



**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: 2024-B-192 Serplulimab

Stand: September 2024

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

Serplulimab [ES-SCLC, Erstlinie]

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.	Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht medikamentöse Behandlungen: – prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) – Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Atezolizumab (Beschluss vom 2. April 2020) – Durvalumab (Beschluss vom 1. April 2021) 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.
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:	
Serplulimab N.N. Hetronifly	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag:</u> Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).
Chemotherapeutika	
Carboplatin L01XA02 generisch	Carboplatin ist in der Behandlung folgender Karzinome angezeigt: Kleinzelliges Bronchialkarzinom, in Kombination mit anderen Chemotherapeutika.
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
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	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Erwachsenen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Kleinzelliges Bronchialkarzinom Zur Kombinationschemotherapie
Lomustin L01AD02 Cecenu	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: bei Lungentumor (kleinzelliges Bronchialkarzinom).
Vincristin L01CA02 Vincristin-TEVA	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von —soliden Tumoren, einschließlich kleinzelligem Bronchialkarzinom
Antikörper	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des SCLC im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC)
Durvalumab L01FF03 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).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-192 (Serplulimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. August 2024

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.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	25
Referenzen	28

Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	Confidence Interval
CT	Chemotherapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECRI	Emergency Care Research Institute
ES-(S)CLC	Extensive Small Cell Lung Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PCI	Prophylaktische Schädelbestrahlung
PD-1	Programmed cell Death-1
PDL-1	Programmed cell Death-Ligand-1
PFS	Progression-Free Survival
RCT	Randomized Control Trial
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

Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).

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* 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.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.07.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2600 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 10 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

Lu J et al., 2023 [7].

Meta-analysis of PD-(L)1 inhibitor plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment in extensive-stage small-cell lung cancer.

Fragestellung

to determine whether first- line PD- (L)1 inhibitor plus chemotherapy (immunochemotherapy) was superior to chemotherapy in the first- line treatment of ES-SCLC.

Methodik

Population:

- ES- SCLC patients

Intervention:

- first- line PD- (L)1 plus chemotherapy

Komparator:

- chemotherapy

Endpunkte:

- objective response rate (ORR), progression- free survival (PFS), overall survival (OS), and Grade ≥ 3 adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library up to December 29, 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane “risk of bias” tool

Ergebnisse

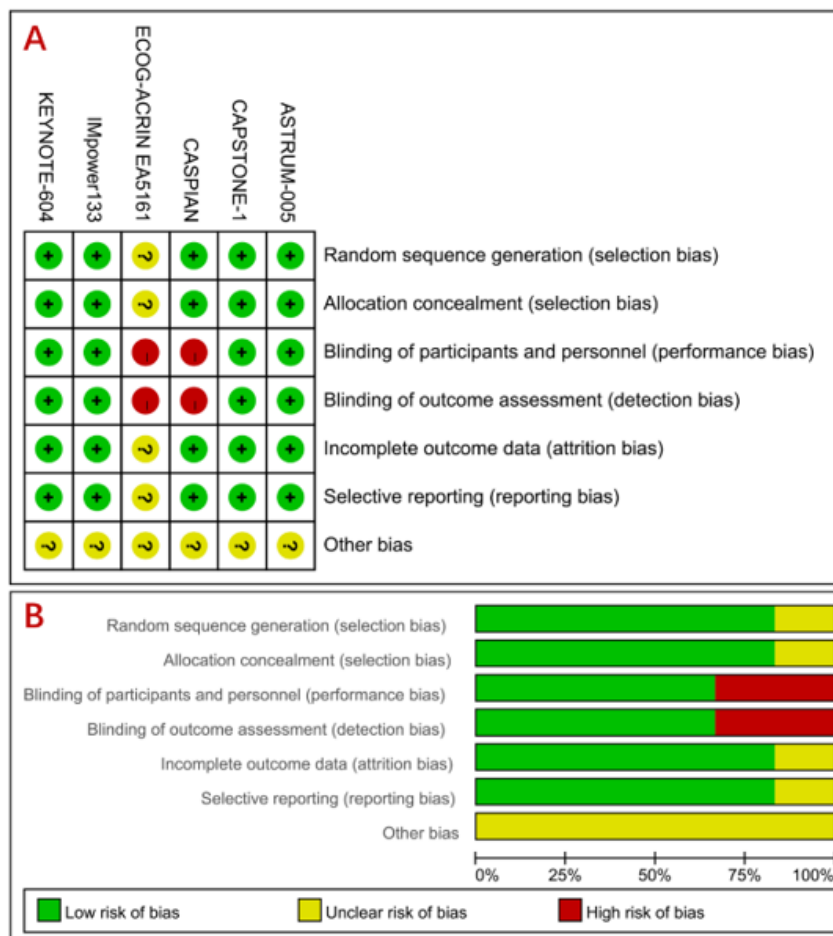
Anzahl eingeschlossener Studien & Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 Summaries of included trials.

Trail (year)	Phase	Treatment	No. of patients	Median age (year)	Male (%)	Never smoke (%)	ECOG 0 (%)	BM (%)	LM (%)	PD-L1 ≥1%	LDH > ULN	Median follow-up (months)
IMpower133 (2021) ^{9,11}	III	Atezo+EC	201	64	64.2	4.5	36.3	8.5	38.3	NR	NR	22.9
		EC	202		65.3	1.5	33.2	8.9	35.6			
CASPIAN (2022) ¹²⁻¹⁵	III	Durva+EP	268	63	70.9	8.2	36.9	10.4	40.3	NR	NR	39.4
		EP	269		68.4	5.6	33.5	10.0	38.7			
CAPSTONE-1 (2022) ¹⁶	III	Adebre+ EC	230	62	80.0	21.7	14.3	2.2	31.7	10.4	49.6	13.5
		EC	232		81.0	22.8	12.9	2.2	31.9	8.6	50.4	
KEYNOTE-604 (2022) ^{17,18}	III	Pem + EP	228	65	66.7	3.5	26.3	14.5	41.7	38.6	55.7	43.3
		EP	225		63.1	3.6	24.9	9.8	40.9	43.1	57.3	
ECOG-ACRIN EA5161 (2020) ¹⁹	II	Nivo+EP	80	NR	43.7	NR	28.7	NR	NR	NR	NR	NR
		EP	80		45.0	NR	30.0					
ASTRUM-005 (2022) ²⁰	III	Serp+EC	389	61.1	81.5	20.8	18.3	12.9	25.4	15.9	NR	12.3
		EC	196		83.7	17.9	16.3	14.3	26.0	17.3		

Abbreviations: Adebre, Adebrelimab; Atezo, Atezolizumab; BM, brain metastases; Durva, Durvalumab; EC, etoposide plus carboplatin; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EP, etoposide plus carboplatin or cisplatin; LDH, lactate dehydrogenase; LM, liver metastases; Nivo, Nivolumab; NR, not reported; PD-L1, programmed death ligand-1; Pem, Pembrolizumab; Serp, Serplulima; ULN, upper limit of normal.

