt. Jetzt sind es hier vier bis sechs mit einem relativ hohen Anteil von sechs Zyklen bei den Patienten. Deshalb wollte ich nachfragen, wie das im Zusammenhang mit den Ausführungen vor einem Jahr zu sehen ist, und zweitens, ob man Patienten gegebenenfalls charakterisieren kann, bei denen man mehr Chemotherapiezyklen gibt als eben diese vier bis fünf, die im letzten Jahr diskutiert worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Dann zunächst die Frage an den pU, die zu beantworten wäre, wieso hier Ausschluss oder Nichtermöglichung. Wer kann dazu etwas sagen?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Das wird Herr Dr. Schmid-Bindert übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Schmid-Bindert.

Herr Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Es ist so, dass die palliative Bestrahlung in der CASPIAN-Studie erlaubt war. Ich möchte nur noch mal kurz die Begriffe erklären, die schon angeschnitten waren, aber ich glaube, das ist wichtig für das Verständnis. Die thorakale Radiotherapie konsolidierend macht man praktisch, wenn die Chemotherapie erfolgt ist und gut angesprochen hat, um den Residualtumor zu kontrollieren, in der Hoffnung, dass das den Verlauf bessert. Hier haben die Slotman-Daten gezeigt, dass dieser Effekt, wie schon ausgeführt wurde, marginal ist. Deshalb ist es kein Versorgungsstandard und wurde weggelassen, in beiden Zulassungsstudien übrigens, um hier ein sauberes Studiendesign zu haben.

Die palliative Bestrahlung war erlaubt, außer für Zielläsionen. Palliative Bestrahlung heißt, dass irgendwo zum Beispiel im Thorax Metastasen waren und Schmerz im interkostalen Nerv verursachten, und man bestrahlt diesen, um die Schmerzen zu lindern. Das war in der CASPIAN-Studie erlaubt, sodass wir der Meinung sind, dass sie eigentlich von der Supportivtherapie her adäquat ausreichend behandelt waren. PCI ist per se, wie schon ausgeführt wurde, im Moment umstritten und wird zunehmend weniger angewandt. Das Ziel der CASPIAN-Studie war, einen neuen Therapiestandard mit Immuntherapie plus Chemotherapie zu etablieren. Die PCI war dabei keine Fragestellung. Erstens gab es zum

Zeitpunkt der Studienplanung noch keine Sicherheitsdaten zur gleichzeitigen Gabe von Durvalumab und Bestrahlung. Das ist ein Grund. Ein anderer Grund ist, dass der Stellenwert der PCI im Rahmen der neuen Immuntherapieära auch neu bewertet werden muss, und die Ergebnisse zeigen, dass in beiden Armen das Neuaufreten von Hirnmetastasen gleich groß war. Wie vorhin ausgeführt, hat der Versorgungskontext im Beispiel der Uniklinik Heidelberg auch gezeigt, dass diese Therapie sehr wenig angewandt wird. Deshalb, denke ich, war das Studiendesign gerechtfertigt. – Ich glaube, die Fragen sind beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schmid-Bindert. – Nachfrage dazu von Herrn Vervölgyi, dann zum zweiten Teil Herr Professor Huber, Herr Professor Wörmann, dann Frage von Frau Groß, GKV-SV. Aber zunächst Nachfrage Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich hätte eine Rückfrage zu der Thoraxbestrahlung. Sie haben recht, natürlich ist es so, dass nur die Zielläsionen nicht bestrahlt werden durften, aber auch diese könnten symptomatisch sein. Also theoretisch könnte es doch sein, dass die Patienten eine symptomatische Therapie gebraucht hätten, aber nicht bekommen haben, weil genau diese Zielläsionen für die Patienten belastend, schmerzhaft, wie auch immer waren. Eine andere Frage habe ich eben vergessen, zu stellen. Deshalb stelle ich die jetzt direkt, weil sie auch an den Hersteller geht: Haben sie den p-Wert für die Frauen für die schweren immunvermittelten UE und Kaplan-Meier-Kurven? Können Sie die nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wieder Herr Schmidt-Bindert.

Herr Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ich antworte zunächst auf die Frage mit den Zielläsionen. Also, die Bestrahlung der Zielläsionen war übrigens auch in der Atezolizumab-Studie nicht erlaubt, denn die RECIST-Läsionen – – Man definiert bei Therapiebeginn bis zu maximal fünf Läsionen, damit man den Therapieerfolg messen kann. Wenn diese Zielläsionen Probleme machen, bedeutet es meist, dass der Patient einen Progress hat, und zum Zeitpunkt des Progresses war es dann erlaubt, auch diese anderen Läsionen zu bestrahlen. Das galt nur während der Begleittherapie, also parallel zur medikamentösen Therapie, sodass die supportive Therapie der Patienten gewährleistet war.

Ich kann jetzt nicht auf die Statistik antworten, das kann gleich die Frau Kollegin machen. Ich möchte nur sagen, dass wir diese immune-related adverse events ernst nehmen und uns auch genau angeschaut haben. Ich glaube nicht, dass man diese Frage mit der Statistik beantworten kann. Wir sehen, wenn man sich die Gesamtheit anschaut, dass nur sechs Frauen diese Grad III oder IV immune-related adverse events hatten, und bei Männern waren es acht; also in der gleichen Größenordnung. Die einzelnen Events wurden bereits genannt und waren vorübergehend. Wir haben Daten von über 3.000 Patienten Durvalumab in der Monotherapie und verschiedenen Tumorarten. Wir haben auch mittlerweile Daten von über 18.000 Patienten in AstraZeneca-Studien, Durvalumab im Stadium III, und nirgendwo sieht man Sicherheitsbedenken im Geschlechtsspezifischen. Es gibt keine medizinische Evidenz, die darauf hindeutet, dass es hier Unterschiede geben würde. Deshalb glauben wir, dass es keine Sicherheitsbedenken speziell bei Frauen gibt. – Ich weiß nicht, ob Frau Büchner noch etwas zur Statistik ergänzen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich frage einmal. Frau Büchner, haben Sie die Daten, die Herr Vervölgyi adressiert hat?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Wir haben diese Tests nicht gemacht und auch nicht in der Stellungnahme eingereicht, wie Sie eben sagten, weil wir aus unserer Sicht umfangreiche Daten dazu eingereicht und das Thema hinreichend adressiert haben, sodass wir uns davon keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn versprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Büchner. – Jetzt Herr Professor Huber, dann Herr Professor Wörmann, dann Frau Groß und Herr Jantschak. – Bitte schön, Herr Huber.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Bezüglich der Frage von Herrn Vervölgyi: Die Datenlage hat sich gegenüber der Anhörung zu Atezolizumab nicht geändert. Aber die Argumentation, wenn ich mich recht erinnere, ist diesbezüglich unterschiedlich, dass wir jetzt bei Durvalumab die längere Gabe von Chemotherapien im Kontrollarm und die höhere Bestrahlungsrate diskutieren. Beides würde nach meinem Verständnis bezüglich Effektivität hier die Effektivität der Kontrolltherapie verstärken, sodass ich denke, dass wir das nicht überbetonen sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Wörmann, dann hat sich Herr Dr. Reinmuth noch zu der Frage von Herrn Vervölgyi gemeldet und dann kämen Frau Groß und Herr Jantschak. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben in unseren Leitlinien verschiedene Versionen. Wir haben immer geschrieben, vier bis sechs Zyklen Chemotherapie sind Standard. Wir haben gleichzeitig darauf hingewiesen, dass bei den meisten dieser sehr rasch progredienten Erkrankungen nach etwa zwei Zyklen abgeschätzt werden kann, ob die Patienten ansprechen. Ob vier bis fünf und sechs einen großen Unterschied machen, würde ich eher mit Nein beantworten. Wenn ich mir die Vergleichsarme der eben erwähnten Studien anschau, sowohl zu Pembrolizumab, Atezolizumab, jetzt Durvalumab oder auch zu Nivolumab plus Ipilimumab sehen die Kontrollarme alle ungefähr gleich aus. Auch da scheint sich die Anzahl der Zyklen nicht wesentlich auf den Gesamterfolg ausgewirkt zu haben. Die Frage, ob man doch sechs Zyklen gibt, ist, glaube ich, eher eine individuelle Entscheidung, und da kommt genau das hinein, was die Kollegen vorhin gesagt haben. Es geht bei dieser Gruppe von Patienten ganz wesentlich um die Lebensqualität und darum, wie sie mit den jeweiligen Nebenwirkungen und der Therapie zurechtkommen und ob man ihnen dann sechs Zyklen empfiehlt oder weniger. Ich glaube, das, was wir beim letzten Mal mit vier bis fünf oder jetzt in der Studie sechs Zyklen, gesagt haben, würden wir nicht besser in Daten fassen können. Ich glaube nicht, dass es einen wirklichen Einfluss auf das Gesamtergebnis hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Reinmuth.

Herr Dr. Reinmuth (DGP): Ich will das nur kurz unterstreichen. Ich glaube, die Frage, ob man vier machen darf oder sechs machen muss, ist jetzt nicht Thema gewesen, und ich glaube, was uns am Design der CASPIAN gefallen hat, ist die mögliche Flexibilität. Man darf nicht vergessen, diese Erkrankung hat eine so schlechte Prognose, dass wir jeden Therapiearm so gut wie möglich nutzen müssen, weil danach die Prognose wirklich sehr schlecht wird.

Dementsprechend war das Ausschöpfen der Möglichkeiten immer das oberste Ziel. Das ist eben individuell und wird unterschiedlich interpretiert. Es ist aber nicht in ein klares Paradigma zu fassen, ob man nur vier machen darf oder sechs machen muss. Vier ist nicht falsch, sechs ist kein Zwang; das war die bisherige Lesart und das immer in Abwägung zwischen Nutzen und Toxizität, die in den letzten beiden Zyklen höher geworden ist. Wie Herr Eberhardt schon ausgeführt hat, die Flexibilität, dass man vier oder sechs oder auch Platin frei wählen kann, halte ich eher für eine Stärke dieser Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Reinmuth. – Jetzt habe ich Frau Groß, GKV-SV. Bitte schön, Frau Groß.

Frau Groß: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage explizit zur PCI. Es wurde von Herrn Professor Huber auf die Imbalancen abgehoben bzw. dass es keine Imbalancen gebe, aber es geht mir speziell um den Vergleichsarm. Da ist die Frage: Bilden die 8 Prozent die PCI in der Versorgungsrealität tatsächlich adäquat ab? Es gibt immer noch die starke und eindeutige Empfehlung in der S3-Leitlinie, dass die PCI bei Ansprechen auf die Chemotherapie durchgeführt werden soll. Im Vergleichsarm ist die Frage der Verträglichkeit von PCI und PD-L1-Inhibitor nicht die Frage gewesen. Daher noch mal die explizite Nachfrage: Ist das wirklich die Größenordnung, die die Versorgungsrealität abbildet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß, für diese Frage. – Herr Dr. Reinmuth hat sich gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Reinmuth.

Herr Dr. Reinmuth (DGP): Das kann ich recht kurz beantworten. Ja, für mich, denke ich, bildet das die derzeitige Versorgungsrealität ziemlich gut ab. Zur Leitlinie darf man nicht vergessen: Diese Leitlinie wurde formuliert, bevor die japanische Studie mit dem deutlich besseren Studiendesign veröffentlicht wurde, die dann eben keinen Überlebensvorteil gezeigt hat, die durchaus eine Veränderung des klinischen Standards gebracht hat. Da es zwei verschiedene Studien mit unterschiedlicher Aussagekraft und unterschiedlichem Studiendesign gibt, denke ich, wird diese Frage neu bewertet werden müssen. Wir sind gerade dabei, die Leitlinie neu zu überarbeiten, und zwar diesmal komplett zu überarbeiten, nicht nur in einzelnen Bereichen zu aktualisieren, wie das bisher erfolgt ist. Dementsprechend wird die neue Leitlinie diesbezüglich wahrscheinlich eine andere Formulierung finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Möchte jemand von den Klinikern ergänzen oder ist das so okay? – Nein, ich sehe keine Ergänzungswünsche. Frau Groß, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar bezogen auf die Auswertungen der Patient Reported Outcomes, der EORTC QLQ-C30, den LC13 und die EQ-5D VAS. So, wie ich es aus der IQWiG-Dossierbewertung verstanden habe, wurde die Nutzenbewertung vorgelegt, eine Auswertung hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte, allerdings nur bis Zyklus sechs und nicht für den gesamten Beobachtungszeitraum. Es lag dann noch eine Publikation vor, in der die 10 Punkte

berücksichtigt wurden, allerdings nicht für den hier relevanten Datenschnitt und nicht für die Gesamtkohorte, also die gesamte Studienpopulation inklusive der chinesischen Kohorte. Deshalb hat man seitens des IQWiG die MMRM-Analysen herangezogen. Da ist meine Frage, warum mit der Stellungnahme die Time-to-Event-Analysen hinsichtlich der 10 Punkte oder – das wird auch diskutiert – der 15 Punkte nicht nachgereicht wurden. Aus vergangenen Verfahren ist bekannt, dass wir die Time-to-Event-Analysen in der Bewertung immer besonders hoch gewichten, auch hinsichtlich der höheren Schwelle, die notwendig ist, um bei der MMRM-Analyse möglicherweise die Relevanzschwelle zu reißen. Meine Frage ist, weshalb mit der Stellungnahme nicht auf diese Kritik eingegangen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Jantschak. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Dr. Ebsen, bitte.

