

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-187 Durvalumab

Stand: August 2023

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

Durvalumab

[mit oder ohne Tremelimumab zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im begrenzten Erkrankungsstadium]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Strahlentherapie
- prophylaktische Schädelbestrahlung

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Nicht zutreffend.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	<u>Vorläufig geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Durvalumab mit oder ohne Tremelimumab ist angezeigt bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im begrenzten Erkrankungsstadium (limited disease small cell lung cancer; LD-SCLC), deren Erkrankung nach einer simultanen Chemo-Radiotherapie nicht fortgeschritten ist.
Carboplatin L01XA02 generisch	Carboplatin Vitane 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender maligner Tumore angezeigt: • kleinzellige Bronchialkarzinome • [...]
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: • fortgeschrittenen oder metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms • [...] Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: • Kleinzelliges Bronchialkarzinom • [...]
Doxorubicin L01DB01 generisch	Doxorubicinhydrochlorid Teva wird angewendet zur Behandlung von: • kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) • [...]
Epirubicin L01DB03	Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt: • kleinzelliges Lungenkarzinom

generisch	• [...]
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid HEXAL ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Erwachsenen.
Ifosfamid L01AA06 generisch	Kleinzelliges Bronchialkarzinom Zur Kombinationschemotherapie
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: • bei Lungentumor (kleinzelliges Bronchialkarzinom) • [...]
Vincristin L01CA02 generisch	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: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-187 (Durvalumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. August 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	11
Referenzen	14

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LS/LD	Limited stage/ Limited disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCI	Prophylaktische Schädelbestrahlung
RR	Relatives Risiko
RT	Radiation Therapy
SCLC	Small-cell lung cancer
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im begrenzten Erkrankungsstadium, deren Erkrankung nach einer simultanen Chemo-Radiotherapie nicht fortgeschritten ist

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *kleinzelliges Lungenkarzinom* im begrenzten Erkrankungsstadium durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 19.09.2022 durchgeführt, die folgende am 18.07.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2776 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Systematische Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [2,3].

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

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms

Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsenterte Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Gültig bis max. 2027 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- von Juni 2016 (Ende Suchzeitraum der Vorgängerversion der Leitlinie) bis Dezember 2021

LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

GoR

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

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022

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

Tabelle 8: Konsensusstärke

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

Empfehlungen

9.5 Behandlung der Tumorstadien T3-4 und/oder N2-3, M0 (Limited disease)

9.5.2.4 Prophylaktische Schädelbestrahlung

9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad A	Bei allen Patienten mit Remission nach Abschluss der Chemo-Strahlentherapie soll eine prophylaktische Schädelbestrahlung angeboten werden. Bevorzugt soll eine GHD bis 25 Gy in Einzeldosen von 2,5 Gy oder 30 Gy in Einzeldosen von 2 Gy täglich eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	[1328] , [1329] , [1330] , [1331] , [1332]	
	Konsens	

Hintergrund

Zwei kontrollierten Studien von Arriagada et al. 2002 [1333], bei insgesamt 505 Patienten mit LD oder ED und kompletter Remission nach Induktion zeigten eine Reduktion der Entwicklung einer Hirnmetastasierung als erste Rezidivlokalisierung von 37 % in der Kontrollgruppe auf 20 % in der Gruppe mit prophylaktischer Schädelbestrahlung (PCI). Auch hinsichtlich des Überlebens zeigte sich ein geringer Vorteil für die PCI-Gruppe mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 18 % vs. 15 %.

Die vorliegenden Studien zur Frage der prophylaktischen Schädelbestrahlung sind in Metaanalysen [1330], [1331] eingegangen, die eine signifikante Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate um 3 % für die schädelbestrahlten Patienten beschreiben.

Die Studie von Le Péchoux et al. 2009 [1332], untersuchte 2 unterschiedliche Dosierungen der prophylaktischen Schädelbestrahlung. Hier wurden 720 Patienten mit limited disease und kompletter Remission nach Induktionstherapie eingeschlossen.