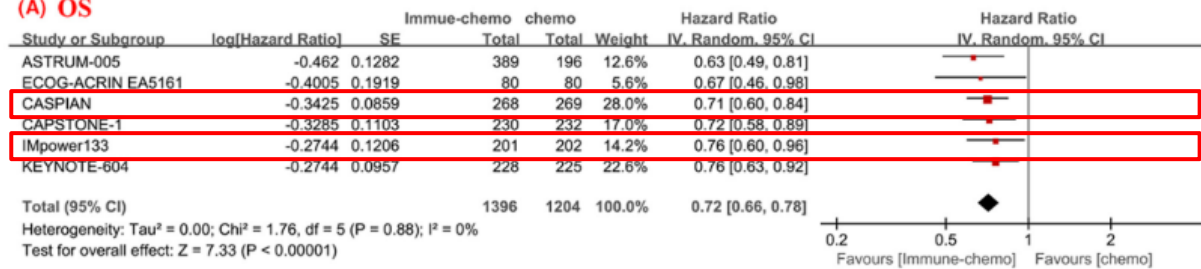
Qualität der Studien:



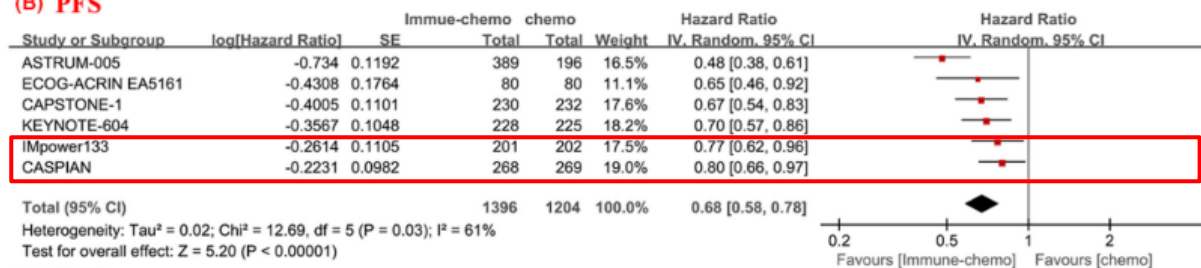
Studienergebnisse:

Hinweis: Relevante Studien sind in der Tabelle markiert.

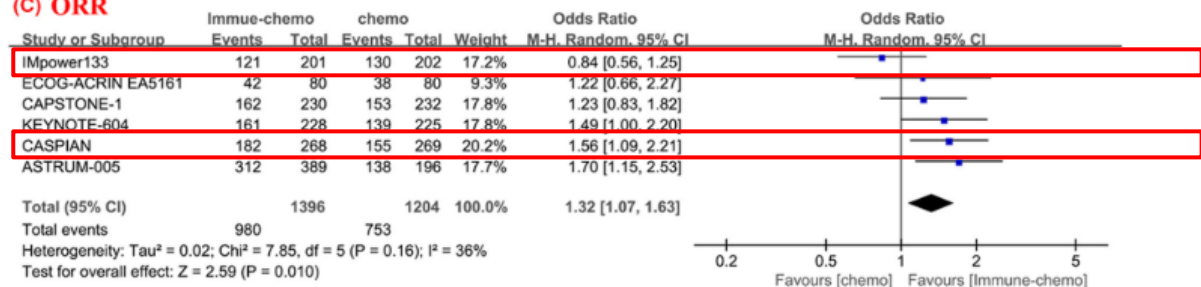
(A) OS



(B) PFS



(C) ORR



(D) Grade ≥3 AEs

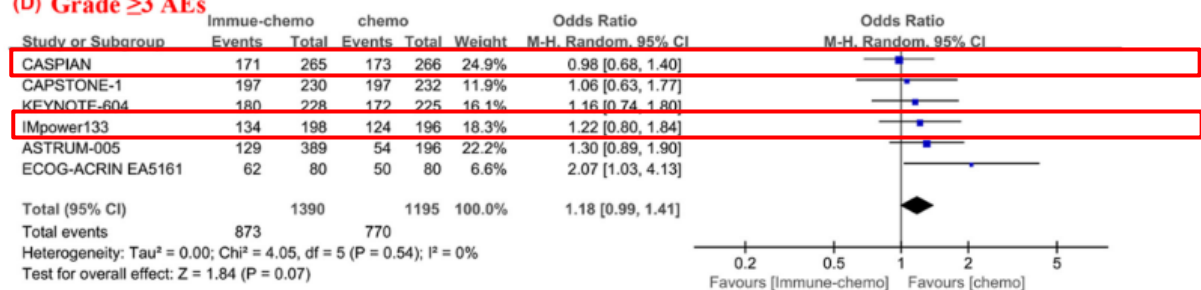
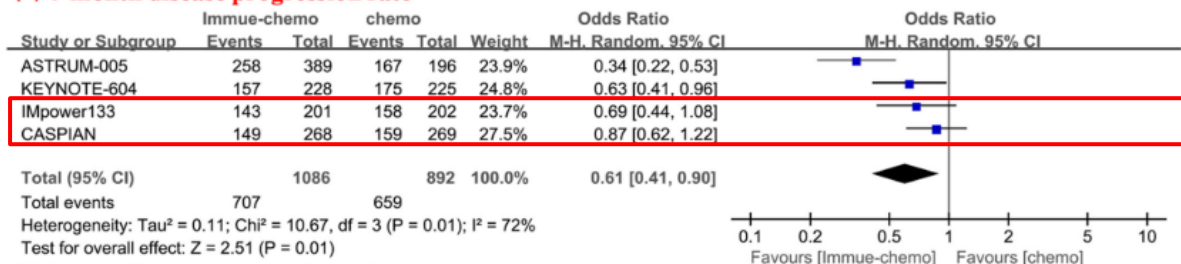


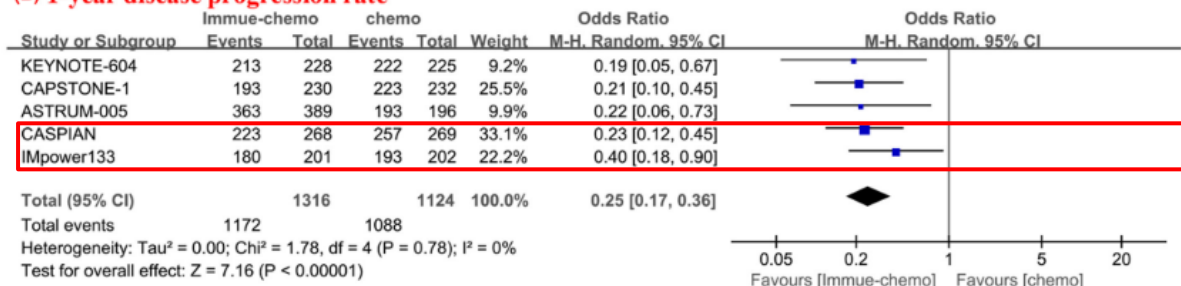
FIGURE 2 Forest plots for (A) overall survival (OS), (B) progression-free survival (PFS), (C) overall response rate (ORR), and (D) Grade ≥3 adverse events (AEs).