Herr Dr. Ebsen (AstraZeneca): Darauf kann ich gern kurz eingehen. Wir haben im Dossier sehr umfangreiche Daten eingereicht. Wir haben nicht nur die ITT vorgesehen gehabt, sondern proaktiv die Metaanalyse zusammen mit der Chinakohorte gerechnet; da sind auch die einzelnen Kohorten häufig mit abgebildet. Wir hatten mit dieser Zeit bis zur Verschlechterung über die MID-10 einen Zeitraum abgebildet, bei dem noch 70 Prozent der Responder vorhanden sind, die Rückläufer zusammenpassen. Das sind immerhin mehrere Monate, die hier abgebildet sind. Das ist für Patienten in diesem Setting sicherlich auch kein kurzer Zeitraum. Deshalb sind diese umfangreichen Analysen, die wir eingebracht haben, nach unserem Ermessen immer noch valide, und wir würden die Bewertung auch immer noch auf dieser Basis darstellen. Zum Zeitpunkt der Einreichung – im September 2020 war das – war die MID-10 in der Spruchpraxis des G-BA durchaus ein anerkanntes Responsekriterium. Das Methodenpapier 6 ist erst am 5. November veröffentlicht worden. Das kann nach unserer Meinung nicht die Grundlage für die Nutzenbewertung darstellen. Wir hatten zusätzlich noch das MMRM-Modell abgelegt, das einen größeren Zeitraum berücksichtigt, und dann, weil das offensichtlich herangezogen worden ist, auch entsprechend die Subgruppen an dieser Stelle nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Ebsen. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Beantwortet, aber irgendwie nicht so richtig zufriedenstellend. Es ist sicherlich eine Spruchpraxis im Moment vorhanden oder retrospektiv vorhanden gewesen, was die 10 Punkte angeht, aber es ist genauso Spruchpraxis, dass wir uns immer den gesamten Beobachtungszeitraum hinsichtlich der Analysen ansehen wollen. Da ist tatsächlich die Frage, die im Raum steht, warum nicht Analysen nachgereicht wurden, zumindest für die 10 Punkte für den gesamten Beobachtungszeitraum. Man könnte hier sicherlich unterstellen, dass sich möglicherweise bei den Analysen negative Ergebnisse gezeigt haben und wenn man die MMRM-Analyse mit den höheren Schwellenwerten verwendet, dass Sie sich hierdurch möglicherweise Vorteile erwartet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ebsen, möchten Sie darauf replizieren? – Ja, bitte.

Herr Dr. Ebsen (AstraZeneca): Vielen Dank. – Vielleicht noch einmal: Wir haben ein sehr umfangreiches Set mit den Analysen eingereicht. Ich möchte nicht sagen, dass das das Hautkriterium ist, dass es ein wahnsinniger Aufwand ist, diese Analysen zu machen, aber es

wurde bereits an dieser Stelle die MMRM herangezogen, die keinen Vor- oder Nachteil gezeigt haben. Insofern wissen wir, dass dieser Zeitraum in der Response, also die Rückläufer, wenn die unter 70 fallen, dass das in der Regel auch ein K.o.-Kriterium gewesen ist. Insofern hatten wir uns hier sicherlich wenig Hoffnung gemacht, dass das in dieser Bewertung noch irgendeine Relevanz hatte. Unabhängig davon sehen wir, dass der große Treiber in dieser Bewertung der OS-Vorteil für alle Patienten ist. Insofern ist das MMRM-Modell offensichtlich die Wahl, die hier getroffen worden ist und auch hinreichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch Herr Vervölgyi dazu, dann Frau Müller. – Herr Vervölgyi, IQWiG, dann Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich muss noch einmal nachhaken, diese Frage hatte ich tatsächlich auch. Aus unserer Sicht gibt es keinen Grund, diese nicht nachzureichen oder zumindest Zyklus 6 abzuschneiden. Ob 70 Prozent in einem Zyklus noch unter Beobachtung sind oder nicht, hat für die Überlebensanalyse erst mal keine Bewandtnis. Deshalb kann ich das Argument nicht nachvollziehen, das Sie da anbringen. Es geht doch darum, alle Informationen in die Auswertung einzubringen, die es gibt. Wenn die Patienten ein Jahr lang beobachtet werden, warum soll ich dann nach Zyklus 6 abrechnen oder zumindest die Analyse abschneiden? Das macht überhaupt keinen Sinn, zumindest nicht für die Überlebensanalyse. Bei dieser 70-Prozent-Regel geht es eigentlich darum, dass unter 70 Prozent überhaupt in die Auswertung eingehen. Aber das tun Sie ja. Nur zu einem bestimmten Zeitpunkt sind nur noch wenige Patienten unter Risiko. Deshalb: Das kann ich nicht nachvollziehen, wie Sie das argumentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt, wollen Sie sich dazu äußern?

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Nur eine kurze Bemerkung: Normalerweise diskutieren wir immer in Situationen, in denen wir keinen OS-Benefit haben – – Dann haben wir einen PFS-Benefit und wollen natürlich ganz genau die Lebensqualitätsanalysen haben. Das kann ich absolut nachvollziehen, ist auch normalerweise absolut korrekt, um die Effektivitätsabschätzung adäquat zu machen. Aber hier haben wir nun mal für unsere Situation beim kleinzelligen Lungenkarzinom, fortgeschrittene Erkrankung, einen wirklich sehr guten OS-Benefit, und da denke ich, dann muss dieser auch eine gewisse Führung übernehmen. Es ist richtig, dass man sich zusätzlich die Lebensqualitätsanalysen anschaut. Ich will das auch nicht in Abrede stellen, aber man muss hier tatsächlich die Kirche im Dorf lassen und den OS-Benefit als solchen erst einmal akzeptieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, auch dazu. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe auch eine Nachfrage an den pU zu diesem einen oder den zwei etwas für uns schwierig nachzuvollziehenden Punkten. Das eine hat Herr Vervölgyi eben angesprochen. Sie haben angedeutet, es würden für den längeren Zeitraum, den gesamten Erhebungszeitraum, unter Umständen insgesamt unter 70 Prozent vorliegen. Stimmt das, oder stimmt das nur für die späteren Zeitpunkte? – Das ist meine Frage.

Dann bezüglich des Aufwandes dieser Analyse: Sie haben bereits eine Publikation vorgelegt für den gesamten Erhebungszeitraum, diese Verschlechterung um 10 Punkte oder es gibt

eine – ich weiß nicht, ob Sie sie vorgelegt haben –, wo genau die angesehen wurden, allerdings auf Basis eines höheren Datenschnitts. Eigentlich dürfte es so unglaublich aufwendig nicht sein, ein bereits geschriebenes Programm noch einmal über einen anderen Datenschnitt laufen zu lassen. Also, wenn Sie dazu noch was sagen könnten?

Meine letzte Frage ist die Effektmodifikation nach Geschlecht. Wir haben inzwischen, eigentlich sehr überzeugend, von den Fachgesellschaften gehört, dass sich das bei anderen PD-L1-Inhibitoren nicht zeigt. Sie haben gesagt, sie haben keine Effektschätzer geliefert, und Sie sagen, Sie halten das aufgrund der geringen Fallzahl nicht für relevant. Das IQWiG hat angemerkt, dass sie es gerne gesehen hätten. Ich denke, über eine Relevanz kann man dann diskutieren, wenn man wirklich die ganzen Daten vorliegen hat. Es ist eine schwierige Sache, wenn im Vorfeld darüber entschieden wird, was relevant ist und was nicht und diejenigen, die sich damit beschäftigen, nicht in die Lage versetzt werden, die Entscheidung überhaupt zu treffen. Könnten Sie dazu bitte noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte vom pharmazeutischen Unternehmer dazu ausführen? – Frau Dr. Büchner, bitte schön.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich kann zu den Fragen zur Lebensqualität, zu dem, was Herr Ebsen gesagt hat, nichts ergänzen. Bei dem angesprochenen Logrank-Test ist es so, dass wir hier die Statistik – – Das ist eine Frage, die man aus unserer Sicht schwer statistisch beantworten kann, sondern sich vielmehr diese Anzahl der Ereignisse anschauen muss, die im Wesentlichen transient sind. Wir haben sechs Frauen und acht Männer in der Studie, die diese immunvermittelten Nebenwirkungen haben, sodass wir in dieser zusätzlichen Statistik keinen Erkenntnisgewinn sehen; das ist der Hintergrund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Büchner. – Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Das ist zwar nicht das, was Sie vorhin gesagt haben. Ich hatte eigentlich angeregt, dass die Entscheidung dem G-BA überlassen werden sollte. Aber darauf sind Sie jetzt nicht eingegangen. Noch einmal kurz zum zweiten Punkt: Die Frage, welche Relevanz die Morbiditätsdaten bei diesem OS-Vorteil haben, beziehen wir sehr wohl mit ein. Wir fordern auch immer die PROs, und es wäre schön, wenn hier verwertbare Responderanalysen, gerne auch mit den alten, bisher akzeptierten Responsekriterien vorliegen würden, weil wir durchaus bei einem deutlichen Überlebensvorteil mit einbeziehen, ob sich bei der Morbidität kein Unterschied zeigt, vielleicht ein weiterer Vorteil oder eventuell ein Nachteil. Also, das ist für die Gesamtbewertung absolut relevant. Herr Jantschak hat es schon gesagt, wenn möglicherweise ein Nachteil im Raum steht – wir haben hier eine Ad-on-Analyse, wir wissen es nicht, vielleicht ist es auch ein Vorteil gegenüber der Morbidität, man weiß es nicht –, dann ist das eine relevante Auswertung, und dann ist es problematisch, wenn man sozusagen über die MMRM-Analysen auf die Hedges' g-Schwellen zurückfällt, wo man nur sehr große Unterschiede sieht. Wenn das möglich ist und schon in einer Publikation entsprechend ausgewertet wurde, dann ist es nicht so günstig für unsere Bewertung, wenn diese Sachen nicht nachgereicht werden.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielleicht darf ich dazu direkt etwas sagen: Ich hatte bisher den Wunsch von Ihnen nicht so verstanden, dass Sie das gerne noch nachgereicht haben wollen. Wenn Sie sagen, das ist für Ihre Bewertung unabdingbar, können wir gerne versuchen, die von Ihnen angesprochenen Auswertungen noch einmal durchlaufen zu lassen; ich kann

das jetzt gerade nicht sagen. Ich sehe außer Herrn Ebsen gerade niemanden von meinem Team, inwieweit das in der Kürze der Zeit überhaupt möglich ist. Aber wir können gerne versuchen, diese Daten nachzuliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Büchner. Es wäre jedenfalls nicht schlecht, wenn da noch etwas möglich wäre. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich ziehe zurück, das ist jetzt von Frau Müller sehr ausführlich angesprochen und kritisiert worden. Das war auch mein Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Weitere Wortmeldungen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, noch einmal die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Wer macht das? Frau Dr. Büchner? – Bitte schön, Frau Dr. Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Genau. Das würde ich übernehmen. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank für die Diskussion. Ich glaube, ich muss jetzt nicht noch einmal alles reproduzieren. Wir sehen mit Durvalumab ganz maßgeblich einen OS-Vorteil, den dieser Wirkstoff gegenüber der Standardtherapie zeigt. Wir möchten gerne prüfen, ob wir weitere Daten zur Lebensqualität nachreichen können. Wir haben verstanden, dass das für Sie wichtig ist und würden uns dazu kurzfristig noch einmal bei der Geschäftsstelle zurückmelden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner, ganz herzlichen Dank an alle, die an dieser Anhörung teilgenommen und uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Es hat technisch gut geklappt. Es war gut, Frau Büchner, dass bei Ihnen alles abgeschaltet wurde, was abzuschalten war. Die Qualität war sehr gut. Wir haben mittlerweile eine hohe Professionalität entwickelt, wir machen das jetzt schon seit einem Jahr in diesem Format, und die Kinderkrankheiten sind mittlerweile weg. – Damit können wir diese Anhörung beenden. Herzlichen Dank noch mal, und wir fahren mit der nächsten Anhörung fort. Die Unterausschussmitglieder müssen sich ausloggen und zur nächsten Anhörung wieder hereinkommen. Für diejenigen, die bei der Anhörung nicht mehr dabei sind, noch einen schönen Resttag. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:02 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Stand: Februar 2019

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

Durvalumab [zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">• Prophylaktische Schädelbestrahlung• Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – Teil A: Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease. (Stand 13. Juli 2018)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab L01XC28 Imfinzi®	<u>zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Imfinzi in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms
Carboplatin L01XA02 generisch	Carboplatin ist in der Behandlung folgender Karzinome angezeigt: - Kleinzelliges Bronchialkarzinom, in Kombination mit anderen Chemotherapeutika.
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin Teva® wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Kleinzelliges Bronchialkarzinom
Doxorubicin L01DB01 generisch	kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: kleinzelliges Bronchialkarzinom
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Erwachsenen.

Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Kleinzelliges Bronchialkarzinom Zur Kombinationschemotherapie.
Lomustin L01AD02 Cecenu	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: bei Lungentumor (kleinzelliges Bronchialkarzinom).
Vincristin L01CA02 Vincristin-TEVA®	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	17
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	36
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	37
Referenzen	39
Anhang	41

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DCR	Disease Control Rate
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED-SCLC	Extensive Disease Small cell lung cancer
EP	Etoposide platinum
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IP	Irinotecan-platinum
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LS-SCLC	Limited stage Small cell lung cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OS	Overall Survival
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
PCI	Prophylactic Cranial Irradiation
PFS	Progression free survival
PICO	Population Intervention Comparator Outcome
RCT	Randomisierte klinische Studie
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapy
SCLC	Small cell lung cancer

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNM	Tumour, nodes, metastases
TRIP	Turn Research into Practice Database
TRT	Thoracic Radiotherapy
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium „Extensive Disease“

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 28.02.2018 durchgeführt, die Folgerecherche am 06.12.2018. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 206 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 11 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2017 [3].

