

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

25. Januar 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Durvalumab
(kleinzelliges Lungenkarzinom, SCLC)**

veröffentlicht am 4. Januar 2021

Vorgangsnummer 2020-10-01-D-589

IQWiG Bericht Nr. 1015

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. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Durvalumab ist das zweite Verfahren beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC). Durvalumab ist zugelassen zur Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem SCLC in Kombination mit Carbo- oder Cisplatin und Etoposid. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Cisplatin / Etoposid oder Carboplatin / Etoposid	beträchtlich	Hinweis	Männer	beträchtlich	Anhaltspunkt
				Frauen	nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens und der Empfehlung in den aktuellen, deutschen Leitlinien. Standard ist die Chemotherapie mit Cis-/Carboplatin (Platin) + Etoposid allein oder in Kombination mit Atezolizumab.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Durvalumab ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CASPIAN zum Vergleich von Platin/Etoposid (PE) + Durvalumab versus PE.
- Durvalumab/PE führt gegenüber PE zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die immunvermittelten Nebenwirkungen sind gut beherrschbar.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Durvalumab in Kombination mit Carboplatin/Etoposid den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Bei Patienten mit fortgeschrittenem SCLC besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Die Ergebnisse zu Durvalumab bestätigen die Daten zur Wirksamkeit von PD-L1-Inhibitoren in dieser Indikation.

2. Einleitung

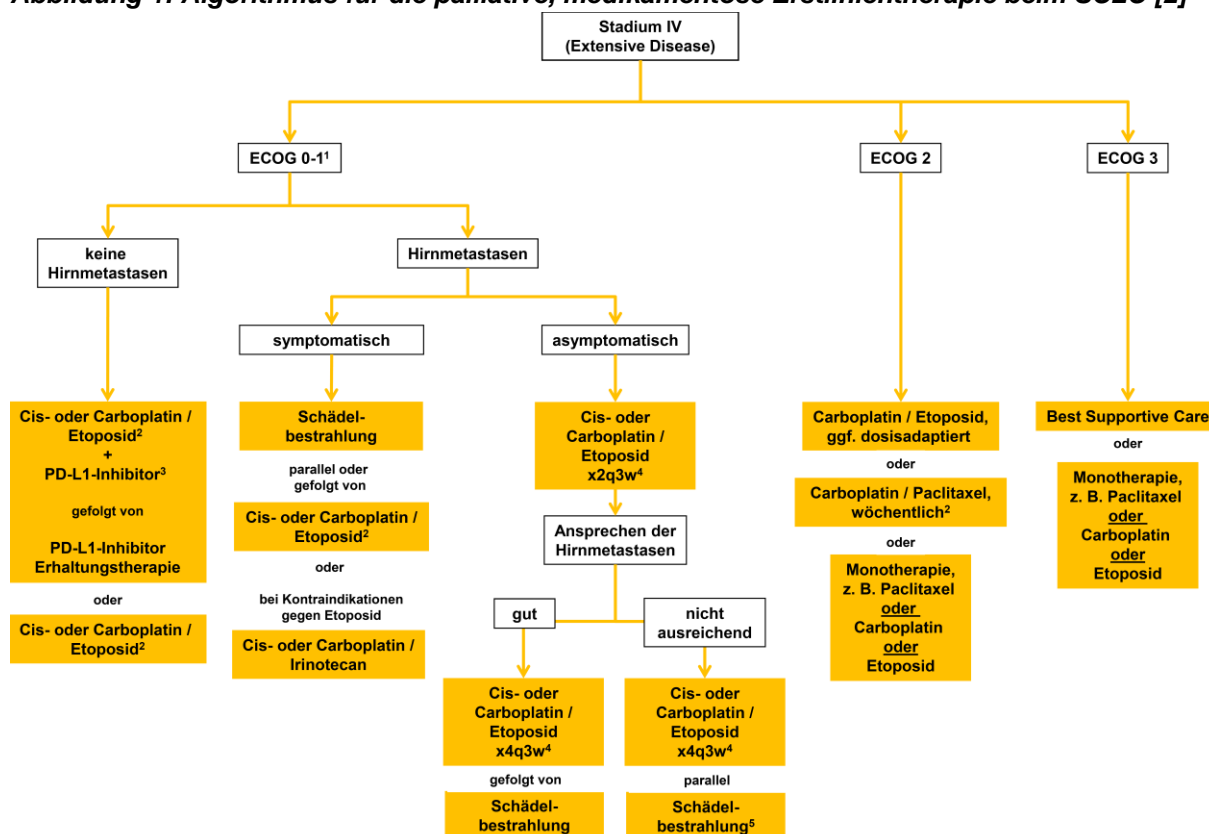
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland liegt bei 50.- 55.000 / Jahr [1]. Kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC – Small Cell Lung Cancer) machen etwa 12-15% der Lungenkarzinome aus. In Deutschland erkranken jährlich ca. 7.000 – 8.000 Personen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Die Inzidenz ist in den letzten 20 Jahren langsam zurückgegangen.

Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsprogredienz. Diese biologischen Attribute begründen die hohe Sensibilität des Tumors gegenüber Chemo- und Strahlentherapie. Andererseits führen sie auch zu einer frühzeitigen Disseminierung und hohen Rezidivraten. In den Stadien I – III (Very Limited Disease, Limited Disease) besteht ein kurativer Therapieanspruch. Die Therapie ist multimodal mit Einbeziehung von Operation, medikamentöser Tumortherapie und Bestrahlung.

3. Stand des Wissens

60 – 70% der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom befinden sich bei Erstdiagnose im Stadium Extensive Disease. Standard ist die medikamentöse Tumorthherapie. Sie wird in palliativer Intention durchgeführt und vermag neben einer Symptomkontrolle und damit einer Lebensqualitätsverbesserung eine deutliche Verlängerung des Überlebens zu erreichen [2, 3]. Die mediane Überlebenszeit der ED Patienten beträgt ca. 9-12 Monate, die 2-Jahresüberlebensrate 5-10%, ein 5-Jahresüberleben wird nur in Ausnahmefällen erreicht. Ein Algorithmus für die medikamentöse Tumorthherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt [2].

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



Legende: — kurative Intention; — palliative Intention;

¹ ECOG – Klassifikation des Allgemeinzustandes

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

³ Immuncheckpoint-Inhibitor: Atezolizumab oder Durvalumab

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

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

Bei der Auswahl der Platin-Substanz zeigt die Mehrzahl der Studien eine etwas höhere Wirksamkeit von Cisplatin verglichen mit Carboplatin in Bezug auf die Ansprechrate. Die Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben sind nicht einheitlich [4]. In einer aktuellen Metaanalyse auf der Basis individueller Daten waren Cisplatin und Carboplatin äquieffektiv und die Remissionsraten gleich [5]. Das Nebenwirkungsprofil von Carboplatin ist günstiger. Die beiden Platinderivate stehen in der Therapie des Stadiums ED gleichberechtigt nebeneinander. Die Kombination von Cisplatin / Etoposid erreicht Remissionsraten von 60-70% bei Patienten mit Extensive Disease.

In einer platinhaltigen Kombinationstherapie sind sowohl Irinotecan und Etoposid als auch Topotecan und Etoposid bei Patienten in Mitteleuropa und Nordamerika äquieffektiv. Topotecan kann dabei sowohl intravenös als auch oral eingesetzt werden. Eine Alternative zur platinhaltigen Kombination ist eine anthrazyklinhaltige Therapie, z. B. mit Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid / Vincristin oder Etoposid. Aufgrund der Anthrazyklin-assoziierten Kardiotoxizität, evtl. verstärkt durch eine zusätzliche Strahlentherapie, werden diese Protokolle heute jedoch deutlich seltener in der Primärtherapie eingesetzt. Dosisintensivierung steigert die Remissionsraten, verlängert aber nicht die Gesamtüberlebenszeit. Polychemotherapie mit Addition von Ifosfamid und Antrazyklinen zu Platin/Etoposid erhöht die Remissionsrate und verlängert gering die Überlebenszeit, ist aber mit deutlich höherer Toxizität verbunden. Diese Kombinationstherapien haben sich in Deutschland nicht durchgesetzt. Auch die alternierende Gabe unterschiedlicher Kombinationstherapien verbessert die Überlebenszeit nicht, verglichen mit einer sequenziellen Therapie. Erhaltungstherapie mit Zytostatika oder anderen Substanzen verlängert die Überlebenszeit nicht [2].

