

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

5. Februar 2019

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Durvalumab

veröffentlicht am 15. Januar 2019
Vorgangsnummer 2018-10-15-D-402
IQWiG Bericht Nr. 710

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Durvalumab (Imfinzi®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 4. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Durvalumab ist ein weiteres Verfahren zur Immuntherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), das erste Verfahren zu Patienten im Stadium III. Durvalumab ist zugelassen als Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und inoperablem NSCLC, die nach kombinierter Radiochemotherapie nicht progredient sind. Voraussetzung für den Einsatz von Durvalumab ist der Nachweis einer PD-L1-Expression (Tumor Progression Score (TPS) von $\geq 1\%$ der Tumorzellen. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist PACIFIC, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, zum Vergleich von Durvalumab vs Best Supportive Care mit 713 Patienten. Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Gruppe der 303 Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$. Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Durvalumab führt gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Median 18,3 Monate; HR 0,44), der Gesamtüberlebenszeit (Median nicht erreicht; HR 0,54) und der Überlebensrate nach 2 Jahren um 19,2 %. Leider fehlen Daten zur Postprogressionstherapie.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war in der Gesamtstudie im Durvalumab- nicht höher als im Kontroll-Arm. Immunvermittelte Reaktionen aller Schweregrade traten bei 24,2% der Patienten im Durvalumab- und bei 8,1% der Patienten im Placebo-Arm auf.
- Das Dossier hat einige Defizite, zum einen durch Design und Durchführung der PACIFIC-Studie, zum anderen durch den Zulassungsprozess der EMA bedingt. Relevant sind:
 - Das Stadium III ist sehr heterogen, es fehlt eine differenzierte Aufschlüsselung. Das Staging entspricht nicht vollständig dem deutschen Leitlinienstandard, die durchzuführenden Untersuchungen vor Therapie und zur Definition der Progression nach Radiochemotherapie waren im Studienprotokoll nicht vorgegeben. Möglicherweise ist der Anteil von Patienten im Stadium IV höher als angegeben.
 - Etwa ein Viertel der Patienten erhielt zusätzlich eine Induktionschemotherapie.
 - Eine Bestimmung der PD-L1-Expression wurde nur bei 63,3% der Patienten und nur an Biopsien vor Beginn der Strahlenchemotherapie durchgeführt, nicht zu Beginn der Durvalumab-Gabe. Die zulassungsrelevante Analyse von Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ ist eine Post-Hoc-Analyse. Die Verteilung von Patienten mit einer Expression von PD-L1 $\geq 25\%$ ist ungleich zwischen den Studienarmen. Möglicherweise profitieren auch Patienten mit einer Expression von PD-L1 $< 1\%$ von Durvalumab.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Durvalumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Durvalumab gehört jetzt zur Standardtherapie bei Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Jährlich werden derzeit ungefähr 33.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 17.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [1]. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Männern bei 13%, bei Frauen etwas höher bei 18%. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

Das Lungenkarzinom ist ein Paradebeispiel für die Entwicklung der modernen Onkologie [2]. Noch bis vor kurzem in zwei wesentlichen Diagnosen (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) zusammengefasst, wird das Lungenkarzinom heute in mindestens zwei Dutzend biologisch unterschiedlicher Entitäten mit individualisierten Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Patienten wird vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.

3. Stand des Wissens

Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch [2, 3]. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, primäre (neoadjuvante) und adjuvante Chemotherapie, meist kombiniert als multimodale Therapie. Die Behandlung erfolgt stadienabhängig. Basis der ersten Therapieentscheidung ist die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und Komorbiditäten.

Das Stadium III umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Patienten, siehe Tabelle 2.