Subgroup analysis:

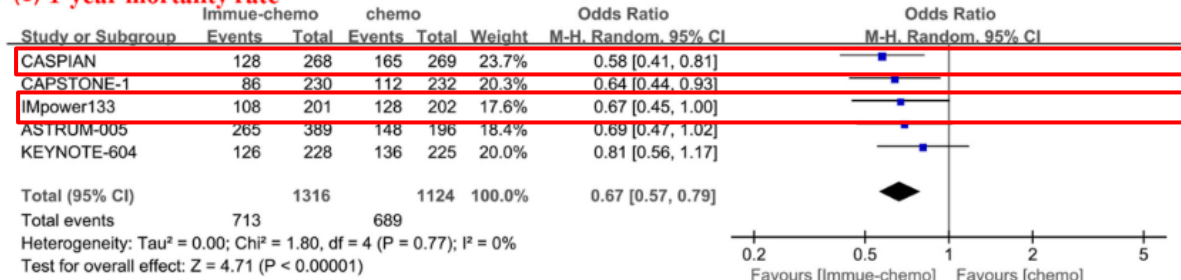
(A) 6-month disease progression rate



(B) 1-year disease progression rate



(C) 1-year mortality rate



(D) 2-year mortality rate

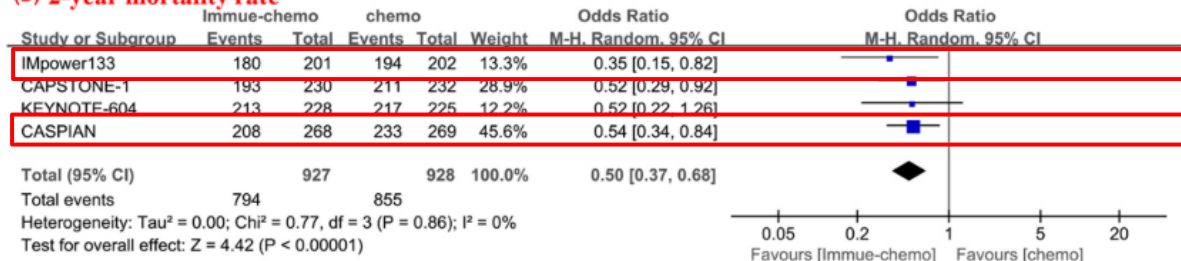


FIGURE 3 Forest plots for (A) 6-month disease progression rate, (B) 1-year disease progression rate, (C) 1-year mortality rate, and (D) 2-year mortality rate.

Fazit der Autoren

The combination of PD- (L)1 inhibitor and chemotherapy as first- line treatment has been found to improve the efficacy and prognosis of patients with ES- SCLC without causing more serious side effects. However, further research is required to validate these findings.

Kommentare zum Review:

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Zhang, S. et al., 2020 [10]

He M et al., 2021 [2].

Topotecan plus Platinum-Based Chemotherapy versus Etoposide plus Platinum-Based Chemotherapy for Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

To explore whether the efficacy and toxicity of TP are better than EP in SCLC patients, we performed a meta-analysis based on the results of OS, PFS, objective response rate (ORR), and disease control rate (DCR), which were extracted from the included literature.

Methodik

Population:

- SCLC patients

Intervention/ Komparator:

- topotecan plus platinum-based chemotherapy (TP) versus etoposide plus platinum-based CT (EP)

Endpunkte:

- OS, PFS, overall survival rate (OSR), progression-free survival rate (PFSR), response rate (RR), including ORR, DCR, complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), progressive disease (PD), adverse events (AEs), drug reduction (DR), drug delay (DDe), treatment-related death (TRD), and drug discontinuation (DDi).

Recherche/Suchzeitraum:

- (1) PubMed, (2) ScienceDirect, (3) the Cochrane Library, (4) Scopus, (5) Web of Science, (6) Embase, (7) Ovid MEDLINE, and (8) Google Scholar.
- From the beginning of the search to January 29, 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- RCT quality was tested according to the Cochrane Risk of Bias Tool (CROBT) and the Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs including 1,924 patients (965 from TP and 959 from EP)

Charakteristika der Population:

Study	Nation	Period, years	Patients			MA	Treatment		TL	ECOG	DS (LS/ED)		Quality (score)
			TP/EP	TP	EP		TP	EP			TP	EP	
Baize et al. [11]	France	Jul 2013–Jul 2018	81/81	59/22	50/31	65/64	Top: 2.3 mg/m ² , oral, d 1–5, 3w, 6c Car: 5 mg/(mL·min), i.v., d 1, 3w, 6c	Eto: 100 mg/m ² , i.v., d 1–3, 3w, 6c Car: 5 mg/(mL·min), i.v., d 1, 3w, 6c	2	0–2	30/51	29/52	5
Goto et al. [12]	Japan	Sept 2007–Nov 2012	90/90	78/12	77/13	64/64	Top: 1.0 mg/m ² , i.v., d 1–5, 3w, 4c Cis: 25 mg/m ² , i.v., d 1–3, 2w, 5c	Eto: 60 mg/m ² , i.v., d 1–3, 3w, 4c Cis: 25 mg/m ² , i.v., d 1–3, 2w, 5c Iri: 90 mg/m ² , i.v., d 8, 2w, 5c	2	0–2	25/65	20/70	5
Yin et al. [10]	China	June 2005–June 2012	27/27	20/7	18/9	53/59	Top: 0.75 mg/(m ² ·d), i.v., d 1–5, 3w, 3c Cis: 25 mg/m ² , i.v., d 1–3, 3w, 3c	Eto: 100 mg/m ² , i.v., d 1–3, 3w, 3c Cis: 25 mg/m ² , i.v., d 1–3, 3w, 3c	1	–	5/22	7/20	4
Fink et al. [5]	Multicenter	Aug 2002–Feb 2006	346/334	237/109	228/106	61.3/60.8	Top: 1.0 mg/m ² , i.v., d 1–5, 3w, 6c Cis: 75 mg/m ² , i.v., d 5, 3w, 3c	Eto: 100 mg/m ² , i.v., d 1–3, 3w, 3c Cis: 75 mg/m ² , i.v., d 1, 3w, 3c	1	0–3	0/346	0/334	5
Zhang et al. [9]	China	Feb 2001–Dec 2002	32/32	23/9	26/6	57/60	Top: 0.75 mg/(m ² ·d), i.v., d 1–5, 3w, 2c Cis: 25 mg/(m ² ·d), i.v., d 1–3, 3w, 2c	Eto: 100 mg/d, i.v., d 1–5, 3w, 2c Car: 300 mg/m ² , i.v., d 1d 1–5, 3w, 2c	1	–	8/24	10/22	4
Eckardt et al. [7]	Multicenter	Jul 2001–Apr 2003	389/395	309/80	311/84	59.7/59.6	Top: 1.7 mg/m ² , oral, d 1–5, 3w, 4c Cis: 60 mg/m ² , i.v., d 5, 3w, 4c	Eto: 100 mg/m ² , i.v., d 1–3, 3w, 4c Cis: 80 mg/m ² , i.v., d 1, 3w, 4c	1	0–3	3/386	1/394	5

Car, carboplatin; Cis, cisplatin; DS, disease stage; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ED, extensive disease; EP, etoposide plus platinum-based CT; Eto, etoposide; Iri, irinotecan; i.v., intravenous; LS, limited stage; MA, median age; M/F, male/female; TL, treatment line; Top, topotecan; TP, topotecan plus platinum-based CT, chemotherapy.