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 07.12.2017

Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Irinotecan in Kombination mit einem Platinpräparat bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease

Behandlungsziel

palliative Therapie zur Verlängerung der Überlebenszeit

Spezielle Patientengruppe

Die Kombination von Irinotecan mit einem Platinpräparat kann eingesetzt werden bei Patienten, die in der Erstlinientherapie ein Platinpräparat und Etoposid erhalten haben und bei denen so schwerwiegende, etoposidbedingte Nebenwirkungen beobachtet wurden, dass die weitere Gabe von Etoposid mit inakzeptablen Risiken verbunden wäre.

Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten, die in der Fachinformation von Irinotecan genannte Kontraindikationen aufweisen.

Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Die Kombination von Strahlentherapie mit Irinotecan wurde in klinischen Studien bei Patienten mit Rektum- und Bronchialkarzinom erprobt. In einigen Studien wurde eine Zunahme der Toxizität, insbesondere der Hämatotoxizität und der gastrointestinalen Toxizität bei Kombination von Irinotecan-haltigen Protokollen und Strahlentherapie beschrieben.

3.2 Cochrane Reviews

Amarasena IU et al., 2015 [1].

Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer

Fragestellung

To determine the effectiveness of platinum chemotherapy regimens compared with non-platinum chemotherapy regimens in the treatment of SCLC with respect to survival, tumour response, toxicity and quality of life.

Methodik

Population:

- pathologically confirmed SCLC (including both limited-stage disease and extensive-stage disease)

Intervention:

- platinum-based chemotherapy regimen in at least one treatment arm

Komparator:

- a non-platinum based chemotherapy regimen in a separate arm

Endpunkte:

- survival, tumour response, toxicity and quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1966 to August 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions and GRADE, Sensitivitätsanalysen bei Heterogenität geplant
- Heterogenitätsanalysen: substantial heterogeneity was considered to exist when the I² value was greater than 50%

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 with n=6.075
- The 32 studies were also divided a priori into subgroup comparisons according to disease staging
- 18 studies presented data on extensive-stage disease

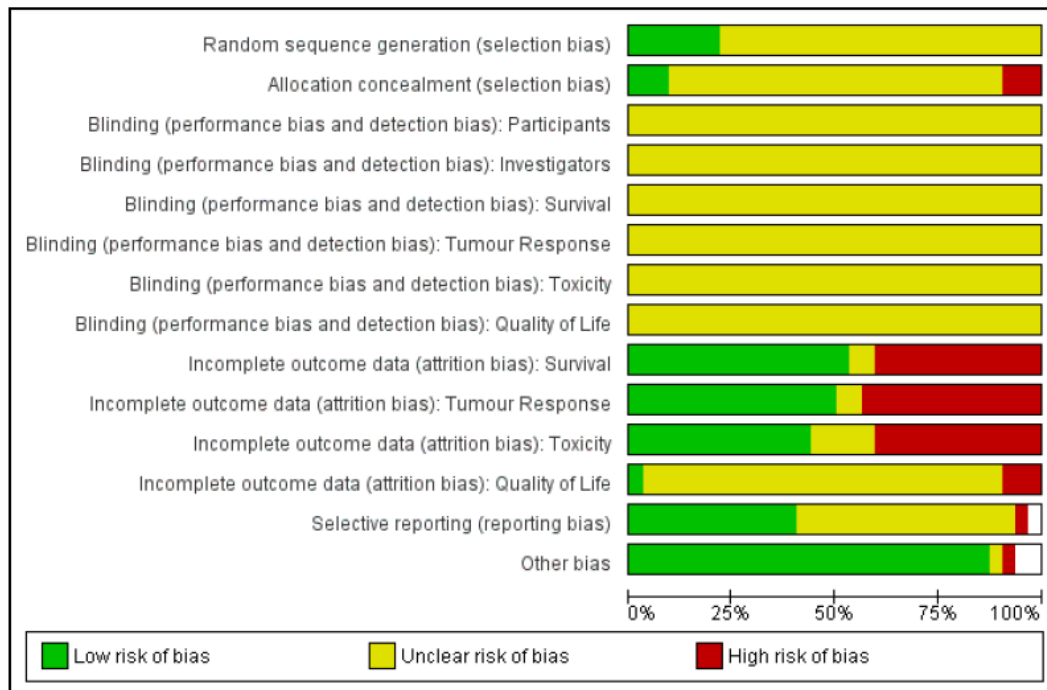
Charakteristika der Population:

- Of the included studies, nineteen were conducted in centres throughout Europe, nine in North America, three in Asia and one (Quoix 2005) conducted in both Canada and Europe. All studies were one or more years in duration.

Qualität der Studien:

- Sixteen (50%) studies were of good quality with a low risk of bias

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse für Studien mit Extensive Disease-SCLC:

- It can be seen from the results that there was substantial heterogeneity associated with a number of outcomes, including overall response, nausea and vomiting, alopecia, leukopenia and thrombocytopenia toxicity. For all of these outcomes, possible reasons for the heterogeneity were explored. No specific causes of heterogeneity were found for any of the outcomes, except for thrombocytopenia toxicity.
- Survival at six months (18 studies, 2 903 participants)
 - statistically significant effect favoring platinum-based regimens (RR 1.09, 95% CI 1.02 to 1.17)
 - no substantial heterogeneity present in the data ($I^2 = 37\%$)
 - There was no statistically significant difference between treatment groups in terms of survival at 12 months and 24 months.
- Complete Response (18 Studien, 2615 Patienten)
 - A total of 447 participants recorded a complete response, consisting of 268 participants from platinum arms and 179 participants from non-platinum arms. There was a statistically significant effect, favouring platinum-based chemotherapy regimens (RR 1.45, 95% CI 1.17 to 1.80). There was no substantial heterogeneity present in the data ($I^2 = 24\%$)
- Toxicity
 - Platinum-based chemotherapy regimens had significantly higher rates of nausea and vomiting and thrombocytopenia toxicity.
- Quality of life (4 trials)

- due to the different systems used to measure quality of life data not combined in a meta-analysis

Anmerkung/Fazit der Autoren

Platinum-based chemotherapy regimens did not offer a statistically significant benefit in survival or overall tumour response compared with non-platinum-based regimens. However, platinum-based chemotherapy regimens did increase complete response rates, at the cost of higher adverse events including nausea and vomiting, anaemia and thrombocytopenia toxicity. These data suggest non-platinum chemotherapy regimens have a more advantageous risk-benefit profile. This systematic review highlights the lack of quality-of-life data in trials involving chemotherapy treatment for SCLC. With poor long-term survival associated with both treatment groups, the issue of the quality of the survival period takes on even more significance. It would be beneficial for future trials in this area to include a quality-of-life assessment.

Kommentare zum Review

Es wurden ausschließlich die Ergebnisse der Studien mit ED-SCLC Patienten dargestellt

3.3 Systematische Reviews

Xu F et al., 2018 [11].

Siehe auch: Han D et al., [4].

Irinotecan-platinum combination therapy for previously untreated extensive-stage small cell lung cancer patients: a meta-analysis

Fragestellung

our meta-analysis was performed based on these prior studies to compare the efficacies and toxicities of IP and EP in patients with ES-SCLC.

Methodik

Population:

- ED-SCLC patients

Intervention:

- IP regimens (carboplatin or cisplatin)

Komparator:

- EP regimens (carboplatin or cisplatin)

Endpunkte:

- OS and PFS, complete response, partial response, overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), 1-year survival rate, 2-year survival rate
- Common adverse events grade 3-4 (anemia, leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, diarrhea, febrile neutropenia, infection, alopecia, fatigue and drug-related death)

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, PubMed, Embase electronic databases and ClinicalTrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs, n=2451
- All identified studies were phase III randomized controlled trials. The included publications used cisplatin with two exceptions: Hermes et al. and Schmittel et al. used carboplatin.

Charakteristika der Population:

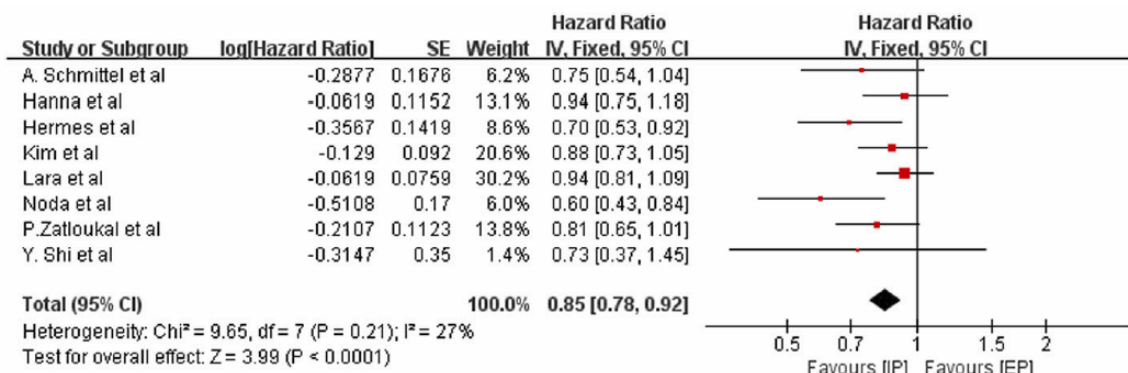
- Chemotherapy was applied in different dosages

Qualität der Studien:

	Y. Shi et al	Pan et al	P.Zatloukal et al	Noda et al	Lara et al	Kim et al	Hermes et al	Hanna et al	A. Schmittel et al	
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Allocation concealment (selection bias)	-	?	+	+	+	?	+	+	-	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	-	+	-	-	?	?	-	-	?	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	-	+	-	-	?	?	-	-	?	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	-	+	+	+	+	+	+	
Selective reporting (reporting bias)	+	-	+	+	+	+	+	+	+	
Other bias	+	?	+	+	+	+	?	?	+	

Studienergebnisse:

- OS: IP regimen likely prolongs OS (HR=0.85; 95% CI, 0.78-0.92; P<0.0001); 8 RCT n=2390



- PFS: HR=0.88 (95% CI, 0.82–0.96; p=0.002) 7 RCT, n=2181
- Overall Response Rate: 1.08 (95% CI, 1.00–1.16; P=0.05)
- disease control, 1-year survival rate: no significant differences
- 2-year survival rates: 1.77 (95% CI 1.19–2.63; P=0.01)
- Adverse Events: Toxicity analyses indicated that more patients treated with an IP regimen were likely to experience grade 3–4 diarrhea, and fewer experienced grade 3–4 hematologic toxic effects than those treated with an EP regimen.

Table 4 Toxicity outcomes in this meta-analysis

Adverse Effects		Number Of Concerning Trials	Pooled RR	95%CI	P-Value	I ² For Homogeneity
Hematological Toxic Effects	Grade 3–4 Anemia	9	0.76	0.54–1.09	0.13	60%
	Grade 3–4 Leucopenia	7	0.58	0.44–0.77	0.0002	61%
	Grade 3–4 Neutropenia	7	0.60	0.46–0.77	< 0.0001	89%
	Grade 3–4 Thrombocytopenia	9	0.46	0.31–0.70	0.0003	63%
	Grade 3–4 Febrile Neutropenia	6	0.64	0.42–0.97	0.03	55%
Non-hematological Toxic Effects	Grade 3–4 Diarrhea	9	7.96	5.21–12.17	< 0.00001	40%
	Infection	7	0.80	0.67–0.95	0.01	25%
	Alopecia	3	0.48	0.18–1.29	0.15	88%
	Fatigue	4	1.18	0.98–1.42	0.07	0%
	Drug-related Death	3	1.53	0.79–2.99	0.21	0%

Anmerkung/Fazit der Autoren

A potential limitation of this meta-analysis is related to the different doses of chemotherapy regimens, and the performance status thereof in the included trials.

In summary, for patients with ED-SCLC who have a poor prognosis, the question of which regimen to use is a relevant clinical issue requiring consideration of several factors. Given that IP regimens improved OS, PFS, and ORR as compared to EP regimens, particularly for Asian patients, we conclude that IP regimens can confer a survival benefit. Patients who were treated with an IP regimen experienced grade 3–4 diarrhea more frequently, including fatal diarrhea, and experienced fewer hematologic toxic events that were generally manageable and reversible with the application of corresponding symptomatic treatment drugs. For this reason, toxic events might be a vital factor in regimen selection. We conclude that IP regimens may substitute for EP regimens, particularly for ED-SCLC patients who have a good performance status.

Kommentare zum Review

Ein weiterer SR mit ähnlicher Fragestellung schließt aufgrund des früheren Publikationsdatums eine Studie weniger in die Metaanalyse ein. Bei vergleichbaren Ergebnissen fällt das Fazit jedoch deutlich positiver für Irinotecan aus: „In conclusion, IP chemotherapy provides superior OS compared with EP regimens for patients with ED-SCLC. The toxicity profile of irinotecan should be taken in account when proposing it as first-line therapy for ED-SCLC. Irinotecan combined with platinum should be strongly considered as a standard first-line treatment for patients with ED-SCLC.“

Maeng CH et al., 2018 [7].

The Role of Prophylactic Cranial Irradiation in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

To perform a systematic review and meta-analysis to determine the role of PCI in patients with ES-SCLC who received PCI.