Es erfolgte eine Randomisierung auf eine Dosierung von 25 Gy über 10 Fraktionen oder eine höhere Dosierung von 36 Gy. An der Studie nahmen insgesamt 157 Kliniken aus 22 Ländern teil. Die Rate der Hirnmetastasierung wurde durch die höher dosierte Strahlentherapie gering reduziert mit einer Inzidenz von 30 % bei 25 Gy und 24 % bei 36 Gy nach zwei Jahren. Der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,13. Im Gesamtüberleben zeigte sich ein Vorteil für die niedrig dosierte Strahlentherapie mit einer Zweijahresüberlebensrate von 42 % versus 37 % und einem p-Wert von 0,03. Erstaunlicherweise war in der höheren Dosisgruppe insbesondere die intrathorakale Rezidivrate erhöht. Dies mag auf eine nicht ausbalancierte Primärtherapie hinweisen. Letztlich hat die Studie aber keine erhöhte Wirksamkeit der höheren Dosierung nachweisen können (Evidenzgrad 1b). Zu bedenken bleibt zudem, dass mit höherer Dosierung das Risiko für neurologische Schädigungen und Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten zunehmen kann.

Referenzen

1328. Yin X, Yan D, Qiu M, Huang L, Yan S. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2019;19(1):95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665432/>
1329. Arriagada R, Le CT, Riviere A, Chomy P, Monnet I, Bardet E, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. Ann.Oncol. 2002;13:748-754. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12075744>
1330. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le PC, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N.Engl.J.Med. 1999;341:476-484. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441603>
1331. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascaux C, Vallot F, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. BMC.Cancer. 2001;1:5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432756>
1332. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. Lancet Oncol. 2009;10:467-474. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386548>
1333. Arriagada R, Le CT, Riviere A, Chomy P, Monnet I, Bardet E, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. Ann.Oncol. 2002;13:748-754
1334. Rodríguez de Dios N, Couñago F, Murcia-Mejía M, Rico-Oses M, Calvo-Crespo P, Samper P, et al. Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOECF-SEOR Study. J Clin Oncol. 2021;39(28):3118-3127. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379442/>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [4].

Lung cancer: diagnosis and management

Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

MethodikGrundlage der Leitlinie

Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 14 March 2023

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- The sources for the 2019 and 2022 versions are the same:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE
 - Health Technology Assessment Database – HTA
 - EMBASE (Ovid)
 - MEDLINE (Ovid)
 - MEDLINE In-Process (Ovid)
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018

LoE/ GoR

- RCTs and quasi-randomised controlled trials were quality assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool. Other study were quality assessed using the ROBINS-I too
- Systematic reviews were quality assessed using the ROBIS tool, with each classified into one of the following three groups (High, Moderate, Low)
- A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses

Empfehlung

1.10 First-line treatment for limited-stage disease small-cell lung cancer

1.10.5 Offer prophylactic cranial irradiation at a dose of 25 Gy in 10 fractions to people with limited-stage disease SCLC and WHO performance status 0 to 2, if their disease has not progressed on first-line treatment. [2011, amended 2019]

Daly ME et al., 2021 [1,5].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Radiation therapy for small-cell lung cancer: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

The American Society for Radiation Oncology (ASTRO) produced an evidence-based guideline on radiation therapy (RT) for small-cell lung cancer (SCLC). Recommendations addressed thoracic radiotherapy for limited-stage SCLC, role of stereotactic body radiotherapy in stage I or II node-negative SCLC, prophylactic cranial radiotherapy, and thoracic consolidation for extensive-stage SCLC.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium und Patientenvertretung dargelegt;
- Interessenkonflikte und Angaben zur Finanzierung dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: laufende Aktualisierung geplant, Änderungseinträge und Gültigkeitsdauer jedoch unklar

Recherche/Suchzeitraum:

MEDLINE was searched from January 2019 to August 2020. The search was designed to update the Radiation Therapy for Small- Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline literature search and was restricted to articles published in English and to systematic reviews, meta-analyses, and randomized controlled trials. Search terms and eligibility criteria were the same as those used in the systematic review for the ASTRO guideline.

LoE/GoR:

- ASCO adopted the GRADE Methodology

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- **Strength of recommendations:** The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Recommendations