Qualität der Studien:

- all [included studies] were evaluated as high quality according to Cochrane Risk of Bias Tool and Jadad score

Studienergebnisse:

First-line therapy:

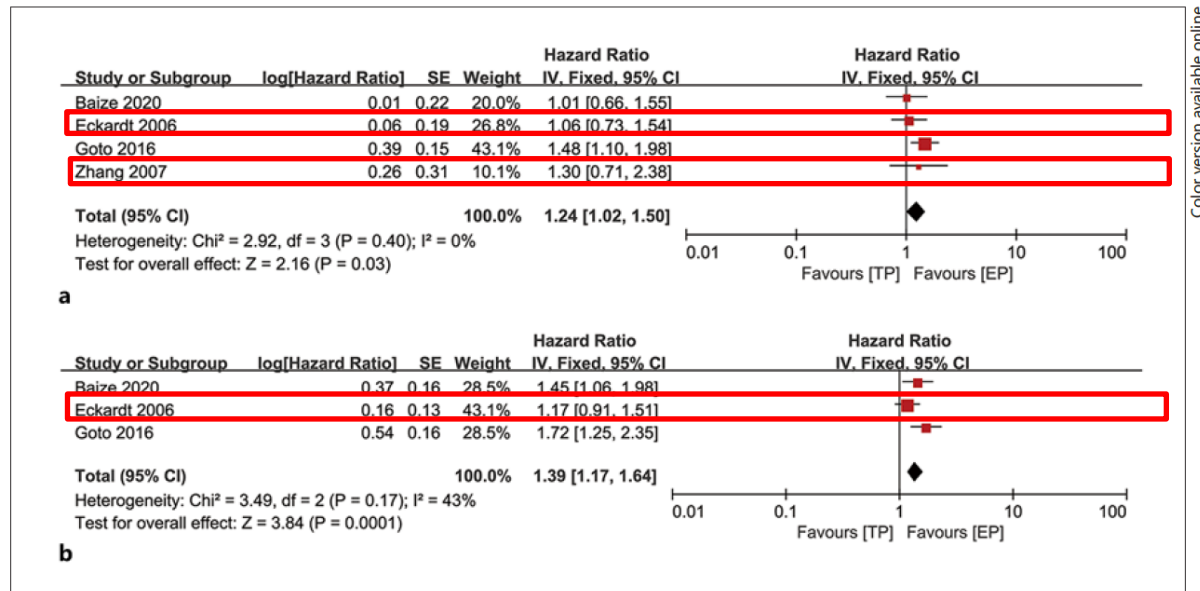


Fig. 2. Forest plot of the HRs of OS (**a**) and PFS (**b**) associated with TP versus EP. CI, confidence interval; EP, etoposide plus platinum-based CT; TP, topotecan plus platinum-based CT; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; HRs, hazard ratios.

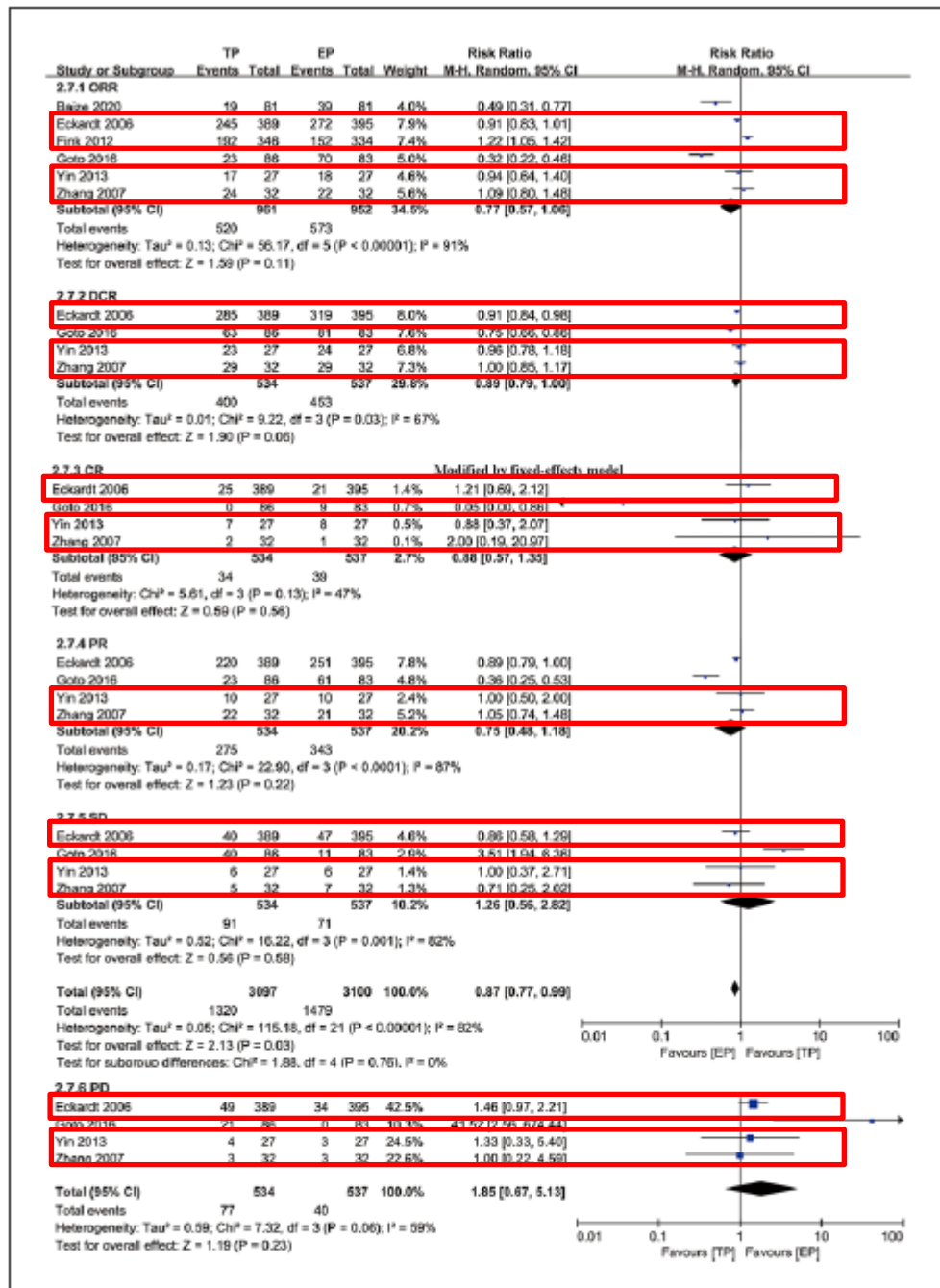


Fig. 4. Forest plot of RRs of RR associated with TP versus EP. RR, risk ratio; ORR, objective response rate; DCR, disease control rate; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; EP, etoposide plus platinum-based CT; TP, topotecan plus platinum-based CT; CI, confidence interval; MH, Mantel-Haenszel.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared with TP, EP exhibited conspicuously better OS and PFS, and subgroup analysis of subsistence showed that EP had a prominent benefit in the following subgroups: Asian, MA >60, FLT, ECOG 0–2, intravenous topotecan, and cisplatin. Toxicity results showed that EP had more anemia and alopecia. Despite this, more better planned and multicenter RCTs.