Methodik

Population:

- patients with ES-SCLC

Intervention:

- PCI

Komparator:

- No PCI

Endpunkte:

- Primary: overall survival
- Secondary: 1-year survival rate, progression-free survival (PFS) and the risk of brain metastasis

Recherche/Suchzeitraum:

- up to December 2017 in MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs (n=256 received PCI and n=254 did not receive PCI)

Charakteristika der Population:

-

Qualität der Studien:

Quality assessment for randomized controlled trials through the Cochrane collaboration of the two trials included in the meta-analysis

Study, year	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and researchers	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting
Slotman et al, 2007	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk
Takahashi et al, 2017	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

- no evidence of publication bias

Studienergebnisse:

- Overall survival (all trials): no significant difference in OS between PCI and no-PCI patients

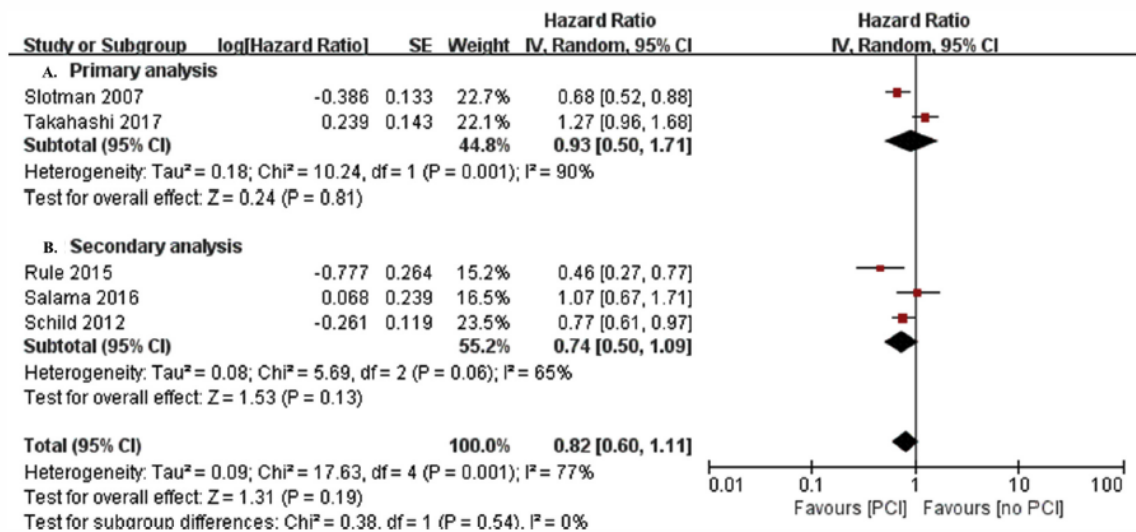


Figure 2. Paired forest plots of hazard ratios for overall survival according to study design in patients with extensive stage small cell lung cancer who received PCI versus no PCI. SE, standard error; CI, confidence interval; IV, inverse variance; df, degrees of freedom; PCI, prophylactic cranial irradiation; M-H, Mante-Haenszel method.

- Risk of brain metastasis was significantly lower in the PCI group than in the no-PCI group (HR = 0.34; 95% CI: 0.23–0.50; I² = 0%; p < 0.001); 2 RCTs n=741

Anmerkung/Fazit der Autoren

Because a substantial degree of heterogeneity existed among the trials, the meta-regression technique was used to explore heterogeneity. Specifically, we investigated study design, age, and screening for baseline brain metastases as probable sources of heterogeneity, and there were no significant factors identified.

In conclusion, PCI has not been shown to improve OS in ES-SCLC patients. Instead, because the subgroup and sensitivity analysis showed some OS benefit, this therapy would be helpful in selected patients. In addition, PCI had benefit for 1-year survival, PFS, and risk of the brain metastasis.

Kommentare zum Review

Aufgrund limitierter Datenlage wurden unerwünschte Ereignisse nicht mit in die Analyse einbezogen. Weiterhin stellen drei der fünf eingeschlossenen Studien Sekundäranalysen durchgeführter Studien dar, weshalb nur die Ergebnisse dieser beiden RCTs extrahiert wurden. Da für Endpunkte wie das PFS keine separaten Ergebnisse existieren, sind diese nicht dargestellt.

Palma DA et al., 2016 [8].

Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis

Fragestellung

Given the available evidence in this patient population, the goal of this study was to conduct a systematic review of the published literature to identify randomized trials evaluating the role of

TRT in patients with ES-SCLC and to conduct a meta-analysis to estimate the effect of TRT on OS and progression-free survival (PFS).

Methodik

Population:

- patients with ES-SCLC receiving treatment with platinum-based chemotherapy

Intervention:

- Thoracic radiotherapy (TRT)
- radiotherapy to additional sites beyond PCI and TRT, (noneplatinum-based chemotherapy regimens, and/or intrathecal chemotherapy were excluded)

Komparator:

- Non TRT

Endpunkte:

- Overall survival (OS)
- progression-free survival (PFS)
- Grade 3 to 5 radiotherapy toxicity was classified as bronchopulmonary (eg, dyspnea, cough) and esophageal (eg, esophagitis, dysphagia)

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline and Embase electronic databases up to 01/2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- nicht durchgeführt
- Heterogenitätsanalyse: I^2 and Cochran's Q statistic

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs with 604 randomized patients

Charakteristika der Population:

- TRT and non-TRT groups were well balanced across available baseline covariates
- Good performance status was present in 90% of patients receiving TRT and 92% without TRT

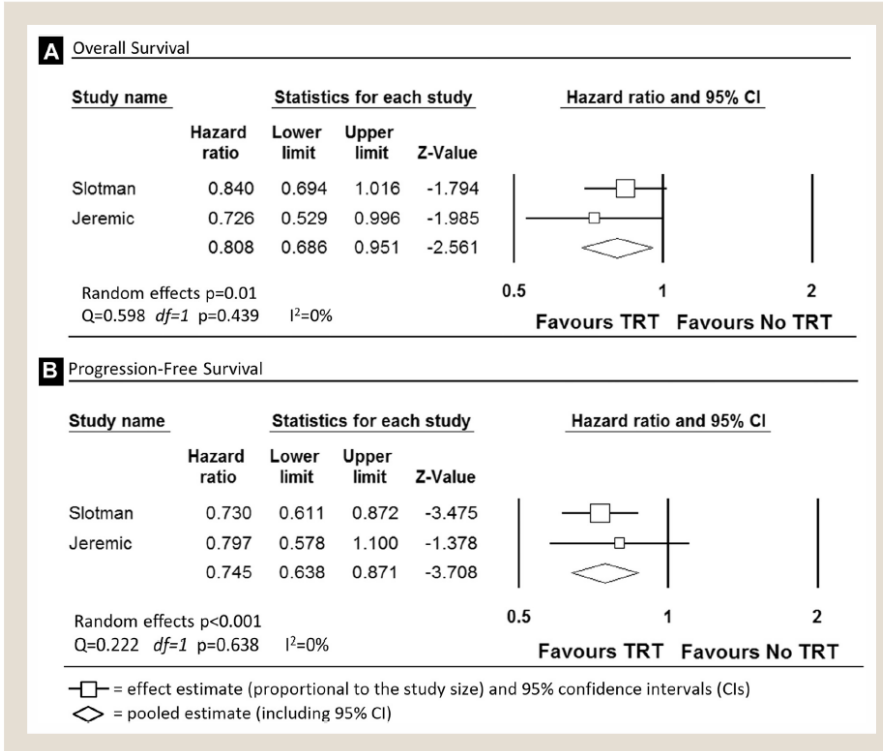
Qualität der Studien:

- N.a.

Studienergebnisse:

- OS and PFS

Figure 2 Meta-Analysis of Impact of Thoracic Radiotherapy (TRT) on (A) Overall Survival and (B) Progression-Free Survival



- Toxicity

- no difference in rates of grade 3 or higher bronchopulmonary toxicity between TRT and non-TRT groups
- Rates of grade 3 or higher esophageal toxicity did differ by treatment arm, and were 6.6% (n=20) in the TRT group and 0 in the non-TRT group ($P < .001$).
- Esophageal toxicity varied based on TRT prescription, with 27% grade 3 or higher toxicity in the trial delivering 54 Gy with low-dose etoposide-platinum versus 2% grade 3 or higher toxicity with 30 Gy TRT alone.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review with meta-analysis of 2 randomized trials indicates that TRT improves overall survival and progression-free survival in patients with extensive stage SCLC, with a small incremental risk of esophageal toxicity.

Kommentare zum Review

Es wurde keine Qualitätsbewertung der Studien vorgenommen.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2018 [6].

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) et al., 2018 [5].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Leitlinie adressiert die Versorgung aller Patienten mit einem Lungenkarzinom sowie darüber hinaus die Versorgung bzgl. Früherkennung von Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Diese S3-Leitlinie ist maximal bis 2022 oder bis zur nächsten Aktualisierung gültig.
- Neuerungen in der aktuellen LL: u.a. Therapien des Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie, palliativmedizinische Behandlung beim Lungenkarzinom)
- formalen Konsensusverfahrens.: durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen.
- Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe
- Interessenskonflikte dargelegt und Umgang beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

- Da die relevanten Empfehlungen aus dem Jahr 2010 stammen, waren sie nicht Gegenstand der aktualisierten Recherche aus dem Jahr 2014

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence

GoR

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018

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

Tabelle 7: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Da im Rahmen der Aktualisierung 2013-2018 nicht die komplette Leitlinie aktualisiert werden konnte, sondern lediglich priorisierte Kapitel enthält diese Leitlinienversion zwei verschiedene Graduierungsschemata.
- Bei den Empfehlungen der Version 2010 kam das im Anhang aufgeführte Schema zur Anwendung. Hierbei werden vier Empfehlungsgrade (A-D) unterschieden.
- Alle, für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Empfehlungen stammen aus dem Jahr 2010

9.6. Behandlung des Stadiums M1 (extensive disease)

Wahl der Chemotherapiemedikamente

Empfehlungsgrad A	Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom sollen primär eine Chemotherapie erhalten (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A). Die am häufigsten eingesetzte Kombination besteht aus den Medikamenten Platin und Etoposid. Carboplatin wird gegenüber Cisplatin aufgrund der besseren Verträglichkeit präferiert (Evidenzgrad 1b).
---------------------------------	--

Hintergrund

In randomisierten Phase-III-Studien ist die Wirksamkeit der etablierten Behandlungsprotokolle bei Patienten mit Fernmetastasierung gleichwertig, so dass kein explizit überlegenes Regime nachgewiesen werden konnte. Die Wahl der Chemotherapiekombination sollte sich daher am Allgemeinzustand und den vorhandenen Komorbiditäten der Patienten orientieren.

Das Standardtherapieprotokoll im metastasierten Tumorstadium stellt die Kombination aus einem Platinderivat (Cisplatin oder Carboplatin) plus Etoposid dar. Cisplatin und Carboplatin können bei Fernmetastasierung als gleich wirksam angesehen werden. Die deutsche Studie von Wolf et al. 1991 [993] zeigte bei Patienten mit fernmetastasierter Erkrankung gleiche Ansprechraten und Überlebenszeiten für Cisplatin und Carboplatin jeweils in Kombination mit Etoposid (Evidenzgrad 1b), eine griechische Skarlos et al. 1994 [1017] und eine skandinavische Untersuchung Lassen et al. 1996 [1018] konnten ebenfalls keine Unterschiede feststellen (Evidenzgrad 1b). Die Carboplatin-Gabe ist mit der niedrigeren Nebenwirkungsrate und der einfacheren Applikationsweise verbunden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).

Cis- oder Carboplatin-haltige Protokolle sind anthrazyklinhaltigen Regimen wie ACO (CAV) oder ACE (CDE) im metastasierten Stadium nicht signifikant überlegen ([1016], [1083], [1084], [1085], [1086]) (Evidenzgrad 1b). Der Einsatz anthrazyklinhaltiger Protokolle bleibt daher auch in der first line gerechtfertigt. Bei Einsatz anthrazyklinhaltiger Protokolle sind insbesondere cardiale und hepatische Risikofaktoren zu beachten. Ebenso sollte in jedem Falle eine simultane mediastinale oder eine großvolumige symptomatische Bestrahlung von Fernmetastasen vermieden werden.

Kombinationen mit Einschluss neuerer Zytostatika der dritten Generation sind in einigen randomisierten Phase-III-Studien gegen Standardregime verglichen worden. Die Zugabe von Paclitaxel zum Standard-PE-Regime verbesserte die Überlebenszeit der Patienten nicht. In einer Studie der CALBG [1087] wurden insgesamt 587 Patienten mit extensive disease auf eine Therapie entweder nach dem PE-Schema oder aber auf PE plus Paclitaxel randomisiert. Die Ergebnisse waren ohne jeden Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen (Evidenzgrad 1b).

Bei Verwendung der Dreifachkombination Carboplatin/Etoposid/Vincristin (CEV) war der Austausch von Vincristin gegen Paclitaxel mit einer Verbesserung der Ergebnisse verbunden. In diese Studie von Reck et al. 2003 [1088] wurden 303 Patienten mit Limited disease und 303 Patienten mit Extensive disease aufgenommen. Die mediane Überlebenszeit betrug für das Gesamtkollektiv 12,7 Monate für TEC und 11,7 Monate für CEV und die Drei-jahresüberlebensraten 9 % für CEV und 17 % für TEC (Evidenzgrad 1b).

Die Kombination Carboplatin / Paclitaxel wurde in der Studie von Baka et al. 2006 [1089] gegen ein CAV Regimen verglichen. Hier wurden insgesamt 219 Patienten mit extensive disease oder limited disease mit schlechtem Prognosescore aufgenommen. Die medianen Überlebenszeiten betragen für CAV 3 Monate und für Carbo / Paclitaxel 5 Monate, das Einjahresüberleben 6 % versus 13 %. Der Unterschied im Überleben zwischen den beiden Armen war statistisch signifikant. Allerdings sind die Therapieergebnisse für den CAV-Arm vergleichsweise ungewöhnlich ungünstig (Evidenzgrad 1b).

Irinotecan in Kombination mit Cisplatin war in der Studie von Noda et al. 2002 [1090] dem Standard-PE-Schema bei insgesamt 154 Patienten überlegen mit medianen Überlebenszeiten von 12,8 Monaten vs. 9,4 Monaten und 1-Jahresüberlebensraten von 58 % vs. 38 %. Aufgrund dieses hochsignifikanten Therapieergebnisses in der Zwischenanalyse erfolgte ein vorzeitiger Studienabbruch. Ebenfalls einen Vorteil für eine Irinotecanhaltige Chemotherapie gegenüber einem

Standardregimen wurde in der Studie von Hermes et al 2007 beschrieben. Hier wurde Carboplatin plus Irinotecan gegen Carboplatin plus Etoposid mit vorwiegend oraler Applikation getestet. Zudem waren die Dosierung in einem niedrigen Bereich angesiedelt.

In der Bestätigungsstudie von Hanna et al. 2006 [1091] wurden bei 336 Patienten keine Unterschiede in den medianen Überlebenszeiten (9,3 versus 10,2 Monaten) und Einjahresüberlebensraten (35,4 % versus 36,7 %) gesehen (Evidenzgrad 1b). Auch die Studie der SWOG [1092] konnte keinerlei Vorteil für die irinotecanhaltige Therapie nachweisen. Insgesamt wurden 671 Patienten in die Studie aufgenommen und nach Allgemeinzustand, Anzahl der Metastasenlokalisationen, LDH und Gewichtsverlust stratifiziert. Das Therapieregime entsprach exakt den in der Studie von Noda et al. eingesetzten Dosierungen. Die Remissionsraten betragen 60 % für IP und 57 % für EP. Das mittlere progressionsfreie Überleben lag bei 5,7 Monaten versus 5,2 Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei 9,9 Monaten versus 9,1 Monaten. Alle diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Das Einjahresüberleben betrug 41 % versus 34 % (Evidenzgrad 1b).

Die Kombination orales Topotecan/Cisplatin ist von Eckardt et al. 2006 [1093] in einer großen Studie mit Cisplatin/Etoposid verglichen worden. Bei insgesamt 859 Patienten betragen die medianen Überlebenszeiten 39 versus 40 Wochen und das Einjahresüberleben 31 % in beiden Armen (Evidenzgrad 1b). Auch die Studie von Heigener et al. 2008 [1094] konnte für den Vergleich Cisplatin/i.v. Topotecan vs. Cisplatin/Etoposid keinen signifikanten Überlebensvorteil nachweisen. Hier betragen die Dosierungen für Cisplatin in beiden Armen 75 mg/m² an Tag 1, Etoposid wurde in einer Dosis von 100mg Tag 1 – 3 im Arm A und Topotecan in einer Dosis von 1,0 mg/m² Tag 1 bis 5 im Arm B appliziert. Bei auswertbaren 680 Patienten betrug die mediane Überlebenszeit 10,3 Monate im Topotecan-Arm versus 9,4 Monate im Etoposid-Arm, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Das Einjahresüberleben betrug 36 % versus 40 % mit ebenfalls keinem signifikanten Vorteil. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 6 versus 7 Monate und war statistisch signifikant verbessert im Topotecan-Arm. Bezüglich des Tumoransprechens zeigte sich eine 10 %ige Erhöhung durch das Topotecan mit 46 % versus 56 %. (Evidenzgrad 1b). Die topotecanhaltige Therapie war mit einer deutlich höheren Rate an Neutropenie und Thrombozytopenie vergesellschaftet.

Die Kombination Carboplatin/Gemcitabine besitzt ebenfalls eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber dem PE Protokoll [1095], [1096]. Eine randomisierte Studie im Vergleich zum Standard Cisplatin/Etoposid wurde James et al. 2002 [1097] vorgestellt. Bei 241 eingeschlossenen Patienten wurden vergleichbare Remissionsraten (58 % vs 62 %) und mediane Überlebenszeiten (8,1 vs. 8,2 Monate) beobachtet (Evidenzgrad 1b).

Die Substanz Pemetrexed kann Etoposid in der Therapie nicht ersetzen. In der GALES Studie von Socinski et al. 2008 wurde Carboplatin AUC5 Tag 1 und Pemetrexed 500mg/m² Tag 1 alle drei Wochen gegen Carboplatin AUC5 Tag 1 und Etoposid 100mg/m² Tag 1 bis 3 alle drei Wochen verglichen. Die Studie wurde nach einem non-inferiordesign ausgelegt und war ursprünglich auf eine Gesamtzahl von 1820 Patienten projektiert. Eine Zwischenanalyse war nach 733 auswertbaren Patienten vorgesehen. Diese zeigte eine deutlich unterlegene progressionsfreie Überlebenszeit für Pemetrexed/ Carboplatin mit einem mittleren Wert von 3,7 Monaten im Vergleich zu 5,3 Monaten für Carboplatin/Etoposid mit einer hazard ratio von 1,79 und einem p-Wert von < 0,0001. Auch das Gesamtüberleben war in der vorläufigen Auswertung signifikant ungünstiger mit 7,3 versus 9,6 Monaten (Evidenzgrad 1b).

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass Paclitaxel, Irinotecan, Topotecan und auch Gemcitabin jeweils in Kombination mit einem Platinderivat Substanzen mit nachgewiesener Wirksamkeit bei kleinzelligem Karzinom sind und als alternative Behandlungsprotokolle für die Erstlinientherapie in Betracht kommen. Ein überzeugender Vorteil einer dieser neuen Kombinationen im Vergleich zum Standard-PE-Schema konnte jedoch bisher nicht beobachtet werden.

993. Wolf, M., et al., Cyclic-alternating versus response-oriented chemotherapy in small-cell lung cancer: a German multicenter randomized trial of 321 patients. *J Clin Oncol*, 1991. 9: p. 614-624.

1016. Fukuoka, M., et al., Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl.Cancer Inst.*, 1991. 83(12): p. 855-861.

1017. Skarlos, D.V., et al., Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol*, 1994. 5(7): p. 601-607.

1018. Lassen, U., et al., Superiority of cisplatin or carboplatin in combination with teniposide and vincristine in the induction chemotherapy of small-cell lung cancer. A randomized trial with 5 years follow up. *Ann Oncol*, 1996. 7(4): p. 365-371.

1083. Roth, B.J., et al., Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J.Clin.Oncol.*, 1992. 10(2): p. 282-291.

1084. Postmus, P.E., et al., Comparison of two carboplatin-containing regimens with standard chemotherapy for small cell lung cancer in a randomised phase II study. The EORTC Lung Cancer Cooperative group. *Eur.J.Cancer*, 1992. 28(1): p. 96-100.

1085. Urban, T., et al., The addition of cisplatin to cyclophosphamide-doxorubicin-etoposide combination chemotherapy in the treatment of patients with small cell lung carcinoma: A randomized study of 457 patients. "Petites Cellules" Group. *Cancer*, 1999. 86(11): p. 2238-2245.

1086. Veronesi, A., et al., Cisplatin and etoposide versus cyclophosphamide, epirubicin and vincristine in small cell lung cancer: a randomised study. *Eur.J.Cancer*, 1994. 30A(10): p. 1474-1478.

1087. Niell, H.B., et al., Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J.Clin.Oncol.*, 2005. 23(16): p. 3752-3759.

1088. Reck, M., et al., Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer. *J.Natl.Cancer Inst.*, 2003. 95(15): p. 1118-1127.

1089. Baka, S., et al., Randomized phase III study of carboplatin and paclitaxel versus vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in intermediate and poor prognosis small cell lung cancer. *ASCO*, 2006: p. abs. 7059.

1090. Noda, K., et al., Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.*, 2002. 346(2): p. 85-91.
1091. Hanna, N., et al., Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(13): p. 2038-2043.
1092. Natale, R.B., et al., A randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients (pts) with previously untreated extensive stage small cell lung cancer. *ASCO*, 2008: p. abs. 7512.
1093. Eckardt, J.R., et al., Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(13): p. 2044-2051.
1094. Heigener, D.F., et al., Topotecan/cisplatin (TP) compared to cisplatin/etoposide (PE) for patients with extensive disease-small cell lung cancer (ED-SCLC): Final results of a randomised phase III trial. *ASCO*, 2008: p. abs. 7513.
1095. Steele, J.P., Gemcitabine/carboplatin versus cisplatin/etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer: a phase III randomized trial with quality-of-life evaluation. *Semin.Oncol.*, 2001. 28(3 Suppl 10): p. 15-18.
1096. de Marinis, F., et al., A multicenter, randomized, Phase II study of cisplatin, etoposide, and gemcitabine or cisplatin plus gemcitabine as first-line treatment in patients with poor-prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer*, 2005. 103(4): p. 772-779.
1097. James, L.E., et al., A phase III randomised comparison of gemcitabine/carboplatin (GC) with cisplatin/etoposide (PE) in patients with poor prognosis small cell lung cancer (SCLC). *ASCO*, 2002: p. abs. 1170.

Multidrug Protokolle

Empfehlungsgrad

B

Multidrug Protokolle scheinen in erster Linie für ausgewählte Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Alternative zum Standard Platin/Etoposid Protokoll darzustellen (Evidenzgrad 1b).

Hintergrund

Mehrere Phase-III-Studien konnten einen begrenzten Überlebensvorteil durch Addition einer dritten bzw. vierten Substanz zu einem Standardprotokoll nachweisen. Bereits die ältere Studie von Hirsch et al 1987 [1098] konnte einen Vorteil für die Addition von Etoposid als viertes Medikament zu einer Dreifachkombination zeigen (Evidenzgrad 1b). Die ebenfalls ältere Studie von Hong et al 1989 [1099] hatte einen Vorteil für die Dreifachkombination Cyclophosphamid plus Etoposid plus Vincristin gegen eine Zweifachkombination bestehend aus Cyclophosphamid und Vincristin gesehen (Evidenzgrad 1b). Auch die Hinzunahme von Etoposid zu dem üblichen ACO-Schema [1100] (Evidenzgrad 1b), sowie die Addition von Ifosfamid zum PE-Schema [1101] (Evidenzgrad 1b) führten zu einer Verbesserung der Ergebnisse. In einer neueren französischen Studie [1102] wurde durch die Addition von Cyclophosphamid und Adriamycin zum PE-Protokoll (Evidenzgrad 1b) eine deutliche Verbesserung der Überlebens beobachtet. Diese Studie zeigte eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 9,3 auf 10,5 Monate im 4fach-Kombinationsarm. Dieser Überlebensvorteil wurde jedoch mit einer erheblichen Toxizität erkauft. Die Leukopenie-rate Grad III-IV lag bei 99 % und die Thrombopenierate Grad III-IV bei 78 %, weiterhin benötigten 68 % aller Patienten eine intravenöse Antibiotikatherapie. Im intensivierten Therapie-arm lag die therapiebedingte Todesrate bei 9 %. Die 2-Jahres-Überlebensraten betragen 2 % vs. 8 % zugunsten des multidrug Regimes. Es wurde aber wie üblich bei metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinomen nahezu kein Langzeitüberleben beobachtet.

Multidrug-Regime erhöhen die Remissionsrate und verlängern die mittlere Überlebenszeit um den Preis einer deutlich gesteigerten Toxizität. Ein kurativer Therapieanspruch ist hiermit jedoch auch nicht gegeben.

1098. Hirsch, F.R., et al., The superiority of combination chemotherapy including etoposide based on in vivo cell cycle analysis in the treatment of extensive small-cell lung cancer: a randomized trial of 288 consecutive patients. *J Clin Oncol*, 1987. 5(4): p. 585-591.
1099. Hong, W.K., et al., Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: a randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J.Clin.Oncol.*, 1989. 7(4): p. 450-456.
1100. Jackson, D.V., Jr., et al., Improvement of long-term survival in extensive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1988. 6(7): p. 1161-1169.
1101. Loehrer, P.J., Sr., et al., Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *J.Clin.Oncol.*, 1995. 13(10): p. 2594-2599.
1102. Pujol, J.L., et al., Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J.Natl.Cancer Inst.*, 2001. 93(4): p. 300-308.

Strahlentherapeutische Indikationen bei fernmetastasierten Patienten.

<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Patienten mit Hirnmetastasierung sollten frühzeitig im Therapieverlauf bestrahlt werden. Bei symptomatischer Hirnmetastasierung sollte die Ganzhirnbestrahlung unmittelbar nach Diagnosestellung erfolgen, bei asymptomatischer Hirnmetastasierung ist ein frühzeitiger Bestrahlungsbeginn anzustreben (Evidenzgrad 1b).</p> <p>Bei Verwendung eines Standard Platin/Etoposid Protokolls kann die Bestrahlung parallel zur Gabe einer Chemotherapie erfolgen.</p>
--	--

Hintergrund

Konsolidierende Primärtumorbestrahlung

Bei Patienten mit sehr guter Teil- oder Vollremission der Fernmetastasierung deuten die Ergebnisse von Jeremic et al. 1999 [1120] darauf hin, dass die konsolidierende Primärtumorbestrahlung die Überlebenszeit verlängern könnte (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).

Symptomorientierte palliative Bestrahlung:

Bei unzureichender lokaler Tumorkontrolle durch die alleinige Chemotherapie, chemotherapieresistenter oberer Einflusstauung, drohender oder vorhandener Kompletatektase oder nicht beherrschbarer Tumordinfiltration in lungenangrenzende Organe ist die Indikation zur palliativen Strahlentherapie zu prüfen. Entsprechend ist bei schmerzhaften oder komplikationsdrohenden Knochen- oder Organmetastasen zu verfahren. Die Strahlentherapie hat hier ein ausschließlich palliatives schmerzlinderndes und komplikationsverhinderndes Ziel und wird nicht primär zum Zwecke der Überlebenszeitverlängerung eingesetzt (Empfehlungsgrad A).

Bestrahlung bei nachweisbarer cerebraler Metastasierung:

Bei Patienten mit primär vorhandener Hirnmetastasierung werden durch alleinige Chemotherapie extracerebral deutlich höhere Remissionsraten als intracerebral erreicht [1121] (Evidenzgrad 2b). Auch primär asymptomatische Patienten mit cerebraler Metastasierung werden zum Großteil unter alleiniger Chemotherapie im Behandlungsverlauf symptomatisch [1122] (Evidenzgrad 2b).

In der EORTC-Studie von Postmus et al. 2000 [1123] wurde bei Patienten mit einer zerebralen Metastasierung eine alleinige Chemotherapie gegen eine Bestrahlung mit gleichzeitiger Chemotherapie verglichen. Bei 120 Patienten wurde als Chemotherapie in beiden Armen Teniposid 120mg/m² Tag 1, 3 und 5 eingesetzt. Im Bestrahlungsarm erfolgte eine Schädelbestrahlung mit 30 Gy. Das Ansprechen betrug nach alleiniger Chemotherapie 21 % mit 8 % kompletten Remissionen und nach kombinierter Strahlentherapie 57 % mit 30 % kompletten Remissionen. Auf die mediane Überlebenszeit der Patienten hatte die Bestrahlung nur einen geringen Einfluss (3,2 vs 3,5 Monate). Es zeigte sich jedoch eine deutliche Erhöhung der Rate der Patienten, die 6 bzw. 12 Monate überlebten. Die Studie hat somit einen Vorteil für eine zusätzliche Strahlentherapie erbracht (Evidenzgrad 1b)

1120. Jeremic, B., et al., Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J.Clin.Oncol.*, 1999. 17(7): p. 2092-2099.

1121. Kristensen, C.A., P.E. Kristjansen, and H.H. Hansen, Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J.Clin.Oncol.*, 1992. 10(9): p. 1498-1502.

1122. Seute, T., et al., Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *J.Clin.Oncol.*, 2006. 24(13): p. 2079-2083.

1123. Postmus, P.E., et al., Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy--a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J.Clin.Oncol.*, 2000. 18(19): p. 3400-3408.

Prophylaktische Schädelbestrahlung

<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Patienten mit Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie sollen eine prophylaktische Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b).</p>
--	---

Hintergrund

Bei Patienten mit Teil- oder Vollremission nach erfolgter Chemotherapie verlängert die zusätzliche Schädelbestrahlung die Überlebenszeit und erhöht die 1- Jahres-Überlebensrate auch in der Patientengruppe mit primärer Fernmetastasierung. Belegt wurde dies durch die EORTC Studie von Slotman et al. [1124], [1125], die insgesamt 283 auswertbare Patienten aufgenommen hatte. Diese hatten unter einer initialen Chemotherapie über 4-6 Zyklen mit einer partiellen oder kompletten Remission angesprochen. Anschließend erfolgte eine Randomisation auf eine prophylaktische Schädelbestrahlung oder

keine. Die Rate der symptomatischen Hirnmetastasierung betrug nach einem Jahr in der bestrahlten Gruppe knapp 15 % im Vergleich zu 40 % bei nicht durchgeführter RT, die 1-Jahres-Überlebensraten betragen 27 % vs. 13 % für bestrahlte versus nicht bestrahlte Patienten (Evidenzgrad 1b). Der deutliche Überlebensvorteil könnte auch dadurch erklärt werden, dass die prophylaktische Schädelbestrahlung die Rate der Hirnmetastasierung erheblich reduziert und Patienten mit extracerebraler Progression von einer effektiven Zweitlinientherapie stärker profitieren könnten.

1124. Slotman, B., et al., Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N.Engl.J.Med., 2007. 357(7): p. 664-672.

1125. Slotman, B.J., et al., Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. J.Clin.Oncol., 2009. 27(1): p. 78-84.

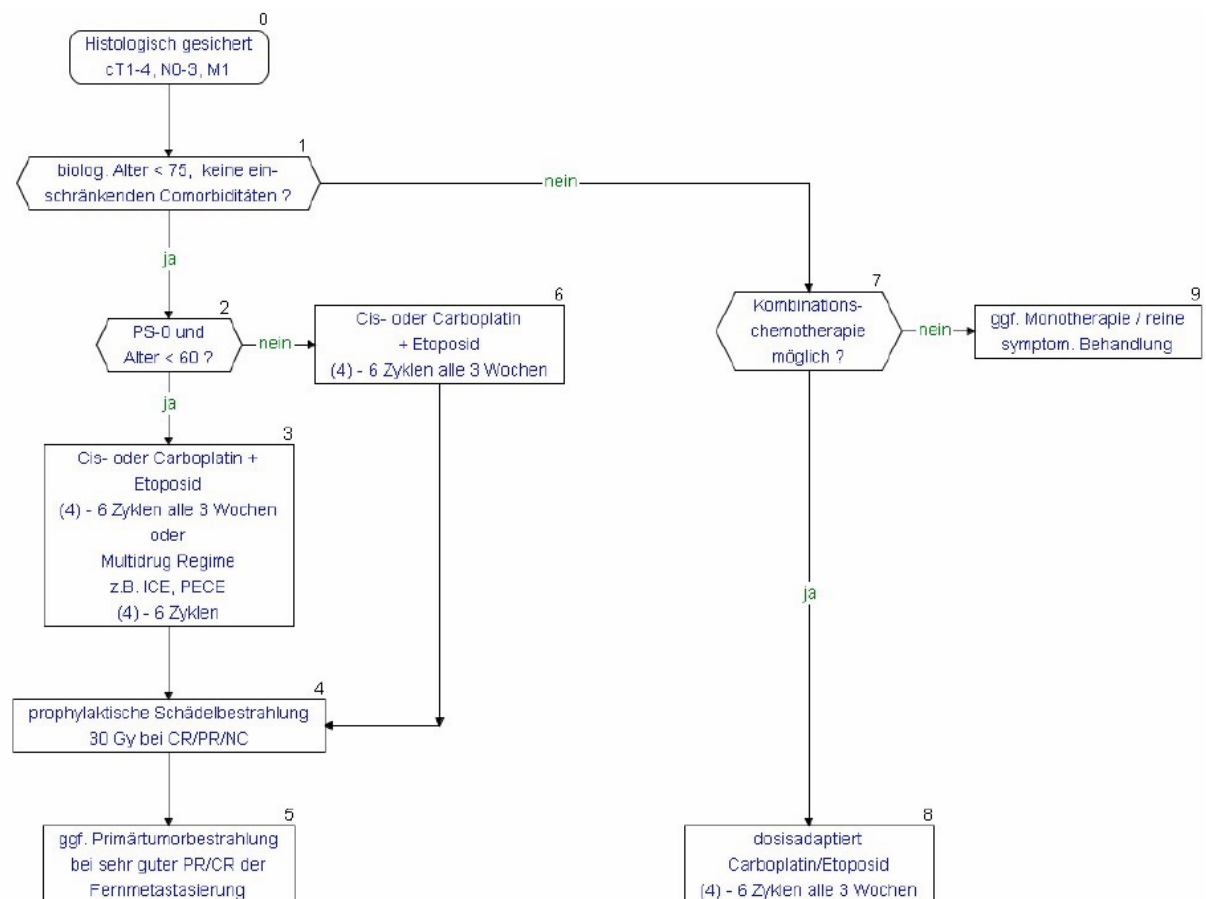


Abbildung 1: Algorithmus der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium der Fernmetastasierung M1 (Extensive disease)

Zusammenfassung und Wertung

Patienten mit nichtbestrahlungsfähiger Tumorausbreitung sollten primär eine systemische Chemotherapie über in der Regel 6 Zyklen in 3-wöchigen Intervallen erhalten. Eine kürzere Behandlungsdauer erscheint dann gerechtfertigt, wenn der Patient offensichtlich von einer weiteren Fortsetzung der Therapie nicht mehr profitiert. Standardtherapieprotokolle sind Cisplatin/Etoposid und Carboplatin/ Etoposid. Die Dosierungen pro Zyklus sollten für Cis-platin 80 mg/m² und für Carboplatin AUC 5 nicht unterschreiten. Etoposid sollte an 3 aufeinander folgenden Tagen in einer kumulativen Gesamtdosis von zumindest 300 mg/m² eingesetzt werden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A).

Eine Therapiealternative stellen anthrazyklinhaltige Regime wie ACO oder ACE dar. Ebenso vergleichbar wirksam sind Kombinationen aus Cis- oder Carboplatin plus Topoisomerase-I-

Inhibitoren (Topotecan bzw. Irinotecan), Paclitaxel oder Gemcitabin (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad B).

Patienten mit Remission sollen im Anschluss an die Chemotherapie eine zusätzliche Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A). Bei sehr guter Remission der Fernmetastasierung ist ebenfalls eine Primärtumorbestrahlung indiziert (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad B).

Patienten mit Hirnmetastasierung sollten frühzeitig im Behandlungsverlauf eine Schädelbestrahlung erhalten (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A). Die weiteren strahlentherapeutischen Indikationen ergeben sich symptomorientiert.

Therapie der älteren Patienten

Aspekte der Chemotherapie

Empfehlungsgrad

B

Bei Patienten im Alter über 70 Jahren muss sich die Auswahl der Chemotherapieprotokolle an den vorhandenen Komorbiditäten der Patienten orientieren. Insbesondere die Gabe der Substanz Cisplatin sollte nur bei ausgewählten Patienten mit gutem Allgemeinzustand erfolgen. Ebenso sind bei der Gabe von anthrazyklinhaltigen Schemata die besonderen cardialen und hepatische Risikofaktoren zu beachten. Bei grundsätzlich vorhandener Behandlungsfähigkeit stellt die Kombination Carboplatin/Etoposid für ältere Patienten das am besten geprüfte Regime und damit die Therapie der ersten Wahl dar (Evidenzgrad 2b).

Hintergrund

Bisher liegen nur wenige Studien zur Chemotherapiewirksamkeit explizit bei älteren Patienten vor [1126], [1127]. Diese belegen, dass insbesondere die Kombination Carboplatin/Etoposid auch bei älteren Patienten eine hohe Effektivität mit tolerablen Nebenwirkungen besitzt (Evidenzgrad 2 b). Auch in der Phase-II-Studie von Quoix et al. (2001) mit Einsatz der Kombination Etoposid und Carboplatin wurden bei 38 Patienten mit einem medianen Alter von 76 (70-88) Jahren eine Remissionsrate von 76 %, eine mediane Überlebenszeit von 237 Tage und ein 1-Jahres-Überleben von 26 % erreicht.

Die japanische Untersuchung von Okamoto et al. 2005 [1128] hat Carboplatin/Etoposid gegen ein auf drei Tage gesplittetes Cisplatin in Kombination mit Etoposid geprüft. Eingeschlossen wurden insgesamt 220 überwiegend ältere Patienten mit extensive disease. Carboplatin wurde in einer Dosis von AUC5 in Kombination mit Etoposid 80 mg/m² Tag 1-3 gegeben. Cisplatingabe erfolgte mit 25 mg/m² Tag 1-3 in Kombination mit Etoposid 80 mg/m² an den gleichen Tagen. Die Auswertung der Studie zeigte keinerlei Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Die Remissionsrate lag bei 73 %, das mittlere Überleben bei 10,6 versus 9,8 Monaten und das Einjahresüberleben bei 41 versus 35 %. Cisplatin/Etoposid und Carboplatin/Etoposid scheinen somit auch bei älteren Patienten eine vergleichbare Wirksamkeit zu besitzen. Bei Cisplatin/Etoposid ist die Nebenwirkungsrate offenbar durch Aufteilen der Cisplatinosis zu senken (Evidenzgrad 1b)

1126. Neubauer, M., et al., Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in patients with extensive small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2, or age > or = 70 years. J.Clin.Oncol., 2004. 22(10): p. 1872-1877.

1127. Ardizzoni, A., et al., Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis—a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study (Comment to Ardizzoni A, J Clin Oncol 20 (19): 3947-3955). J.Clin.Oncol., 2005. 23(3): p. 569-575.

1128. Okamoto, H., et al., Randomized phase III trial of carboplatin(C) plus etoposide (E) vs. split doses of cisplatin (P) plus etoposide (E) in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG9702. Proc.ASCO, 2005: p. abs. 7003.