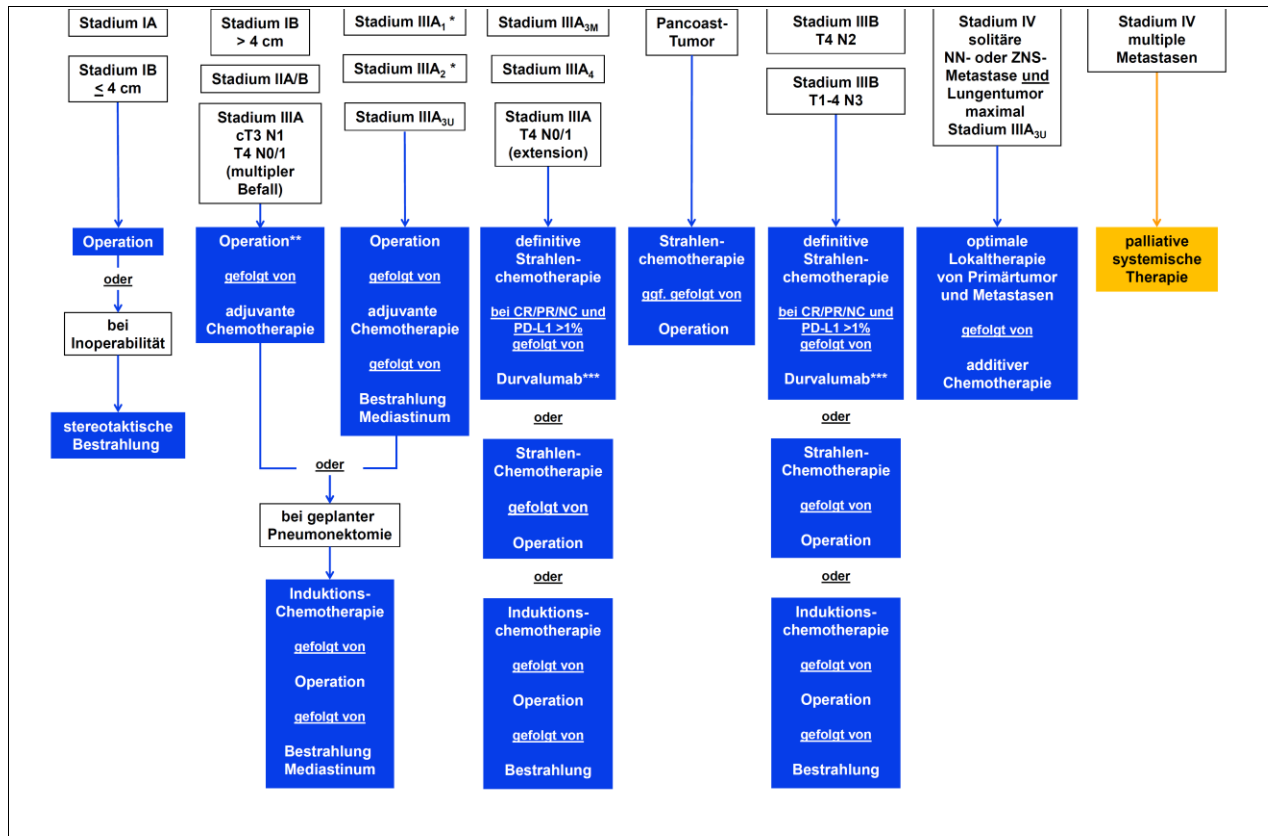
Tabelle 2: Klassifikation des Tumorstadiums III nach UICC 8 [4]

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0

Die 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIIA zwischen 15 und 40%, für das Stadium IIIB zwischen 5 und 10%. Vor allem Ausmaß und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sind prognostisch relevant. Beim Lymphknotenstatus N2 des Stadiums IIIA wird darüber hinaus die Subklassifikation nach Robinson verwandt [9].

In den operablen Stadien ist die Operation die lokale Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen oder Tumorlokalisation aufgrund von Komorbiditäten vorliegen. In den nicht-operablen Stadien wird eine kombinierte definitive Strahlenchemotherapie empfohlen, siehe [Abbildung 1](#).

Abbildung 1: Therapiestruktur für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC)



Legende: kurative Intention; palliative Intention;

* klinische Stadien;

** individuelle Konzepte bei den Stadien IIIA cT3N1 und T4N0/1 in Abhängigkeit von den benachbarten, infiltrierten Strukturen (z. B. Wirbelkörper, Mediastinum, große Gefäße)

*** siehe Lungenkarzinom [Zulassung](#); Zulassung in der Schweiz unabhängig von vom PD-L1 Status

Für Patienten mit inoperablem NSCLC ist die Langzeitprognose schlecht. Nach den guten Ergebnissen zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC wurde eine ganze Reihe von Studien zum Einsatz von PD-1- und PD-L1-Inhibitoren in früheren Krankheitsstadien initiiert. Die Mehrzahl dieser Studien ist noch nicht abgeschlossen.

Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Daten zu Durvalumab sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Durvalumab beim inoperablen NSCLC Stadium III, nach Strahlen- und Chemotherapie

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Antonia 2017, 2018 [5, 6], Dossier	Stadium III, alle	Placebo	Durvalumab	713	5,6 vs 17,2 ⁵ 0,51 ⁶ p < 0,001	28,7 vs n. e. ⁷ 0,68 p = 0,0025
	Stadium III, PD-L1 ≥1%	Placebo	Durvalumab	303	5,6 vs 23,9 0,44 ⁷ p < 0,0001	29,1 vs n. e. 0,54 p = 0,0034
	Stadium III, PD-L1 <1%	Placebo	Durvalumab	148		0,73 n. s.