Li AM et al., 2021 [6].

Role of thoracic radiotherapy in extensive stage small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis.

Fragestellung

To evaluate the efficacy of thoracic radiotherapy (TRT) in these patients.

MethodikPopulation:

- ES-SCLC

Intervention/Komparator:

- TRT combined with chemotherapy and chemotherapy alone

Endpunkte:

- OS, PFS, local recurrence-free survival (LRFS) and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane library. The last search deadline was July 13, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of retrospective studies was evaluated using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS).
- The quality of RCTs was assessed using the Cochrane risk of bias tool.

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 12 studies including 936 patients in the TRT group and 1,059 patients in the non-TRT group

Charakteristika der Population:

Table 1 Baseline characteristics of included studies

Source	Country	Study period	No. of patients	Study type	ChT regimen	TRT approach	TRT regimen	TRT Y/N	PCI approach	PCI regimen	PCI Y/N	Outcome
Zhu, 2011	China	January 2003–December 2006	119	Retrospective cohort	EP/EC	Sequential (after ChT)	40–60 Gy at 1.8–2.0 Gy/Fr	60/59	NA	30 Gy	2/117	OS, PFS and Toxicity
Gore, 2017	US, Canada, Israel	March 2010–February 2015	86	Randomized controlled (phase-II)	Platinum based chemotherapy	Sequential (after ChT)	45 Gy/15 Fr	44/42	Concurrent with TRT	25 Gy/10 Fr	86/0	OS, Time to progression and Toxicity
Jeremic, 1999	Yugoslavia	January 1988–June 1993	109	Randomized controlled (phase-III)	EP/EC	ChT followed by concurrent TRT-ChT	54 Gy/36 Fr	55/54	Sequential (after TRT)	25 Gy/10 Fr	109/0	OS, LRFS, DMFS and PFS
Slotman, 2015	Netherlands, UK, Norway, Belgium	February 2009–December 2012	495	Randomized controlled (phase-III)	Standard chemotherapy (platinum etoposide)	Sequential (after ChT)	30 Gy/10 Fr	247/248	Concurrent with TRT	20 Gy/5 Fr, 25 Gy/10 Fr, 30 Gy/10 Fr, 30 Gy/12 Fr, 30 Gy/15 Fr	495/0	OS, PFS and Toxicity
Qi, 2019	China	January 2010–January 2018	80, aged ≥ 65 years	Match-controlled	EP/EC	Sequential (after ChT)/Concurrent with ChT	30–60 Gy at 1.8–3 Gy/Fr	40/40	NA	NA	NA	OS, PFS, LRFS
An, 2017	China	January 2006–December 2013	118, aged ≥ 65 years	Retrospective cohort	EP/EC	NA	48–60 Gy at 1.8–2.0 Gy/Fr	59/59	Sequential (after TRT)	25 Gy/10 Fr	43/49	OS, PFS and Toxicity
Deng, 2019	China	January 2007–December 2012	144	Match-controlled	EP/EC	Sequential (after ChT)	32–67 Gy/25–33 Fr	72/72	NA	NA	0/144	OS, PFS
Luan, 2015	China	January 2005–December 2008	165	Retrospective cohort	EP/EC	Sequential (after ChT)	40–62 Gy at 1.5–2 Gy/Fr	82/83	NA	30 Gy	5/160	OS, PFS and Toxicity
Luo, 2017	China	January 2011–December 2015	90	Match-controlled	EP/EC	Sequential (after ChT)	45–60 Gy/15–30 Fr	45/45	Sequential (after TRT)	25 Gy/10 Fr	3/87	OS, PFS, LRFS
Qin, 2016	China	January 2000–March 2010	94	Retrospective cohort	EC/EP or sequential paclitaxel with cisplatin	Sequential (after ChT)/Concurrent with ChT	40–60 Gy at 1.8–2.0 Gy/Fr	32/62	NA	NA	5/89	OS, PFS and Toxicity
Zhang, 2019	China	January 2005–January 2016	305	Retrospective cohort	EC/EP or platinum-based chemotherapy	Sequential (after ChT)	40–60 Gy/20–30 Fr or 30–45 Gy/10–15 Fr	105/200	NA	25 Gy	34/271	OS, PFS and Toxicity
Xu, 2017	China	May 2010–May 2015	190	Match-controlled	EC/EP	Sequential (after ChT)	30–60 Gy at 1.8–3 Gy/Fr	95/95	NA	NA	11/179	OS, PFS, LC

ChT, chemotherapy; TRT, thoracic radiotherapy; PCI, prophylactic cranial irradiation; Y, yes; N, no; EP, etoposide and cisplatin; EC, etoposide and carboplatin; OS, overall survival; PFS, progression free survival; NA, not available; Gy, gray; Fr, fractions; LC, local control; DMFS, distant metastasis-free survival; LRFS, local recurrence-free survival.

Qualität der Studien:

- All the retrospective studies scored ≥ 7 , and were considered to have high quality. All three RCTs claimed randomization, but no methods for random assignment sequence generation and allocation concealment were reported. The age distribution of patients in the experimental group and the control group in trial RTOG0937 was unbalanced

Studienergebnisse:

Hinweis FBMed: In der Ergebnisdarstellung wird sich auf Ergebnisse basierend auf den drei RCTs fokussiert.

- The combined HRs for OS of three RCTs [...] were 0.88 (95% CI: 0.65–1.18, $P=0.39$). The random-effects model was applied as significant heterogeneity was observed ($I^2=54\%$ for RCTs).
- The pooled HR for PFS of three RCTs was 0.71 (95% CI: 0.61–0.82, $P<0.00001$)

- There was no statistical difference in hematologic toxicity (leukopenia, thrombocytopenia, anemia) and non-hematologic toxicity (nausea or vomiting) between the two groups. The incidence of grade ≥ 3 esophageal toxicity was 4.6% in the TRT group and 0% in the non-TRT group ($P=0.0001$). Grade ≥ 3 bronchopulmonary toxicity was 2.9% in the TRT group and 0.8% in the non-TRT group ($P=0.02$). (Nur gepoolte Ergebnisse über alle Studien hinweg verfügbar.)

Referenzen - RCTs

5. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, 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;17:2092-9.

6. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2015;385:36-42.

10. Gore EM, Hu C, Sun AY, et al. Randomized Phase II Study Comparing Prophylactic Cranial Irradiation Alone to Prophylactic Cranial Irradiation and Consolidative Extracranial Irradiation for Extensive-Disease

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis showed that TRT improves OS, PFS and LRFS in patients with ES-SCLC. Further RCTs are expected to confirm our conclusions.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2024 [4,5].

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

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 3.0.

Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidung 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

- 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 19.03.2029.