Aspekte der Bestrahlung

Empfehlungsgrad B	Entscheidendes Auswahlkriterium für den Einsatz der Strahlentherapie bei älteren Patienten scheint eher der Allgemeinzustand der Patienten als das kalendarische Alter zu sein. In einem Alter zwischen 70 und 75 Jahren ist auch die Durchführung einer simultanen Chemostrahlentherapie bei sehr gutem Allgemeinzustand möglich mit Ergebnissen, die denen der jüngeren Patienten vergleichbar sind. In diesem Alter sollte daher ein simultanes Vorgehen erwogen werden (Evidenzgrad 1b).
Empfehlungsgrad C	Im Alter über 75 Jahren liegen zur simultanen Chemo-Strahlentherapie keine Daten vor. Aufgrund der erhöhten Toxizität sollte bei diesen Patienten auf ein simultanes Vorgehen verzichtet werden. Hier kann eine konsolidierende Primärtumorbestrahlung bei gutem Allgemeinzustand und fehlenden Komorbiditäten erwogen werden (Evidenzgrad 3b)
Empfehlungsgrad C	Die Indikationen zur prophylaktischen Schädelbestrahlung entsprechen denen des jüngeren Patientenkollektivs (Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C). Zerebro-vasculäre Begleitrisiken der Patienten sollten hierbei adäquate Beachtung finden. (Evidenzgrad 3b).

Hinweis der FBMed: Der Hintergrund zu „Aspekte der Bestrahlung“ bei älteren Menschen bezieht sich auf Patienten mit Limited Disease und wird hier nicht dargestellt.

Erhaltungstherapie

Chemotherapie

Empfehlungsgrad A	Insgesamt kann der Stellenwert einer Erhaltungstherapie trotz einer positiven Metaanalyse als nicht gesichert betrachtet und damit ihr routinemäßiger Einsatz nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 1b)
-----------------------------	---

Hintergrund

Erhaltungstherapien mit Fortsetzung der Erstlinienchemotherapie über den 5.-6. Zyklus hinaus bis zur Gabe von 12 Behandlungszyklen sind in mehreren Untersuchungen prospektiv randomisiert geprüft worden. Diese Studien konnten in der Summe eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, jedoch keine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachweisen [1031], [1130], [1131], [1132], [1133], [1134] (Evidenzgrad 1b).

Weitere Studien haben von der Erstlinienchemotherapie differente Substanzen in der Erhaltungstherapie eingesetzt. In einer Studie konnte ein Überlebensvorteil durch eine Etoposid-Erhaltungstherapie nach platinhaltiger Vortherapie beobachtet werden [1028] (Evidenzgrad 1b). Andere Studien hingegen haben keine signifikanten Vorteile gesehen, so auch eine Untersuchung zur Topotecanerhaltung nach PE Chemotherapie [1135] (Evidenzgrad 1b).

Eine Metaanalyse von Bozcuk et al 2005 [1136] hat 14 randomisierte Studien mit insgesamt 2550 Patienten eingeschlossen. Methodisch beruhte die Analyse nicht auf individuellen Patientendaten. Die Metaanalyse zeigte für den Erhaltungstherapieansatz eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse. Es wurde eine Erhöhung der Ein- und Zweijahresüberlebensrate von 9 % bzw. 4 % beschrieben. Eine Erhöhung der Langzeitüberlebensraten ist jedoch durch die Erhaltungstherapie nicht zu erreichen.

1098. Hirsch, F.R., et al., The superiority of combination chemotherapy including etoposide based on in vivo cell cycle analysis in the treatment of extensive small-cell lung cancer: a randomized trial of 288 consecutive patients. *J Clin Oncol*, 1987. 5(4): p. 585-591.

1099. Hong, W.K., et al., Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small-cell carcinoma of the lung: a randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J.Clin.Oncol.*, 1989. 7(4): p. 450-456.

Biologische Substanzen

Empfehlungsgrad

A

Eine Erhaltungstherapie mit biologischen oder molekular-gezielten Substanzen kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden (Evidenzgrad 1b).

Hinweis der FB-Med: Da es sich bei allen, im Hintergrund dieser Empfehlung befindlichen Therapien um im Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel handelt, wird an dieser Stelle auf die detaillierte Darstellung des Hintergrundes verzichtet.

Australian Government Cancer Council Australia, 2017 [2].

Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Which patients with SCLC benefit from prophylactic cranial irradiation?

What is the optimal chemotherapy regimen and duration of therapy in extensive stage small cell lung cancer in the first-line setting?

What is the optimal dose and fractionation schedule of prophylactic cranial irradiation in patients with extensive stage SCLC?

Is there a role for thoracic radiotherapy in patients with extensive stage SCLC?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The small Management Committee appointed in 2009 is responsible to oversee the guidelines revision project. The Management Committee is responsible for the overall management and strategic leadership of the guidelines review process.
- The Management Committee proposed lead authors for each included clinical question.
- The Management Committee agreed to use Cancer Council Australia's Cancer Guidelines Wiki Platform and approach to develop the guidelines. The Wiki Platform is web-based and supports all processes of guidelines development, such as the literature search, critical appraisal, data extraction, evidence assessment and summary processes, as well as content and recommendation development, online consultation, review and web publication.
- Steps in preparing clinical practice guidelines
 1. Develop a structured clinical question in PICO format
 2. Search for existing relevant guidelines and SR answering the clinical question
 3. Perform systematic review process (systematic review protocol and systematic literature search strategy for each PICO question; Body evidence table of all included literature)
 4. Summarise the relevant data
 5. Assess the body of evidence and formulate recommendations
 6. Write the content narrative
- Funding: The revised Clinical practice guidelines for the prevention and diagnosis of lung cancer are developed by Cancer Council Australia. No external funding has been received.

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2015

LoE

- NHMRC Evidence Hierarchy (Siehe Anhang Abbildung 3)

GoR

Component of Recommendation	Recommendation Grade			
	A Excellent	B Good	C Satisfactory	D Poor
Volume of evidence 1**	one or more level I studies with a low risk of bias or several level II studies with a low risk of bias	one or two level II studies with a low risk of bias or a systematic review/several level III studies with a low risk of bias	one or two level III studies with a low risk of bias, or level I or II studies with a moderate risk of bias	level IV studies, or level I to III studies/systematic reviews with a high risk of bias
Consistency 2**	all studies consistent	most studies consistent and inconsistency may be explained	some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	evidence is inconsistent
Clinical impact	very large	substantial	moderate	slight or restricted
Generalisability	population/s studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	population/s studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	population/s studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to target population ³	population/s studied in body of evidence different to target population and hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
Applicability	directly applicable to Australian healthcare context	applicable to Australian healthcare context with few caveats	probably applicable to Australian healthcare context with some caveats	not applicable to Australian healthcare context

Table 3. Overall recommendation grades

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

Sonstige methodische Hinweise

- Da diese Leitlinie die Empfehlungen erst im Jahr 2015 getroffen hat, wird die zugrundeliegende Literatur aufgeführt.
- Keine formalen Konsentierungsprozesse

Radiotherapy

Which patients with SCLC benefit from prophylactic cranial irradiation?

Recommendation	Grade
<p>Patients with limited stage and a complete response to initial therapy, and patients with extensive stage and any response to initial therapy should be offered prophylactic cranial irradiation.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>A</p>

Practice points:

Although there is no high level data to directly support the practice of prophylactic cranial irradiation in SCLC limited stage patients who achieve a partial response to initial therapy, the benefits of such practice may be inferred from randomised data in SCLC extensive stage patients. Prophylactic cranial irradiation may therefore be considered for patients with limited stage SCLC who are partial responders to initial therapy. Last reviewed December 2015 It is appropriate to obtain a brain CT scan before embarking on prophylactic cranial irradiation, to exclude pre-existing brain metastases. If brain metastases are detected then a palliative rather than prophylactic dose of whole brain radiotherapy may be delivered.

Chemotherapy

What is the optimal chemotherapy regimen and duration of therapy in extensive stage small cell lung cancer in the first line setting?

Recommendation	Grade
<p>The platinum etoposide regimen is recommended as the first-line therapy for patients with extensive stage small cell lung cancer. Irinotecan-platinum may be an alternative in selected patients.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>B</p>

Practice point

It is advisable to consider the platinum etoposide regimen as first-line therapy in patients with extensive stage small cell lung cancer, treatment should continue for at least four to six cycles. Maintenance therapy provides no additional benefit.

Evidence summary	Level	References
The platinum etoposide combination is still considered as the standard first-line regimen. Last reviewed December 2015	II	[1], [3], [4], [5], [6]
Irinotecan combined with platinum may be as efficacious as platinum etoposide in specific populations but with differing toxicity profiles. Last reviewed December 2015	I, II	[13], [14], [9], [10], [11], [12]
The utility of triplet combinations have provided no additional benefit. Last reviewed December 2015	II	[15], [16]
The use of maintenance or consolidation therapy after initial response to first-line therapy has not been shown to be of added benefit. Last reviewed December 2015	II	[18], [19], [20]

1. Ettinger DS, Finkelstein DM, Ritch PS, Lincoln ST, Blum RH, Eastern Cooperative Oncology Group. Study of either ifosfamide or teniposide compared to a standard chemotherapy for extensive disease small cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group randomized study (E1588). *Lung Cancer* 2002 Sep;37(3):311-8 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234701>.
2. Shi Y, Hu Y, Hu X, Li X, Lin L, Han X. Cisplatin combined with irinotecan or etoposide for untreated extensive-stage small cell lung cancer: A multicenter randomized controlled clinical trial. *Thorac Cancer* 2015 Nov;6(6):785-91 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26557919>.
3. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z, Tomova A, Tzekova V, Crofts TE, et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006 May 1;24(13):2044-51 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648504>.
4. Schmittl A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, Martus P, Gauler TC, Kaufmann C, et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011 Aug;22(8):1798-804 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266516>.
5. Sundstrøm S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebø U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002 Dec 15;20(24):4665-72 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488411>.
6. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009 Oct 1;27(28):4787-92 Abstract available at [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/19720897](http://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/19720897).
9. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006 May 1;24(13):2038-43 Abstract available at <HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/16648503>.
10. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009 May 20;27(15):2530-5 Abstract available at <HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/19349543>.
11. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A, Gorbunova V, Moiseyenko V, Zhang X, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol* 2010 Sep;21(9):1810-6 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231298>.
12. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, Ek L, Fluge S, Sederholm C, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008 Sep 10;26(26):4261-7 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779613>.
13. Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang L, Huang R, Chu Z, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010 Jun;5(6):867-73 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20521354>.

14. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Lima CS, Sasse AD. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2010 Dec;5(12):1986-93 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978445>.
15. Greco FA, Thompson DS, Morrissey LH, Erland JB, Burris HA 3rd, Spigel DR, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus paclitaxel/topotecan for extensive-stage small cell lung cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network randomized, prospective phase II trial. *Oncologist* 2005 Oct;10(9):728-33 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249353>.
16. Leyvraz S, Pampallona S, Martinelli G, Ploner F, Perey L, Aversa S, et al. A threefold dose intensity treatment with ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with small cell lung cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 Apr 16;100(8):533-41 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398095>.
18. Han JY, Kim HT, Lim KY, Yoon SJ, Lee DH, Lee JS. Randomized phase II study of maintenance irinotecan therapy versus observation following induction chemotherapy with irinotecan and cisplatin in extensive disease small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008 Sep;3(9):1039-45 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758308>.
19. Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ Sr, Ansari R, Jung SH, Lane K, et al. Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. *Ann Oncol* 2002 Jan;13(1):95-102 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11863118>.
20. Lee SM, Woll PJ, Rudd R, Ferry D, O'Brien M, Middleton G, et al. Anti-angiogenic therapy using thalidomide combined with chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009 Aug 5;101(15):1049-57 Abstract available at [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/19608997](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608997)

Radiotherapy

What is the optimal dose and fractionation schedule of prophylactic cranial irradiation in patients with extensive stage SCLC?

Recommendation	Grade
<p>For patients with extensive stage small cell lung cancer who achieve a response to initial therapy, a range of prophylactic cranial irradiation dose schedules from 20Gy in 5 fractions to 30Gy in 10 fractions is reasonable.</p> <p>Last reviewed November 2015</p>	B

Practice point(s)

There is insufficient evidence to recommend a particular prophylactic cranial irradiation dose or fractionation schedule over any other. However, since extensive stage small cell lung cancer has a median survival of less than a year, a short fractionation schedule (20Gy in 5 fractions) is recommended for most patients.

Evidence summary	Level	References
<p>Prophylactic cranial radiotherapy schedules ranging from 20Gy in 5 fractions to 30Gy in 12 fractions reduce the incidence of brain metastases and improve survival in extensive stage SCLC patients who achieve a response to initial therapy.</p> <p>Last reviewed November 2015</p>	II	[2]
<p>Over this dose range, higher radiotherapy doses confer no survival advantage over lower ones</p> <p>Last reviewed November 2015</p>	I	[1]

1 Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission (review). Cochrane Database Syst Rev 2009 Jan

2 Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2007 Aug 16;357(7):664-72

Is there a role for thoracic radiotherapy in patients with extensive stage SCLC?

Recommendation	Grade
<p>Strongly consider administering moderate dose consolidative chest radiotherapy (30 Gy in 10 fractions) to chemotherapy responders, especially those with residual disease in the thorax.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>B</p>

Practice point(s)

Chest radiotherapy was administered 6-7 weeks after chemotherapy and usually 1 week after completion of prophylactic cranial irradiation. Those patients with the heaviest extrathoracic metastatic burden and poor response to chemotherapy may be expected to benefit the least from thoracic radiotherapy. In addition, patients with no residual disease in the thorax after chemotherapy derived no benefit from consolidative thoracic radiotherapy in a post hoc analysis by Slotman et al.

Evidence summary	Level	References
<p>In ED SCLC patients responding to initial chemotherapy, moderate dose thoracic radiotherapy to 30Gy in 10 fractions improves overall survival at time points greater than 18 months with no severe acute or late toxic effects.</p> <p>Last reviewed December 2015</p>	<p>II</p>	<p>[3], [1]</p>

1 Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol 1999 Jul;17(7):2092-9 Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561263>.