Trotz hoher Ansprechraten ist die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem SCLC schlecht. In den letzten Jahren waren keine neuen Arzneimittel für diese Entität zugelassen worden. Diese Situation hat sich durch Ergebnisse von Studien zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit SCLC geändert, siehe [Tabelle 2](#). Als erster PD-L1-Inhibitor wurde Atezolizumab zugelassen und in Deutschland auf den Markt gebracht.

Durvalumab ist ein weiterer monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper. Er war bisher bereits zugelassen als Monotherapie im Stadium III bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und inoperablem NSCLC, die nach kombinierter Radiochemotherapie nicht progredient sind.

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem SCLC

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Reck, 2016 [6]	SCLC Induktion + Erhaltung	Carboplatin / Etoposid + Placebo	Carboplatin / Etoposid + Ipilimumab	954	62 vs 62 ⁶	4,4 vs 4,6 n. s. ⁸	10,9 vs 11,0 n. s.
Horn, 2018 [7], Dossier	SCLC Induktion + Erhaltung	Carboplatin / Etoposid + Placebo	Carboplatin / Etoposid + Atezolizumab	403	64,4 vs 60,2	4,3 vs 5,2 0,77 ⁷ p = 0,02	10,3 vs 12,3 0,70 p = 0,007
Erweiterungsstudie (China), Dossier	SCLC Induktion + Erhaltung	Carboplatin / Etoposid + Placebo	Carboplatin / Etoposid + Atezolizumab	110	43 vs 48	4,4 vs 5,3 0,79 n. s.	11,9 vs 11,4 n. s.
Paz-Ares, 2019 [8] Goldman, 2020 [9] Dossier	SCLC Induktion + Erhaltung	Platin / Etoposid	Platin / Etoposid + Durvalumab	537	70,6 vs 79,5	5,4 vs 5,1 0,80 p = 0,0157	10,5 vs 12,9 0,75 p = 0,0032
Chinesische Kohorte, Dossier	SCLC Induktion + Erhaltung	Platin / Etoposid	Platin / Etoposid + Durvalumab	123	72,6 vs 78,7	5,5 vs 4,9 1,00	10,5 vs 14,4 0,65

						n. s.	p = 0,0664
Owonikoko, 2019 [10]	SCLC	Placebo	Nivolumab + Ipilimumab	554		1,5 vs 1,7	9,6 vs 9,2
	Erstlinie					0,72	0,92
	Erhaltung					(0,60 – 0,87)	n. s.
	SCLC	Placebo	Nivolumab	555		1,5 vs 1,9	
Erstlinie					0,67	0,84	
Erhaltung					(0,56 – 0,81)	n. s.	
Rudin, 2020 [11]	SCLC	Platin / Etoposid	Platin / Etoposid + Pembroli- zumab	435	61,8 vs 70,6	4,3 vs 4,5	9,7 vs 10,8
Induktion + Erhaltung						0,75	0,80
						p = 0,0023	p = 0,0164

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

Durvalumab wurde im April 2020 von der FDA und im September 2020 von der EU für das SCLC in der Erstlinientherapie zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Durvalumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht mehr dem Therapiestandard. Dieser empfiehlt jetzt als erste Priorität eine kombinierte Immunchemotherapie mit Platin/Etoposid + Atezolizumab, gefolgt von einer Atezolizumab-Erhaltungstherapie. Zweite Option ist eine ausschließliche Chemotherapie. Die kombinierte Immunchemotherapie hatte in der frühen Nutzenbewertung die Festlegung „geringer Zusatznutzen“ erhalten.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie CASPIAN. CASPIAN ist eine multizentrische, randomisierte, offene, dreiarmlige Phase-III-Studie mit zwei Kohorten: global und China. Randomisiert wurde zwischen

1. Platin/Etoposid (PE)
2. PE + Durvalumab
3. PE + Durvalumab + Tremelimumab

Im Dossier und im Bericht werden Daten der Arme 1 und 2 ausgewertet. Die Hinzunahme des CTLA-4-Inhibitors Tremelimumab führte nicht zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse. In CASPIAN wurden Patienten in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG \leq 1 eingeschlossen.

10% der Patienten in der globalen und 15,5% der Patienten in der chinesischen Kohorte hatten asymptomatische und/oder behandelte ZNS-Metastasen. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Erster Datenschnitt für die globale Kohorte war der 11. März 2019, zweiter Datenschnitt der 27. Januar 2020.

Die Daten wurden in Peer-Review-Journal [8, 9] publiziert.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit SCLC und war primärer Studienendpunkt in der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde in CASPIAN durch Durvalumab + PE gegenüber CE signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,75; Median 2,4 Monate). Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig. Nach 18 Monaten lag die Überlebensrate im Durvalumab + CE Arm bei 33,2% im Vergleich zu 24,7% im Kontrollarm. Der positive Effekt war auch nach 30 Monaten erhalten.

Im Dossier fehlt eine Darstellung der Folgetherapien. Diese können einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben, auch wenn ein solcher Effekt bisher für Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie des SCLC nicht nachgewiesen wurde.

In der Erweiterungskohorte aus China zeigte sich ein ähnlicher Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit.

4. 3. 2. Morbidität

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

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war einer der sekundären Studienendpunkte. PFÜ wurde im Durvalumab-Arm gegenüber der Kontrolle signifikant mit einer HR von 0,80 verlängert, der Median war nicht verlängert. Der positive Effekt von Durvalumab auf das PFÜ zeigt sich in der Kaplan-Meier-Analyse erst nach etwa 6 Monaten.

Auch die Remissionsrate wurde durch Durvalumab signifikant gesteigert.

In der Erweiterungskohorte fand sich keine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit.

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

Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, der Symptomskalen des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13 und der EQ-5D-5L VAS Skala erfasst. Hier zeigte sich keine signifikanten Unterschiede mit Ausnahme einer leichten Verbesserung der emotionalen Funktion im EORTC QLQ-C30 Fragebogen zugunsten des Durvalumab-Arms.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten gleich häufig im Durvalumab-Arm und im Kontrollarm (64,5 vs. 65,0%) auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen in beiden Armen waren Neutropenie und Anämie.

Immunologische Nebenwirkungen traten bei 35,8% der Patienten im Durvalumab-Arm vs 22,6% im Kontrollarm auf. Häufigste Nebenwirkungen waren Exanthem und Hypothyreose.

Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag in der globalen Kohorte mit 10,2% im Durvalumab-Arm etwa gleich hoch wie im Kontrollarm mit 9,4%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Daten der beiden Studienkohorten werden ausgewertet. Die Methodologie identifiziert eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht.

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 [12, 13].

ESMO-MCBS v1.1 Durvalumab SCLC 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Durvalumab ist der zweite Immuncheckpoint-Inhibitor, der für die Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) zugelassen wurde. Basis ist die dreiar- mige Studie CASPIAN. Da der dritte Arm mit Hinzunahme des CTLA-4-Inhibitors Tremelimumab nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Therapieergebnisse führte, beschränken sich Zulassung und frühe Nutzenbewertung auf Durvalumab.

Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim SCLC

Die erste, große, randomisierte Studie zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim SCLC wurde mit Ipilimumab durchgeführt. In dieser Studie mit 954 Patienten zeigte sich keine signifikante Verlängerung von progressionsfreiem und Gesamtüberleben beim Einsatz dieses Immuncheckpoint-Inhibitors ab der Induktionstherapie [6]. Das Fehlen positiver Effekte wurden auch in der Erhaltungstherapie von SCLC-Patienten mit Nivolumab bzw. Nivolumab/Ipilimumab im Rahmen der Studie Check-Mate 451 beobachtet [10].

Die zwischenzeitlich publizierten Ergebnisse von KEYNOTE-604 zur Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Induktionstherapie zeigen eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, eine statistische Signifikanz bei der Gesamtüberlebenszeit wurde nicht erreicht [11]. Auch diese Daten bestätigen grundsätzlich die Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren, wenn auch die Studie statistisch nicht signifikant war mit einer HR für das PFS von 0,75 ($p=0,0023$) und einer HR für das OS von 0,8 ($p=0,0164$).

Durvalumab oder Atezolizumab?

Die Ergebnisse von Durvalumab sind sehr ähnlich denen von Atezolizumab in derselben Indikation. Im indirekten Vergleich ergeben sich diese Ergebnisse:

- Die Remissionsrate wird durch Durvalumab gesteigert, durch Atezolizumab nicht. Allerdings liegt die Remissionsrate in der Durvalumab-Studie auch im Kontrollarm höher.
- Das progressionsfreie Überleben wird von beiden PD-L1-Inhibitoren mit einer HR zwischen 0,75 – 0,80 verbessert.
- Das Gesamtüberleben wird ebenfalls von beiden PD-L1-Inhibitoren mit einer HR zwischen 0,70 – 0,75 verbessert. Die Effekte sind nachhaltig und auch >12 Monaten nachweisbar.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wird durch die PD-L1-Inhibitoren nicht wesentlich gesteigert. Immunvermittelte Nebenwirkungen treten bei 35-40% der Patienten.
- Die Lebensqualität wird durch die zusätzliche Gabe der Immuncheckpoint-Inhibitoren weder verbessert noch verschlechtert.
- Erfreulicherweise bestätigt die Kohorte aus China die Ergebnisse der Gesamtpopulation.

Subgruppen

Die Zulassung umfasst alle Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom. Ein kritisches Problem bei SCLC-Patienten sind ZNS-Metastasen. In CASPIAN waren Patienten mit unkontrollierter ZNS-Metastasierung ausgeschlossen. Asymptomatische oder behandelte Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf wurden aufgenommen.

Das IQWiG identifiziert eine Effektmodifikation beim Geschlecht. Darauf basieren unterschiedliche Vorschläge zum Zusatznutzen. Ein solcher geschlechtsspezifischer Effekt wurde bisher nicht durchgehend bei der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren beobachtet und ist hier möglicherweise ein Zufallseffekt.

Mit Atezolizumab und Durvalumab stehen jetzt Immuncheckpoint-Inhibitoren mit sehr ähnlicher Wirksamkeit für die Erstlinientherapie von SCLC-Patienten zur Verfügung. Die Ergebnisse reproduzieren nicht die herausragenden Verlängerungen von medianer Überlebenszeit und Überlebensraten von Checkpoint-Inhibitoren in anderen Indikationen wie Melanom, Hodgkin Lymphom, NSCLC oder Nierenzellkarzinom, führen aber zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei diesen Patienten mit sehr ungünstiger Prognose. Die immunologisch vermittelten Nebenwirkungen sind bei sorgfältiger Überwachung und mit einem strukturierten Nebenwirkungsmanagement gut zu kontrollieren.

7. Literatur

1. Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Auflage, 2019. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2019. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. Amarasena IU, Walters JAE, Wood-Baker R et al.: Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015. DOI:10.1002/14651858.CD006849.pub3.
5. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P et al.: Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. J Clin Oncol 30:1692-1698, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.4905
6. Reck M, Luft A, Szczesna A et al.: Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 34:3740-3748, 2016. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.6601
7. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al.: First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 379:2220-2229, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064
8. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y et al.: Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 394:1929-1939, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6)
9. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y et al.: Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:51-65, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8)

10. Owonikoko TK, Kim HR, Govindan R et al.: Nivolumab (nivo) plus ipilimumab (ipi), nivo, or placebo (pbo) as maintenance therapy in patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer. European Lung Cancer Congress 2019, Abstract LBA-1, 2019. <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/European-Lung-Cancer-Congress-2019/Nivolumab-nivo-plus-ipilimumab-ipi-nivo-or-placebo-pbo-as-maintenance-therapy-in-patients-pts-with-extensive-disease-small-cell-lung-cancer-ED-SCLC-after-first-line-1L-platinum-based-chemotherapy-chemo-results-from-the-double-blind-rando>
11. Rudin CM, Awad MM, Navarro A et al.: Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. J Clin Oncol 38:2369-2379, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.00793](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00793)
12. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
13. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD 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), Prof. Dr. Martin Reck (LungenClinic Grosshansdorf, Onkologischer Schwerpunkt, Großhansdorf), PD Dr. Niels Reinmuth (Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) und Prof. Dr. Martin Wolf (Klinikum Kassel, Medizinische Klinik IV, Hämatologie/Onkologie/Immunologie, Kassel) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

Für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO



Prof. Dr. med. Rudolf-Maria Huber
Sprecher

Prof. Dr. med. Frank Griesinger
Stellvertretender Sprecher

Für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

PD Dr. med. Niels Reinmuth
Sprecher