Recherche/Suchzeitraum:

- Zu den unter Kapitel 3 aufgeführten Schlüsselfragen wurden systematische Recherchen durchgeführt. Da die Bearbeitung des Kapitels im Rahmen der Version 3 nicht abgeschlossen werden konnte, sondern dies erst im Rahmen der Aktualisierung zur Version 4 (2024) erfolgt, werden die Suchstrategien, Suchergebnisse sowie die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen im Report zur Version 4 dokumentiert.

LoE

- Bei den Aktualisierungen der Leitlinie (2013-2022) wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine System in der Version von 2009 verwendet (siehe die folgende Tabelle). Die in den Empfehlungen aus 2018 und 2022 aufgeführten Level of Evidence beziehen sich auf dieses Schema.

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

Behandlung des Stadiums M1 (Extensive Disease)

9.6.1 Wahl der Chemo- und Immuntherapiemedikamente

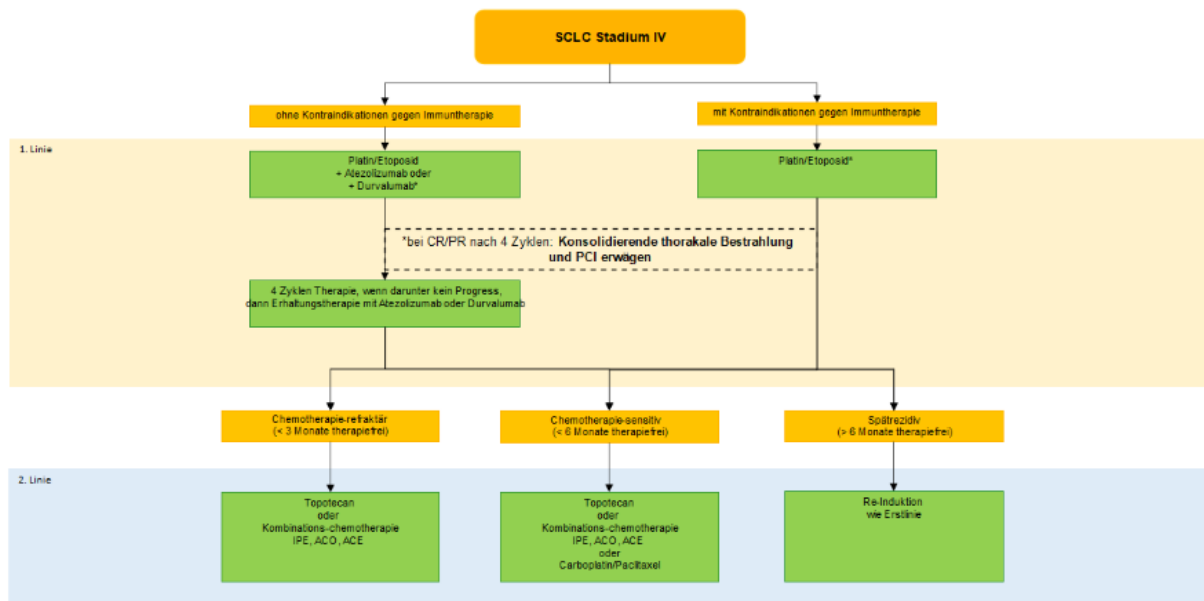
9.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit fernmetastasiertem kleinzelligen Lungenkarzinom soll, sofern keine Kontraindikationen bestehen, primär eine Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab) angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1360] , [1361] , [1359]	
	Starker Konsens	

9.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	SCLC-Patienten mit Hirnmetastasen kann die Hinzunahme eines PD-L1 Antikörpers zur Chemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1360] , [1361]	
	Starker Konsens	

9.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Die Erhaltungstherapie mit einem Checkpointinhibitor nach alleiniger Chemotherapie soll beim SCLC Stadium IV <u>nicht</u> angeboten werden.	

9.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Level of Evidence 1b	[1360], [1361]	
	Starker Konsens	

Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IV



Strahlentherapeutische Indikation bei fernmetastasierten Patienten

9.6.3.1 Prophylaktische Schädelbestrahlung PCI

9.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei SCLC-Patienten mit Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie soll die prophylaktische Schädelbestrahlung oder eine active surveillance mit 3-monatiger MRT- Kontrolle des Gehirns im 1. Jahr, anschließend aller 6 Monate, angeboten werden. Wird die PCI durchgeführt, soll diese z.B. mit 30 Gy in Einzeldosen von 2 Gy oder mit 25 Gy in Einzeldosen von 2,5 Gy durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b	[1394]	
	Konsens	

9.6.3.2 Hirnmetastasen

9.27	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	SCLC-Patienten mit Hirnmetastasierung soll im Therapieverlauf eine Hirnbestrahlung angeboten werden.	
	Starker Konsens	

9.28	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Bei SCLC-Patienten mit multilokulärer symptomatischer Hirnmetastasierung sollte die Ganzhirnbestrahlung, z.B. mit 30 Gy in Einzeldosen von 3 Gy, zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen.	
Level of Evidence 3a	[1395] , [1396] , [1397] , [1398] , [1399]	
	Starker Konsens	

9.29	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei SCLC-Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen und Verlaufskontrolle der zerebralen Metastasierung kann die Schädelbestrahlung auch nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen.	
Level of Evidence 2a	[1395] , [1396] , [1397] , [1398] , [1399]	
	Starker Konsens	

9.30	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2024
EK	Eine stereotaktische Bestrahlung von einzelnen Hirnmetastasen (bis zu 3) beim SCLC kann angeboten werden, ist aber mit hoher Rezidiv-Wahrscheinlichkeit verbunden. Die stereotaktische Bestrahlung kann simultan zu einer kombinierten Chemo-Immuntherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

9.6.3.3 Konsolidierende Mediastinalbestrahlung

9.31	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Patienten mit SCLC Stadium IV in gutem Allgemeinzustand mit Remission nach Erstlinien-Systemtherapie kann eine konsolidierende Mediastinal- und Primärtumorbestrahlung angeboten werden, insbesondere wenn eine limitierte Fernmetastasierung und/oder eine hohe thorakale Tumorlast vorlagen.	
	Starker Konsens	

9.6.3.4 Symptomorientierte palliative Bestrahlung

9.32	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Die Indikationen zur palliativen Bestrahlung an „Orten der Not“, z.B. thorakal oder ossär sollen im Erkrankungsverlauf beim SCLC Stadium IV regelmäßig symptom- und befundbezogen geprüft werden.	
	Starker Konsens	

Khurshid H et al., 2023 [3].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Systemic Therapy for Small-Cell Lung Cancer: ASCO-Ontario Health (Cancer Care Ontario) Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

What is the optimal systemic therapy for patients with small-cell lung cancer (SCLC)?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- 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:

- PubMed (January 1990-December 2022) and Cochrane Library (January 2010-August 2022)

LoE/GoR

- Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process

Recommendations

- Recommendation 3.1 First-line systemic therapy with CE or PE plus immunotherapy (atezolizumab or durvalumab) followed by maintenance immunotherapy should be offered to patients with extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) if there are no contraindications to immunotherapy
(Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong)
- Recommendation 5.4 Older patients with ES-SCLC and ECOG PS 0-1 may be offered standard treatment with carboplatin and etoposide plus immunotherapy (atezolizumab or durvalumab) followed by maintenance immunotherapy
(Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).
- Recommendation 5.5 Patients with ES-SCLC and ECOG PS 2 may be offered carboplatin and etoposide plus immunotherapy
(Type: Informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak).
- Recommendation 5.6 Patients with ES-SCLC and ECOG PS 3-4 due to SCLC may be offered chemotherapy
(Type: Informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak).

Daly ME et al., 2021 [1,9].

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.

Empfehlungen

Thoracic Consolidation for ES-SCLC

Recommendation 4.1. For patients with ES-SCLC with a response to chemotherapy alone but residual tumor in the thorax, thoracic RT is recommended (*Strength of recommendation: strong; Quality of evidence: high*).

Recommendation 4.2. For patients with ES-SCLC with a response to chemotherapy alone, thoracic RT to a dose of 3,000 cGy in 10 fractions is conditionally recommended (*Strength of recommendation: conditional; Quality of evidence: moderate*).

Implementation Remark: In patients expected to have a prolonged survival, higher doses may be appropriate.

Recommendation 4.3. For patients with ES-SCLC who will receive thoracic RT, the treatment should be given after completion of chemotherapy alone (*Strength of recommendation: strong; Quality of evidence: high*).

Recommendation 4.4. For patients with ES-SCLC with a response to chemotherapy and immunotherapy and residual disease in the thorax, thoracic RT to 3,000 cGy in 10 fractions within 6-8 weeks (ASCO clarifying comment: of completion of the chemotherapy prior to maintenance immunotherapy) is conditionally recommended (*Strength of recommendation: conditional; Quality of evidence: expert opinion*).

Background: To date, there have been three randomized trials that have addressed whether the addition of consolidative thoracic radiation (cTRT) is beneficial in the setting of ES-SCLC.¹⁶⁻¹⁸

The earliest study was Jeremic et al,¹⁶ which enrolled 210 patients with ES-SCLC. All patients received 3 cycles of cisplatin/etoposide. One hundred nine patients with a complete response in all extra-thoracic sites and at least a partial response in the chest were randomly assigned to consolidative chest chemoradiotherapy (CRT; 54 Gy/36 fractions, 1.8 Gy twice a day with concurrent carboplatin/ etoposide) or an additional two cycles of chemotherapy.¹⁶

It should be noted that this trial was performed in the pre– PET-CT era where standard staging was chest X-ray, CT chest, bone marrow biopsy, and CT head. All patients received PCI in addition to chemotherapy with or without radiation. The addition of chest CRT improved median survival from 11 to 17 months and 5-year OS from 3.7% to 9.1%.

Since the Jeremic trial was published in 1999, there have been two modern era trials that evaluated the benefit of cTRT.^{17,18} The CREST trial was published in 2015 and randomly assigned 498 patients to receive 30 Gy/10 fractions to the thorax within 6 weeks of completion of chemotherapy as well as PCI. The authors reported an OS benefit at 2 years (from 3% without cTRT v 13% with cTRT). Six-month PFS was also improved from 7% to 24% in the cTRT arm.¹⁷

Two years later, RTOG 0937 explored the addition of cTRT to 45 Gy/15 fractions with PCI to PCI alone for ES-SCLC in a phase II randomized trial of 97 patients.¹⁸ The study was stopped early as on planned interim analysis; OS was exceeded in both arms with 1-year OS of 60.1% in the PCI + cTRT arm compared with 50.8% in the PCI-alone group. The small numbers in each arm of the study precluded any definitive conclusions about improvement in outcome with no statistically different OS benefit.

There have since been two meta-analyses evaluating the role of cTRT in ES-SCLC, one that analyzed just the Jeremic and CREST trials, supporting a PFS and OS benefit, and another that analyzed all three of these trials concluding that there was a PFS but no OS benefit.^{19,20} The difficulty in synthesizing these trials is that they were done across several eras (the only one performed in the PET-CT era was RTOG 0937). There was also significant heterogeneity with the RT dose delivered with Jeremic et al¹⁶ delivering the highest dose and the CREST trial prescribing a palliative lower dose. Nevertheless, as the two largest trials support that there is an OS benefit and low toxicity of chest radiation in the modern era, ASCO endorses the recommendation for radiation to the thorax in patients with a response to chemotherapy in ES-SCLC. The cTRT should be delivered after completion of the induction chemotherapy as this was the sequence explored in all the randomized studies. Although consolidative chest radiation may be offered to patients with ES-SCLC, the dose of radiation is more controversial. Although the largest trial recommended 30 Gy/10 fractions, the authors' own analysis showed a 44% risk of intrathoracic recurrence despite cTRT.¹⁷ The greatest survival benefit from the randomized data was shown by Jeremic et al.¹⁶ where the highest dose of radiation was delivered. Several retrospective studies have shown that a higher dose of thoracic radiation is correlated with a greater OS benefit in ES-SCLC.²¹⁻²³ Thus, the dose of 30 Gy/10 fractions is a conditional recommendation, and ASCO supports consideration of a higher dose (45-54 Gy) if the patient is expected to have prolonged survival. More prospective studies are required to inform patient selection for those who would benefit most from a higher cTRT dose.

Finally, it should be noted that all the studies discussed occurred before the approval of immunotherapy in ESSCLC. Since the publication of the IM-power 133 and CASPIAN studies, the new standard of care in ES-SCLC has been combination chemotherapy and immune checkpoint inhibitors.^{24,25} Limited data exist on how we should incorporate cTRT in the immunotherapy era as these trials did not routinely permit cTRT although PCI was offered in the CASPIAN trial.²⁴⁻²⁶ There is also the consideration that radiation may potentiate the effect of immunotherapy and may lead to an enhanced systemic response

Referenzen

16. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, 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* 17:2092-2099, 1999
17. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al: Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 385:36-42, 2015
18. Gore EM, Hu C, Sun AY, et al: Randomized phase II study comparing prophylactic cranial irradiation alone to prophylactic cranial irradiation and consolidative extracranial irradiation for extensive-disease small cell lung cancer (ED SCLC): NRG Oncology RTOG 0937. *J Thorac Oncol* 12:1561-1570, 2017
19. Rathod S, Jeremic B, Dubey A, et al: Role of thoracic consolidation radiation in extensive stage small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 110:110-119, 2019
20. Palma DA, Warner A, Louie AV, et al: Thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 17:239-244, 2016
21. Yoon HG, Noh JM, Ahn YC, et al: Higher thoracic radiation dose is beneficial in patients with extensive small cell lung cancer. *Radiat Oncol J* 37:185-192, 2019
22. Hasan S, Renz P, Turrisi A, et al: Dose escalation and associated predictors of survival with consolidative thoracic radiotherapy in extensive stage small cell lung cancer (SCLC): A National Cancer Database (NCDB) propensity-matched analysis. *Lung Cancer* 124:283-290, 2018
23. Li-Ming X, Zhao LJ, Simone CB II, et al: Receipt of thoracic radiation therapy and radiotherapy dose are correlated with outcomes in a retrospective study of three hundred and six patients with extensive stage small-cell lung cancer. *Radiother Oncol* 125:331-337, 2017

24. 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
25. 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
26. Nesbit EG, Leal TA, Kruser TJ: What is the role of radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer in the immunotherapy era? *Transl Lung Cancer Res* 8: S153-S162, 2019

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [8].