3 Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Knegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2014 Sep Abstract available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230595>.

Rudin CM et al., 2015 [9].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

1. In patients with small-cell lung cancer (SCLC), what is the ability of positron emission tomography (PET) imaging to determine the stage of cancer?
2. In patients with limited-stage (LS) SCLC, how do the parameters of thoracic radiotherapy (TRT) affect survival?

3. In patients with extensive-stage (ES) SCLC, what is the survival after treatment with chemotherapy, including novel and targeted agents?

4. In elderly patients with SCLC, what are survival and toxicity after treatment with chemotherapy or radiation therapy?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The ACCP guideline on the treatment of SCLC was reviewed for developmental rigor by methodologists. An ASCO Endorsement Panel updated the literature search, reviewed the content, and considered additional recommendations.
- The ASCO Endorsement Panel determined that the recommendations from the ACCP guideline, published in 2013, are clear, thorough, and based on current scientific evidence. ASCO endorses the ACCP guideline on the treatment of SCLC, with the addition of qualifying statements.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2011-03/2015

LoE/GoR

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.

Sonstige methodische Hinweise

- Konsensusprozess nicht beschrieben
- Die Empfehlungen der ACCP Guideline wurden herangezogen und bei Vorliegen neuer Evidenz überarbeitet.

Empfehlungen

In patients with LS or ES SCLC who achieve a complete or partial response to initial therapy, prophylactic cranial irradiation [PCI] is recommended (grade 1B).

Remark: The regimen of 25 Gy in 10 daily fractions has the greatest supporting data for safety and efficacy. The panel notes that a recent Japanese study failed to demonstrate survival advantage with PCI in patients with ES SCLC. On publication of the mature data from this study, the recommendation for PCI in ES SCLC might be subject to revision.

In patients with ES SCLC who have completed chemotherapy and achieved a complete response outside the chest and complete or partial response in the chest, a course of consolidative TRT is suggested (grade 2C).

Further evaluation of this question is required before a treatment recommendation can be made.

In patients with either LS or ES SCLC, four to six cycles of platinum-based chemotherapy with either cisplatin or carboplatin plus either etoposide or irinotecan are recommended over other chemotherapy regimens (grade 1A).

Clinical trials in the United States and Europe have not demonstrated a benefit for the irinotecan regimen over that based on etoposide. In LS disease, four cycles is preferred.

In elderly patients with LS SCLC and good performance status (PS; Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0 to 2), treatment with platinum-based chemotherapy plus TRT is suggested, with close attention to management of treatment related toxicity (grade 2B).

In elderly patients with ES SCLC and good PS (ECOG 0 to 2), treatment with carboplatin-based chemotherapy is suggested (grade 2A).

SIGN, 2014 [10].

Management of lung cancer. A national guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The guideline covers all aspects of the management of patients with small cell lung cancer (SCLC) and nonsmall cell lung cancer (NSCLC), and provides information for discussion with patients and carers.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Prozess entsprechend 'SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook'
- This guideline was also reviewed in draft form by the following independent expert referees, who were asked to comment primarily on the comprehensiveness and accuracy of interpretation of the evidence base supporting the recommendations in the guideline.
- The guideline group addresses every comment made by an external reviewer, and must justify any disagreement with the reviewers' comments

Recherche/Suchzeitraum:

- 2005-2012 in Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library

LoE/GoR

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺
D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Empfehlungen

7.3 Palliative thoracic radiotherapy in patients with symptomatic, locally advanced lung cancer

No RCTs specifically including patients with SCLC were identified, resulting in uncertainty regarding the effectiveness of palliative radiotherapy for this group of patients.

- A** Patients with thoracic symptoms and good performance status not suitable for radical radiotherapy should be considered for more fractionated, higher dose regimens of palliative radiotherapy, such as 39 Gy in 13 fractions.
- A** Patients with thoracic symptoms and poor performance status not suitable for radical radiotherapy should receive palliative radiotherapy.
- ✓ Patients with SCLC should be considered for palliative thoracic radiotherapy if they have significant chest symptoms and other treatments have been ineffective or are considered inappropriate.

7.6 PROPHYLACTIC CRANIAL IRRADIATION IN SCLC PATIENTS WITH EXTENSIVE DISEASE

Revised Patients with extensive disease who respond to initial SACT gain additional survival benefit from treatment with PCI.²¹⁰⁻²¹² PCI leads to a reduction in the rate of brain metastasis (RR 0.46, 95% CI 0.38 to 0.57) and a 16% reduction in mortality, even after adjustment for extent of initial disease.²¹⁰ PCI is, however, associated with an increase in adverse effects, longer duration of hair loss and fatigue, and a small but negative impact on functioning scales.²¹² 1⁺

A Prophylactic cranial irradiation should be offered to patients with extensive stage small cell lung cancer who have demonstrated a response to systemic anticancer therapy. Patients should be informed of the potential prolongation of treatment-related side effects (hair loss and fatigue) as well as decreased functioning scales to allow informed treatment decisions to be made.

7.7 PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC METASTASES

Many patients with lung cancer develop symptomatic metastases that can be treated using radiotherapy.

A systematic review and one RCT on palliative radiotherapy for bone metastases were identified.^{213,214} The RCTs were not restricted to patients with lung cancer, although a significant proportion of the patients did have lung cancer. The systematic review identified 11 trials involving 3,435 patients. There was no difference in overall or complete pain response rates between single fraction (usually 8 Gy) or multifraction radiotherapy, although patients treated with a single fraction had a significantly higher re-treatment rate and were at greater risk of developing a pathological fracture (3.0% v 1.6%). The remaining RCT is an interim analysis of single fraction versus multifraction radiotherapy in treating neuropathic bone pain and suggests radiotherapy may have a positive role to play in treating such pain. 1⁺

No RCTs investigating the role of radiotherapy on skin metastases were identified.

A Patients with lung cancer and symptomatic bone metastases should be treated with a single 8 Gy fraction of palliative radiotherapy.

✓ Patients with symptomatic skin metastases should be considered for palliative radiotherapy with single fractions of 8 Gy.

8.6 Systemic anticancer therapy for patients with SCLC

Extensive disease SCLC Patients with extensive disease SCLC are not curable and, in the UK, have a two year survival rate of less than 5%. Patients have a high objective response rate to SACT with useful symptomatic improvement.²⁴⁸ Careful patient selection is crucial to avoid unnecessary toxicity. Combination SACT has been shown to be less toxic and more effective than single agent treatment with oral etoposide.²⁴⁸

8.6.1 SYSTEMIC ANTICANCER THERAPY IN OLDER PATIENTS

When considering the suitability of a patient for SACT, age and poor performance status should be seen as separate factors. A systematic review of 168 studies and a review of 21 studies in SCLC concluded that standard SACT should not be denied on the basis of age alone.^{245, 249} Fit older patients should be offered combination SACT, as this has better survival rates than single agent SACT. The benefits of any kind of SACT for patients who are PS3 or 4 are unclear. 1⁺⁺

A Combination intravenous SACT should be considered for patients with SCLC over 70 years of age with performance status 0-2.

8.6.2 STANDARD REGIMENS

RCTs have shown that a platinum combination regimen results in improved survival when compared with anthracycline-based combinations in patients with SCLC.^{250, 251} A regimen based on platinum agents and etoposide has proven efficacy and is one of the most commonly prescribed treatments in limited and extensive disease SCLC.^{202, 252} 1⁺

A A regimen containing a platinum agent and etoposide is recommended for first line treatment of patients with SCLC.

8.6.7 MAINTENANCE

The evidence does not support the use of continued induction therapy, oral etoposide, interferon or matrix metalloproteinase inhibitors as maintenance treatment following response to first line SACT.²⁵⁶⁻²⁵⁸ | 1+

B Maintenance systemic anticancer therapy following first line treatment is not recommended.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine relevanten ergänzenden Dokumente anderer Organisationen identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2018) am 04.12.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Small Cell Lung Carcinoma"]
2	[mh "Carcinoma, Small Cell"] AND [mh "Lung Neoplasms"]
3	(sclc OR essclc OR esclc OR edsclc):ti,ab,kw
4	((small next cell) OR (oat next cell)):ti,ab,kw
5	(lung* OR bronch*):ti,ab,kw
6	(cancer* OR tum*r* or carcinom* OR neoplas* OR adenocarcinom*):ti,ab,kw
7	extensive:ti,ab,kw
8	{AND #4-#7}
9	OR #1-#3,#8}
10	#9 with Cochrane Library publication date from Dec 2013 to Dec 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.12.2018

#	Suchfrage
1	Small Cell Lung Carcinoma[mh]
2	Carcinoma, Small Cell[mh] AND Lung, Neoplasms[mh]
3	sclc[tiab] OR esclc[tiab] OR e-sclc[tiab] OR essclc[tiab] OR es-sclc[tiab] OR edsclc[tiab] OR ed-sclc[tiab]
4	(small cell[tiab]) OR oat cell[tiab]
5	lung*[tiab] OR bronchial[tiab] OR bronchus[tiab] OR bronchi[tiab] OR bronchogenic[tiab]
6	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]
7	extensive[tiab]
8	#4 AND #5 AND #6 AND #7
9	#1 OR #2 OR #3 OR #8
10	(#9) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
11	((#10) AND ("2013/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.12.2018

#	Suchfrage
1	Small Cell Lung Carcinoma[mh]
2	Carcinoma, Small Cell[mh] AND Lung, Neoplasms[mh]
3	sclc[tiab] OR esclc[tiab] OR e-sclc[tiab] OR essclc[tiab] OR es-sclc[tiab] OR edsclc[tiab] OR ed-sclc[tiab]
4	(small cell[tiab]) OR oat cell[tiab]
5	lung*[tiab] OR bronchial[tiab] OR bronchus[tiab] OR bronchi[tiab] OR bronchogenic[tiab]
6	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]
7	extensive[tiab]
8	#4 AND #5 AND #6 AND #7
9	#1 OR #2 OR #3 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
11	((#10) AND ("2013/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Amarasena I, Chatterjee S, Walters J, Wood-Baker R, Fong K.** Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(8):Cd006849. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006849.pub3>.
2. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 10.12.2018. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 08.01.2018]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); letzte Änderung in Kraft getreten am 07.12.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 10.12.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-471/AM-RL-VI-Off-label-2017-12-07.pdf>.
4. **Han D, Wang G, Sun L, Ren X, Shang W, Xu L, et al.** Comparison of irinotecan/platinum versus etoposide/platinum chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: A meta-analysis. Eur J Cancer Care (Engl) 2017;26(6).
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 1.0 [online]. AWMF-Registernummer: 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 10.12.2018]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer: 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 10.12.2018]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
7. **Maeng CH, Song JU, Shim SR, Lee J.** The Role of Prophylactic Cranial Irradiation in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Thorac Oncol 2018;13(6):840-848.
8. **Palma DA, Warner A, Louie AV, Senan S, Slotman B, Rodrigues GB.** Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Clin Lung Cancer 2016;17(4):239-244.
9. **Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B, Norris K, et al.** Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. J Clin Oncol 2015;33(34):4106-4111.

10. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 10.12.2018]. (SIGN publication; Band 13). URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf>.
11. **Xu F, Ren X, Chen Y, Li Q, Li R, Chen Y, et al.** Irinotecan-platinum combination therapy for previously untreated extensive-stage small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2018;18(1):808.

Anhang

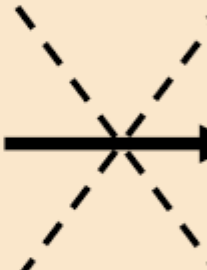
Evidenzgrad	Evidenz		Konsensus Modifizierende Kriterien für Empfehlungsgrad	Empfehlungsgrad	
	Therapeutische Studien	Diagnostische Studien			
1a	Syst. Review von randomisierten kontrollierten klinischen Studien	Syst. Review validierende Kohortenstudien	Ethische Aspekte Patienten-Präferenzen Klin. Relevanz, integr. Outcome Klinisch bedeutsame Abweichung von Studiensituation	A	Starke Empfehlung
1b	Individ. randomisierte kontrollierte Studie (enges Konfidenzintervall)	Validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards			
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip	Absolute Spezifität zum Einschluss oder absolute Sensitivität zum Ausschluss der Diagnose			
2a	Systematische Review von Kohortenstudien	Syst. Review von exploratorischen Kohortenstudien		B	Mittelstarke Empfehlung
2b	Individ. Kohortenstudie, randomisierte kontr. Studie geringerer Qualität	Exploratorische Kohortenstudie mit guten Referenzstandards			
2c	Outcome-Research-Studie				
3a	Syst. Review Fall-Kontroll-Studien	Syst. Review von nicht-konsekutiven Studien	Studien: Konsistenz, Effektstärke Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen		
3b	Individ. Fall-Kontroll-Studie	Nicht-konsekutive Studien			
4	Fallserie, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien geringerer Qualität	Fall-Kontroll-Studie, schlechter oder nicht-unabhängiger Referenzstandard	Anwendbarkeit	C	Schwache Empfehlung
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.			D

Abbildung 2: Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad für Empfehlungen 2010 (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF)

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study • Interrupted time series with a control group 	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Non-randomised, experimental trial • Cohort study • Case-control study
III-3	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study • Interrupted time series without a parallel control group 	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: <ul style="list-style-type: none"> • Historical control study • Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of patients at different stages of disease	A cross-sectional study	Case series

Abbildung 3: NHMRC Evidence Hierarchy (Australian Government Cancer Council Australia)