Prophylactic Cranial RT

- Recommendation 3.1. For patients with SCLC who respond to initial therapy, restaging with brain MRI to guide decision making regarding PCI is recommended (Strength of recommendation: strong; Quality of evidence: low).
- Recommendation 3.2. For patients with stage I SCLC, PCI is conditionally not recommended (Strength of recommendation: conditional; Quality of evidence: low). Implementation Remark: In lieu of PCI, surveillance using brain MRI with contrast can serve as an alternative.
- Recommendation 3.3. For patients with stage II-III LS-SCLC who are, 70 years of age with good performance status (ECOG 0- 2) and respond to thoracic chemoradiation, PCI is recommended (Strength of recommendation: strong; Quality of evidence: high).
- Recommendation 3.4. For patients with LS-SCLC who have limited performance status, older age, and/or significant comorbidities, shared decision making on PCI (considering patient- and disease-specific characteristics) is recommended (Strength of recommendation: strong; Quality of evidence: low).
- Recommendation 3.5. For patients with LS-SCLC receiving PCI, 2,500 cGy in 10 fractions is recommended (Strength of recommendation: strong; Quality of evidence: moderate).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2023) am 18.07.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Small Cell Lung Carcinoma"]
2	[mh "Carcinoma, Small Cell"] AND [mh "Lung Neoplasms"]
3	(sclc OR *e?sclc OR l?sclc):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 carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
7	{AND #4-#6}
8	{OR #1-#3, #7}
9	#8 with Cochrane Library publication date from Sep 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 18.07.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Small Cell Lung Carcinoma/TH
2	Carcinoma, Small Cell/TH AND Lung, Neoplasms/TH
3	sclc[tiab]
	ES-sclc[tiab] OR ls-sclc[tiab] (zu spezif. daher weg gelassen)
	(small cell[tiab]) OR oat cell[tiab]
4	("small cell"[tiab:~0]) OR "oat cell"[tiab:~0]
5	(#4) AND (lung*[tiab] OR bronchial[tiab] OR bronchus[tiab] OR bronchi[tiab] OR bronchogenic[tiab])
6	(#5) AND (((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
7	(#6) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	#1 OR #2 OR #3 OR #7
9	(#8) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR

#	Suchfrage
	metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	((#9) AND ("2018/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 18.07.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Small Cell Lung Carcinoma[mh]
2	Carcinoma, Small Cell[mh] AND Lung, Neoplasms[mh]
3	sclc[tiab]
4	("small cell"[tiab:~0]) OR "oat cell"[tiab:~0]
5	(#4) AND (lung*[tiab] OR bronchial[tiab] OR bronchus[tiab] OR bronchi[tiab] OR bronchogenic[tiab] OR pulmon*[tiab])
6	(#5) AND (((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6

#	Suchfrage
8	(#7) 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>)
9	((#8) AND ("2018/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 18.07.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Daly ME, Ismaila N, Decker RH, Higgins K, Owen D, Saxena A, et al.** Radiation therapy for small-cell lung cancer: ASCO Guideline Endorsement of an ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(8):931-939.
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 19.07.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
 3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 19.07.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
 4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last updated: 03.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 18.07.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
 5. **Simone CB 2nd, Bogart JA, Cabrera AR, Daly ME, DeNunzio NJ, Detterbeck F, et al.** Radiation therapy for small cell lung cancer: an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2020;10(3):158-173.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-187

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	4. August 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im begrenzten Erkrankungsstadium (<i>limited disease small cell lung cancer</i> ; LD-SCLC), deren Erkrankung nach einer simultanen Chemo-Radiotherapie nicht fortgeschritten ist.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Nach simultaner Chemoradiotherapie ist derzeit keine Erhaltungs- oder Konsolidierungstherapie etabliert, diesbezügliche Studien zeigten bisher keine Verbesserung der Prognose oder der Morbidität (1–3). Im begrenzten Stadium besteht derzeit für Immuncheckpoint-Inhibitoren keine arzneimittelrechtliche Zulassung. Standard für Patienten mit Remission nach Chemoradiotherapie ist eine prophylaktische Schädelbestrahlung gefolgt von Verlaufsbeobachtung ohne tumorgerichtete Therapie (3). Falls weder eine Remission noch eine Progression bestehen, ist eine Verlaufsbeobachtung ohne tumorgerichtete Therapie Standard (2, 3). Dies entspricht der Versorgungspraxis in Deutschland.
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Nein, abgesehen von individuellen Kontraindikationen gegen eine prophylaktische Schädelbestrahlung.

Referenzliste:

1. Peters S, Pujol J-L, Dafni U, Dómine M, Popat S, Reck M et al. Consolidation nivolumab and ipilimumab versus observation in limited-disease small-cell lung cancer after chemo-radiotherapy - results from the randomised phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. *Ann Oncol* 2022; 33(1):67–79. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.011.
2. Wolf M, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Früh M, Gautschi O et al. Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC); Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; 2023 [Stand: Januar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2023 [Stand: Juli 2023]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.