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: 26 July 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

Empfehlungen

1.12 First-line treatment for extensive-stage disease small-cell lung cancer

- 1.12.1 Offer platinum-based combination chemotherapy to people with extensive-stage disease SCLC (broadly corresponding to T1–4, N0–3, M1a/b – including cerebral metastases) if they are fit enough. [2011]
- 1.12.2 Assess the person's condition before each cycle of chemotherapy for extensive-stage disease SCLC (broadly corresponding to T1–4, N0–3, M1a/b) and offer up to a maximum of 6 cycles, depending on response and toxicity. [2011]
- 1.12.3 Consider thoracic radiotherapy with prophylactic cranial irradiation for people with extensive-stage disease SCLC who have had a partial or complete response to chemotherapy within the thorax and at distant sites. [2019]
- 1.12.4 Consider prophylactic cranial irradiation for people with extensive-stage disease SCLC and WHO performance status 0 to 2, if their disease has responded to first-line treatment. [2019]

Why the committee made the recommendations

Thoracic radiotherapy

There was some uncertainty in the evidence. However, the study most relevant to UK practice showed that thoracic radiotherapy improves long-term survival for people who have had a partial or complete response to chemotherapy, if they live longer than 1 year after the radiotherapy. The committee specified that thoracic radiotherapy should be given alongside prophylactic cranial irradiation. This is to match recommendation 1.4.55. In addition, the reviewed clinical trials gave thoracic radiotherapy alongside prophylactic cranial irradiation.

Prophylactic cranial irradiation

The evidence showed that prophylactic cranial irradiation improves survival versus best supportive care. Prophylactic cranial irradiation can adversely affect quality of life, and the survival benefits are limited. There is also some evidence from a study outside the UK that routine MRI follow-up may be more cost effective. The committee made a recommendation for research on prophylactic cranial irradiation compared with routine MRI follow-up in extensive-stage SCLC, to provide evidence more relevant to the UK and to see if MRI could identify people who need whole-brain radiotherapy and so reduce the number of people having unnecessary treatment.

How the recommendations might affect practice

Thoracic radiotherapy

The 2011 recommendation only recommended thoracic radiotherapy for people with a complete response to chemotherapy at distant sites. Therefore, this recommendation could increase the number of people who are given thoracic radiotherapy.

Prophylactic cranial irradiation

It is likely that the recommendation reflects current clinical practice

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2024) am 17.07.2024

#	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	(#4) AND (lung* OR bronch*):ti,ab,kw
6	(#5) AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
7	{OR #1-#3, #6}
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 17.07.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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]
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 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 metasyntes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR

#	Suchfrage
	integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence syntheses*[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 syntheses*[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 syntheses*[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 ("2019/07/01"[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 17.07.2024

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
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])

#	Suchfrage
9	((#8) AND ("2019/07/01"[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 18.07.2024

- 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)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- 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. **He M, Wu B, Liu Q, Fang Z, Liu M, Yi F, et al.** Topotecan plus platinum-based chemotherapy versus Etoposide plus platinum-based chemotherapy for small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Chemotherapy 2021;66(4):113-123.
3. **Khurshid H, Ismaila N, Bian J, Dabney R, Das M, Ellis P, et al.** Systemic therapy for small-cell lung cancer: ASCO-Ontario Health (Cancer Care Ontario) guideline. J Clin Oncol 2023;41(35):5448-5472.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 17.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 17.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.
6. **Li AM, Zhou H, Xu YY, Ji XQ, Wu TC, Yuan X, et al.** Role of thoracic radiotherapy in extensive stage small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. Ann Transl Med 2021;9(4):299.
7. **Lu J, Lei X, Zhang P, Du L, Zhang Z, Qu B.** Meta-analysis of PD-(L)1 inhibitor plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment in extensive-stage small-cell lung cancer. Cancer Med 2023;12(17):17924-17933.
8. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 08.03.2024. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 17.07.2024]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.

9. **Simone CB, 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.
10. **Zhang S, Li S, Cheng Y.** Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for extensive-stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer* 2020;11(12):3536-3546.

-
- [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.2016.01.021>

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.: 2024-B-192

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	2. September 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)
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>
• Chemo-Immuntherapie mit Carboplatin und Etoposid kombiniert mit Atezolizumab • Chemo-Immuntherapie mit Carboplatin (oder Cisplatin) und Etoposid, kombiniert mit Durvalumab Die Zulassungsstudien „IMpower-133“ und „CASPIAN“ zeigen in der o. a. Indikation eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Progressionsfreien Überlebens durch Hinzunahme von Atezolizumab bzw. Durvalumab zu einer Platin-Etoposid-Chemotherapie (1, 2). Diese Chemo-Immuntherapien sind aktueller Standard für geeignete Patienten (3-6).

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?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Zulassungsstudien „IMpower-133“ und „CASPIAN“ zeigten in der o. a. Indikation eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Progressionsfreien Überlebens durch Hinzunahme von Atezolizumab bzw. Durvalumab zu einer Platin-Etoposid-Chemotherapie (1, 2). Diese Chemo-Immuntherapien gelten als aktueller Standard bei gutem ECOG-Performance-Status (3-6).

Für diese Indikation gibt es bisher keinen geeigneten Biomarker; in den o. a. Studien waren weder der PD-L1-Status noch die Tumor-Mutationslast prädiktiv für die Wirksamkeit.

In beiden Zulassungsstudien wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) aufgenommen, bei reduziertem Allgemeinzustand werden Chemo-Immuntherapien in der Regel nicht eingesetzt (3, 4). Falls ein mittelgradig reduzierter Allgemeinzustand (ECOG 2) tumorbedingt ist, wird in den ESMO-Guidelines eine alleinige Chemotherapie (Carboplatin/Etoposid oder Carboplatin/Gemcitabin) empfohlen (4). In den Onkopedia-Leitlinien der DGHO wird ausgeführt, dass in dieser Situation eine Chemo-Immuntherapie trotz fehlender Daten gerechtfertigt sein könne (5).

Beim Bestehen von Hirnmetastasen kann eine primäre Chemo-Immuntherapie erfolgen, sofern diese kontrolliert und asymptomatisch sind. Die Lokaltherapie kann dann aufgeschoben werden (3, 5, 6).

Referenzliste:

1. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N 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). JCO 2021; 39(6):619–30. doi: 10.1200/JCO.20.01055.
2. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. ESMO Open 2022; 7(2):100408. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100408.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; AWMF-Registernummer: 020/007OL; Versin 3.0; März 2024. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
4. Dingemans A-MC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. Ann Oncol 2021; 32(7):839–53. doi: 10.1016/j.annonc.2021.03.207.
5. 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; Januar 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>.

6. Kishor A, Loo BW, Badiyan S, Bassetti M, Bestvina C, Chiang A et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 1.2025; August 2024. Verfügbar unter:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf (Zugangsdaten erforderlich).