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

Durvalumab wurde von der FDA im Februar 2018 für Patienten im Stadium III nach kombinierter Radiochemotherapie unabhängig von der PD-L1-Expression, von der EMA im September 2018 nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥1% zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Durvalumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Nach kombinierter Radiochemotherapie unter Verwendung einer Platin-Basierten Chemotherapie gibt es bei inoperablen Patienten im Stadium III keine Standardtherapie. Best Supportive Care, bzw. Placebo, ist die angemessene, zweckmäßige Vergleichstherapie und entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2, 3].

4. 2. Studien

Grundlage der Neubewertung nach Fristablauf ist PACIFIC, eine internationale, multizentrische, doppelblind-randomisierte Studie. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Crossover war im Design nicht vorgesehen. Basis dieses Verfahren sind die Daten des Dossiers des pU mit Datenschnitt vom 22. März 2018. Entsprechend der EMA-Zulassung beschränkt sich dieses Verfahren auf die 303 Patienten mit Nachweis einer PD-L1-Expression ≥1%. Patienten wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert.

Die Ergebnisse der Gesamtstudie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ führt Durvalumab zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,54. Die mediane Überlebenszeit wurde im Durvalumab-Arm noch nicht erreicht. Neben der Verlängerung der medianen Überlebenszeit ist die Erhöhung der Langzeitüberlebensrate von besonderem Wert. Die Überlebensrate nach 2 Jahren betrug **72,8** vs **53,6**%.

In der Gesamtstudiengruppe war die Verlängerung der Überlebenszeit ebenfalls signifikant. Der Hazard Ratio lag bei 0,68. Die Überlebensrate nach 2 Jahren betrug **66,3** vs **55,6**%.

Daten zur Postprogressionstherapie fehlen im Dossier des pU. Aus anderen Berichten ist erkennbar, dass etwa 22,4 % der Placebo-Patienten im weiteren Verlauf eine Form der Immuntherapie erhielten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ führt Durvalumab zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,44. Die mediane Überlebenszeit wurde von **5,6** auf **23,9** Monate verlängert. In der Gesamtstudiengruppe war die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit ebenfalls signifikant. Der Hazard Ratio lag bei 0,51.

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

Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in PACIFIC mittels des validierten Fragebogens E-ORTC QLQ-C30 erhoben. Hierbei zeigte sich weder beim globalen Gesundheitszustand noch in den Funktionsskalen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten wenig häufiger im Durvalumab- als im Kontroll-Arm auf. In der Gesamtstudie lagen die Raten bei **29,9** vs **26,1**%. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten bei **15,4** vs **9,8**% auf. Häufigste schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter Durvalumab waren Pneumonie (4,4%) und Pneumonitis (3,6%). Nebenwirkungen aller Schweregrade, die häufiger im Durvalumab-Arm auftraten, waren Exanthem (Rash) (**12,2** vs **7,3**%), Pneumonitis (**12,6** vs **7,7**%) und Juckreiz (**12,2** vs **4,7**%). Immunvermittelte Reaktionen traten bei **24,2**% der Patienten im Durvalumab- und bei **8,1**% der Patienten im Placebo-Arm auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Ein Teil der methodischen Probleme der PACIFIC-Studie wird adressiert. Eine Auswertung der progressionsfreien Überlebenszeit fehlt im Bericht.

Auf der Basis eines positiven Interaktionstests enthält der IQWiG-Bericht den Vorschlag eines beträchtlichen Zusatznutzens für Durvalumab bei Männern für den Endpunkt Schwindelgefühl. Dieser Vorschlag ist inhaltlich und methodisch schwer nachvollziehbar. Basis dieser Analyse sind 18 Männer und 7 Frauen, bei denen Schwindelgefühl als nicht schwerwiegende Nebenwirkung auftrat. Diese Zahl ist methodisch zu klein für weiterreichende Schlussfolgerungen. Schwindel bei Patienten mit NSCLC kann vielfältige Ursachen haben. Sie reichen von Hypotonie (z. B. bei Anämie) bis zu Hirnmetastasen. Daten zur Abklärung der

Ursache des Schwindels fehlen im Dossier. Bisher war ein positiver Einfluss der Immuncheckpoint-Inhibitoren auf Schwindel in keinem der vorhergehenden Verfahren zu Arzneimitteln dieser neuen Substanzklasse erkennbar. Wahrscheinlicher ist hier ein zufälliges Ergebnis bei multiplen Tests.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Durvalumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7, 8].

ESMO-MCBS v1.1 Durvalumab 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Durvalumab ist der erste Immuncheckpoint-Inhibitor, der in einem früheren Erkrankungsstadium bei Patienten mit NSCLC zugelassen wurde. Der Einsatz ist sinnvoll. Angesichts der schlechten Langzeitprognose von Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III besteht hier ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf.

Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ führt Durvalumab gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit auf das Vierfache des Medians der Kontrollgruppe und einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,54. Von besonderem Wert ist auch die Steigerung der Überlebensrate nach 2 Jahren um fast 20%.

Trotz dieser überzeugenden Ergebnisse hat PACIFIC einige relevante, methodische Schwächen:

A. Stadium

a) Stadium III

Das Stadium III ist sehr heterogen. Allein für das Stadium IIIA wurde eine Subklassifikation mit 4 Untergruppen eingeführt, die als Basis der Therapieentscheidung dient [9]. 54,8% der Patienten in der Zulassungsindikation wurden als Stadium IIIA klassifiziert. Die Aufschlüsselung in die weiteren Subklassifikationen fehlt im Dossier. Es ist unklar, ob eine definierte Patientengruppe in besonderem Maße von Durvalumab profitiert.

b) Staging

Das Staging schloss u. a. keine obligate Durchführung einer Skelettszintigraphie, eines MRT Schädel oder eines PET-CT ein. Dadurch wird möglicherweise die Zahl der eingeschlossenen Patienten im Stadium IV unterschätzt.

B. Expression von PD-L1

Die Expression von PD-L1 wurde immunhistochemisch mittels des Ventana SP263-Assays erhoben. Dieser Assay zeigt eine hochgradige, positive Korrelation mit den Ergebnissen anderer Assays. Dennoch sind die Bestimmung der PD-L1-Expression und der Umgang mit den Ergebnissen problematisch.

a) Material nicht repräsentativ

Die Relevanz der Expression von PD-L1 ist ein durchgehendes Thema in der Bewertung der Wirksamkeit und des Zusatznutzens von PD-L1. Die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen und auf Lymphozyten stellt die Brücke zum Wirkprinzip dieser Immuncheckpoint-Inhibitoren her. Allerdings ist ein PD-L1 ein volatiler Marker, dessen Expression durch die Therapie beeinflusst werden kann.

Er zeigt ein heterogenes Expressionsmuster im Tumorgewebe. Bei den inoperablen Patienten in PACIFIC beruht die Diagnostik ausschließlich auf einer Biopsie und ist nicht sicher repräsentativ für den gesamten Tumor und Lymphknotenmetastasen. Darüber hinaus wurde die Bestimmung von PD-L1 zu Beginn der kombinierten Strahlenchemotherapie und nicht zu Beginn der Therapie mit Durvalumab durchgeführt. Eine potentielle Modifikation der PD-L1-Expression nach Radio-Chemotherapie ist somit nicht erfasst.

b) Testung unvollständig

Leider wurde bei 36,7% der Patienten zu Beginn der Therapie keine PD-L1-Testung durchgeführt.

c) Ungleiche Verteilung in den Studienarmen

Im Verum-Arm hatten mehr Patienten eine Expression von PD-L1 $\geq 25\%$ als im Placebo-Arm (bei **54,2** vs **48,3**%).

d) Grenzwert

Die EMA hat Durvalumab nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ zugelassen. Diese Patientengruppe umfasst nur 42,4% der Gesamtstudienpopulation. Das Vorgehen seitens der EMA ist methodisch und inhaltlich schwer nachvollziehbar. Die Zulassungsstudie war nicht für diese Patientengruppe gepowert, die Entscheidung basiert auf Post-Hoc-Analysen.

e) Endpunkt

Der wichtigste Endpunkt in dieser Krankheitssituation ist das Langzeitüberleben. In der Gesamtstudienpopulation wird die Überlebensrate nach 2 Jahren durch Durvalumab gesteigert. Es ist unklar, ob auch Patienten mit einer vor Beginn der Strahlenchemotherapie bestimmten PD-L1-Expression langfristig von Durvalumab profitieren.

Sowohl in den USA als auch in der Schweiz ist die Zulassung von Durvalumab nicht an das Ausmaß der Expression von PD-L1 gekoppelt.

C. Postprogressionstherapie

Erfreulicherweise können inzwischen zahlreiche, unterschiedliche Arzneimittel die Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem NSCLC verlängern. Dazu gehören vor allem weitere, zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitoren aber auch gezielte Arzneimittel der molekular stratifizierten Therapie. Es ist unklar, ob sich der Einsatz dieser Arzneimittel beim Krankheitsprogress gleichmäßig auf die beiden Studienarme verteilt.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thor Oncol 11:39-51, 2016. DOI: [10.1016/j.jtho.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009)
5. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell-Lung Cancer. N Engl J Med 377:1919-1929, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1709937](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937)

6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al.: Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med 379:2342-2350, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1809697](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697)
7. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
8. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
9. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner Jr H et al.: Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA. Chest 132:243S-265S, 2007. DOI: [10.1378/chest.07-1379](https://doi.org/10.1378/chest.07-1379)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand