



IQWiG-Berichte – Nr. 1015

Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-87

Version: 1.0

Stand: 23.12.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.09.2020

Interne Auftragsnummer

A20-87

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Kranz
- Lars Beckmann
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Durvalumab, Etoposid, Carboplatin, Cisplatin, Kleinzelliges Lungenkarzinom, Nutzenbewertung, NCT03043872

Keywords: Durvalumab, Etoposide, Carboplatin, Cisplatin, Small Cell Lung Carcinoma, Benefit Assessment, NCT03043872

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Eingeschlossene Studien	12
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	32
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	32
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	37
2.4.3 Ergebnisse	39
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	55
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	59
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	59
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	64
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	67
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	67
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	67
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	67
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	67
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	72
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	73
3.2.1 Behandlungsdauer	73
3.2.2 Verbrauch	73

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	74
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	75
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	75
3.2.6	Versorgungsanteile	76
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	77
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	77
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	77
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	78
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	79
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
5	Literatur	82
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie CASPIAN		88
Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zu Subgruppen der Studie CASPIAN		92
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		94
Anhang D – Ergebnisse zu immunvermittelten Nebenwirkungen		106
Anhang E – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		109

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Chemotherapie.....	3
Tabelle 3: Durvalumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Chemotherapie.....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	15
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	22
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	23
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	26
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien– RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	29
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	30
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	33
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	38
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	40
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	43
Tabelle 17: Subgruppen (SUEs, schwere immunvermittelte UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	57
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	60
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.....	65
Tabelle 20: Durvalumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	66
Tabelle 21: Durvalumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	77

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	78
Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	79
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (CASPIAN – Global)	94
Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (CASPIAN – China)	97
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (CASPIAN – Global)	99
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (CASPIAN – China)	100
Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (CASPIAN – Global)	101
Tabelle 29: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (CASPIAN – China)	102
Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (CASPIAN – Global)	103
Tabelle 31: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (CASPIAN – China)	105
Tabelle 32: Häufige immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (CASPIAN – Gesamt)	106
Tabelle 33: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (CASPIAN – Gesamt)	107
Tabelle 34: Immunvermittelte schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (CASPIAN – Gesamt)...	108

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation	68
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie CASPIAN, Metaanalyse).....	88
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs (Studie CASPIAN, Metaanalyse).....	88
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Studie CASPIAN, Metaanalyse)	89
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie CASPIAN, Metaanalyse).....	89
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte SUEs (Studie CASPIAN, Globale Kohorte)	90
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Studie CASPIAN, Metaanalyse)	90
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hypertonie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	91
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs; Subgruppe Hirnmetastasen (Studie CASPIAN, Metaanalyse)	92
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe Männer (Studie CASPIAN, Metaanalyse).....	92
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Subgruppe Hirnmetastasen (Studie CASPIAN, Metaanalyse).....	93

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Events of Special Interest (unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ES-SCLC	Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
LS-SCLC	Limited Stage Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Limited Stage)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PCI	Prophylactic Cranial Irradiation (prophylaktische Schädelbestrahlung)
PGIC	Patient's Global Impression of Change
PRO	Patient-reported Outcome
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TNM	Klassifikation von malignen Tumoren (Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Metastasen)
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union International Contre le Cancer
VAS	visuelle Analogskala
WHO-PS	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) Performance Status

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.09.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.09.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (nachfolgend Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie genannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Etoposid mit entweder Carboplatin oder Cisplatin (nachfolgend Chemotherapie genannt) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich 1 Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt ist.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Chemotherapie^a

Indikation ^b	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^c
kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet geht der G-BA davon aus, dass sich die Patientinnen und Patienten mit SCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC und UICC). Ferner geht der G-BA davon aus, dass bei Patienten, welche auf die vorausgegangene Chemotherapie^a angesprochen haben eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wird. Die Gabe von insgesamt mindestens 4 Zyklen Etoposid und Cisplatin bzw. Carboplatin ist gemäß G-BA adäquat. c. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union International Contre le Cancer	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten Option und wählt Etoposid kombiniert mit entweder Carboplatin oder Cisplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung liegt 1 relevante Studie (CASPIAN) mit 2 Kohorten (Global und China) vor.

Studiencharakteristika

Die Studie CASPIAN ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie (Interventionsarm) gegenüber Chemotherapie (Vergleichsarm). In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC eingeschlossen, welche zuvor keine systemische Therapie im Stadium ES-SCLC erhalten hatten und welche für eine platinbasierte Chemotherapie als Erstlinienbehandlung für das ES-SCLC geeignet waren. Patientinnen und Patienten mit vorheriger Strahlentherapie der Brust (bezogen auf jegliches Stadium) oder geplanter konsolidierender Strahlentherapie der Brust waren ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, wenn diese zu Studienbeginn entweder asymptomatisch oder zuvor behandelt und mindestens einen Monat vor Beginn der Studienbehandlung stabil ohne Behandlung mit Steroiden und Antikonvulsiva waren. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) bzw. World Health Organization Performance Status (WHO-PS) 0 oder 1 betragen. Damit liegen für Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen sowie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 keine Daten vor. 268 Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie und 269 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Chemotherapie randomisiert zugeteilt.

In beiden Kohorten erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm über insgesamt 4 Zyklen Durvalumab jeweils gefolgt von Carboplatin oder Cisplatin. Die Gabe von Etoposid erfolgte in 3 Dosen je an Tag 1, 2 und 3 eines jeden Zyklus. Ab Zyklus 5 wurde die Behandlung mit Durvalumab als Monotherapie fortgesetzt (Erhaltungstherapie). Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten über insgesamt 4 Zyklen Chemotherapie nach identischem Schema wie im Interventionsarm. Im Zyklus 5 und 6 konnten im Ermessen der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes bis zu 2 weitere Zyklen Chemotherapie verabreicht werden. Die Anwendung der Wirkstoffe entspricht weitgehend den Empfehlungen der Leitlinie und Vorgaben der Fachinformation.

Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten bis zur Progression Therapien im Rahmen der erlaubten Begleitbehandlung, die im Studienbericht als Best supportive Care (BSC) bezeichnet sind.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen Tumorthherapie, Rückzug der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod. Im Ermessen der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes, konnte die Behandlung auch nach Progression weiter verabreicht werden, sofern weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.

Primärer Endpunkt der Studie CASPIAN war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Kohorte in China

Nach Angabe des pU erfolgte zum Zwecke der Zulassung in China eine Rekrutierung von Patientinnen und Patienten aus China und Taiwan. Im Rahmen dessen wurden 61 Patientinnen und Patienten dem Interventions- und 62 Patientinnen und Patienten dem Vergleichsarm randomisiert zugeteilt. Die Rekrutierung erfolgte gemäß Studienprotokoll nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte in eine separate Kohorte. Die Patientinnen und Patienten wurden nach identischem Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan (SAP) der globalen Studienpopulation behandelt, die Daten jedoch separat ausgewertet.

Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen nur bei Vorliegen von asymptomatischen oder zuvor behandelten Hirnmetastasen

In der globalen Kohorte wiesen 10 %, in der Kohorte in China 15,5 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Hirnmetastasen auf. Es wurden jedoch nur Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen oder zuvor behandelten Hirnmetastasen in die Studie CASPIAN eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob sich die in der Studie CASPIAN beobachteten Effekte auf die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen übertragen lassen.

Limitationen der Studie

Die Auswertungen der Ergebnisse der Studie CASPIAN werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen jedoch Limitationen vor, diese Unsicherheiten werden im Folgenden beschrieben.

- Laut S3-Leitlinie sollen Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC im Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes 4 bis 6 Zyklen Chemotherapie mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin erhalten. Es existiert jedoch keine Evidenz, die zeigt, dass 6 Zyklen gegenüber 4 Zyklen Chemotherapie hinsichtlich der Mortalität überlegen sind. In der Studie CASPIAN war die Chemotherapie im Interventionsarm gemäß Fachinformation von Durvalumab auf maximal 4 Zyklen begrenzt. Im Vergleichsarm konnten im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes bis zu 2 weitere Dosen Chemotherapie zu Zyklus 5 und 6 verabreicht werden. Insgesamt erhielten rund 50 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm 6 Zyklen Chemotherapie. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, nach welchen Kriterien die Patientinnen und Patienten ausgewählt wurden, die 6 Zyklen Chemotherapie erhielten. Es ist daher unklar, ob eine Therapie mit 6 Zyklen Chemotherapie für die Patientinnen und Patienten adäquat war oder sie in der Studie potenziell übertherapiert wurden. Es ist möglich, dass diese Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext nur 4 bis 5 Zyklen Chemotherapie erhalten hätten. Die mögliche Übertherapie im

Vergleichsarm kann sich auf die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte auswirken.

- Laut S3-Leitlinie sollen Patientinnen und Patienten, die auf die Erstlinienchemotherapie angesprochen haben, im Anschluss eine prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) erhalten. Eine PCI war laut Studienprotokoll ausschließlich im Vergleichsarm erlaubt, wenn dies nach Ermessen des Prüfarztes klinisch angezeigt war. Im Interventionsarm wurde gemäß Studienprotokoll keine PCI durchgeführt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Studie CASPIAN im Vergleichsarm eine PCI erhielten, war mit 8,2 % in der globalen Kohorte und 0 % in der Kohorte in China (gemessen an dem hohen Anteil von Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn und der hohen Ansprechrare auf die Chemotherapie) gering. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie viele dieser Patientinnen und Patienten die PCI im Anschluss an die Chemotherapie erhielten bzw. ob die PCI als Folgetherapie durchgeführt wurde. Es bleibt somit fraglich, ob die PCI in der Studie CASPIAN bei allen Patientinnen und Patienten, bei denen sie angezeigt gewesen wäre, auch durchgeführt wurde.
- Die konsolidierende und palliative Thoraxbestrahlung (auch thorakale Nachbestrahlung genannt) war in der Studie CASPIAN durch das Verbot der Strahlentherapie der Brust im Studienprotokoll in beiden Armen bis zur Progression bzw. bis zum Beginn einer Folgetherapie untersagt. Zudem wurden Patientinnen und Patienten mit einer bereits zu Studienbeginn geplanten konsolidierenden Strahlentherapie der Brust von vorneherein von der Studie ausgeschlossen. Laut S3-Leitlinie gibt es Hinweise, dass die konsolidierende Strahlentherapie des Primärtumors für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit sehr guter Remission der Fernmetastasierung nach Abschluss der Chemotherapie die Überlebenszeit verlängern kann. Des Weiteren empfiehlt die S3-Leitlinie, die Indikation für eine palliative Strahlentherapie des Primärtumors bei Patientinnen und Patienten mit unzureichender lokaler Tumorkontrolle, mit chemotherapieresistenter oberer Einflusstauung, drohender oder vorhandener Kompletatelektase oder nicht beherrschbarer Tumordinfiltration in lungenangrenzende Organe zumindest zu prüfen. Der generelle Ausschluss dieser Begleitbehandlung in der Studie CASPIAN erscheint daher nicht gerechtfertigt.

Datenschnitte und vorliegende Auswertungen

Für die Nutzenbewertung liegt eine Metaanalyse auf Basis der patientenindividuellen Daten vor (IPD-Metaanalyse). Die Auswertung erfolgte auf Basis eines Modells mit festem Effekt. Für die globale Kohorte geht der Datenschnitt vom 27.01.2020 und für die Kohorte in China der Datenschnitt vom 06.01.2020 ein.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft, für alle anderen Endpunkte als hoch.

Die oben beschriebenen Limitationen der Studie führen insgesamt zu einer reduzierten Aussagesicherheit. Daher können auf Basis der in der Studie CASPIAN gezeigten Effekte für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Durvalumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte der Symptomatik, den Endpunkt Gesundheitszustand, sowie Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen jeweils keine relevanten Gruppenunterschiede vor. Daraus ergibt sich für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für das Instrument Patient's Global Impression of Change (PGIC) liegen keine verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Es zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs und schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen der globalen Kohorte und der Kohorte in China. In der globalen Kohorte zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt in der globalen Kohorte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Für die Kohorte in China liegen für immunvermittelte SUEs keine Effektschätzungen, keine Kaplan-Meier-Kurven und kein p-Wert vor, eine Bewertung der Ergebnisse ist somit nicht möglich. Die Verwendung eines anderen statistischen Tests (z. B. nicht stratifizierter Log-Rank-Test) würde eine Prüfung auf statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen in der Kohorte in China ermöglichen. Da in der globalen Kohorte kein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt, bleibt dies jedoch ohne Konsequenz.

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Für Frauen liegt für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) keine Effektschätzung und kein p-Wert vor, eine Bewertung der Ergebnisse ist somit nicht möglich.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen für die globale Kohorte keine verwertbaren Auswertungen vor. In der Kohorte in China wurde der Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Hypertonie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Hypertonie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Zusätzlich zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es zeigen sich in der Gesamtschau sowohl positive als auch negative Effekte von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich zusätzlich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt SUEs in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen).

Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt Hypertonie in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, der den positiven Effekt beim Gesamtüberleben jedoch nicht infrage stellt.

Für Frauen zeigt sich zudem ein deutlicher numerischer Nachteil beim Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen). Jedoch liegen für die Frauen keine verwertbare Effektschätzung und kein p-Wert vor, die eine Einschätzung der statistischen Signifikanz erlauben. Dadurch kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass ein höherer Schaden von Durvalumab vorliegt, der Auswirkungen auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Frauen hat. Dies führt dazu, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für Frauen insgesamt als nicht quantifizierbar angesehen wird.

Zusammenfassend gibt es für Männer mit kleinzelligem Lungenkarzinom in fortgeschrittenem Stadium einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Frauen mit kleinzelligem Lungenkarzinom in fortgeschrittenem Stadium ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, maximal beträchtlichen Zusatznutzen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Durvalumab.

Tabelle 3: Durvalumab + Chemotherapie^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) ^c	Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid	▪ Männer: ▫ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Frauen: ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; Ausmaß nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich

a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid
b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c. In die Studie CASPIAN wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit asymptomatischen oder zuvor behandelten Hirnmetastasen eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. mit symptomatischen Hirnmetastasen übertragen werden können.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (nachfolgend Durvalumab + Chemotherapie genannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Etoposid mit entweder Carboplatin oder Cisplatin (nachfolgend Chemotherapie genannt) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich 1 Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt ist.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Chemotherapie^a

Indikation ^b	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^c
kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet geht der G-BA davon aus, dass sich die Patientinnen und Patienten mit SCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC und UICC). Ferner geht der G-BA davon aus, dass bei Patienten, welche auf die vorausgegangene Chemotherapie^a angesprochen haben eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wird. Die Gabe von insgesamt mindestens 4 Zyklen Etoposid und Cisplatin bzw. Carboplatin ist gemäß G-BA adäquat. c. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union International Contre le Cancer	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten Option und wählt Etoposid kombiniert mit entweder Carboplatin oder Cisplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Durvalumab + Chemotherapie (Stand zum 09.07.2020)
- bibliografische Recherche zu Durvalumab + Chemotherapie (letzte Suche am 22.07.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Durvalumab + Chemotherapie (letzte Suche am 23.07.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Durvalumab + Chemotherapie (letzte Suche am 23.07.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Durvalumab + Chemotherapie (letzte Suche am 01.10.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja / nein [Zitat])
D419QC00001 (CASPIAN ^e)	ja	ja	nein	ja [3-5]	ja [6-8]	ja [9-12]
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. d. sonstige Quellen: EPAR e. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. EPAR: European public assessment report; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie CASPIAN herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
CASPIAN	RCT, parallel, offen	Erwachsene (≥ 18 Jahre ^c) mit unbehandeltem ^d kleinzelligem Lungenkarzinom im „Extensive Stage“ Stadium (ES-SCLC), mit WHO/ECOG-PS 0 oder 1	<u>Globale Kohorte^e:</u> ▪ Durvalumab + Chemotherapie^a (N = 268) ▪ Chemotherapie^a (N = 269) ▪ Durvalumab + Tremelimumab + Chemotherapie^a (N = 268)^f <u>Kohorte in China^e:</u> ▪ Durvalumab + Chemotherapie^a (N = 61) ▪ Chemotherapie^a (N = 62) ▪ Durvalumab + Tremelimumab + Chemotherapie^a (N = 65)^f	Screening: 21 Tage Behandlung: ▪ Studienmedikation für 4 Zyklen à 3 Wochen ▪ ab Zyklus 5: ▫ Interventionsarm: Durvalumab Monotherapie alle 4 Wochen ▫ Vergleichsarm: bis zu 2 weitere Zyklen Chemotherapie^a nach Maßgabe der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes ▪ Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Unverträglichkeit, Rückzug der Einwilligung oder bis ein anderes Abbruchkriterium erfüllt war ▪ Durvalumab und Chemotherapie^a konnten im Ermessen der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes auch nach Progression weiter verabreicht werden, sofern weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Chemotherapie^a war im Interventionsarm auf 4 und im Vergleichsarm auf 6 Zyklen begrenzt. Beobachtung ^g : ▪ endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende^h	<u>Globale Kohorte:</u> 209 Zentren in Argentinien, Brasilien, Bulgarien, China ⁱ , Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn und USA 04/2017–laufend Datenschnitte: 11.03.2019 ^j 27.01.2020 ^k <u>Kohorte in China:</u> 28 Zentren in China und Taiwan 05/2018–laufend Datenschnitt: 06.01.2020 ^l	primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. c. In Japan mussten die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings ≥ 20 Jahre alt sein. d. Patientinnen und Patienten mussten im Stadium „Extensive Stage“ unbehandelt sein e. Insgesamt 2 Patientinnen und Patienten wurden sowohl in die Kohorte in China als auch in die globale Kohorte eingeschlossen. Diese Patientinnen und Patienten wurden für die Metaanalyse der Kohorte in China zugeordnet. f. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. h. Das Studienende ist geplant nach der letzten Visite der letzten Patientin oder des letzten Patienten (einschließlich Kohorte in China). i. Patientinnen und Patienten wurden nur an 3 Zentren in China in die globale Kohorte eingeschlossen. j. Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (geplant nach etwa 318 Ereignissen) k. finale Analyse des Gesamtüberlebens (geplant nach etwa 425 Ereignissen) l. Analyse des Gesamtüberlebens (geplant nach Ereignissen bei ca. 60 % der Patientinnen und Patienten) ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<u>4 Zyklen à 3 Wochen</u> ▪ Durvalumab 1500 mg^b i. v. an Tag 1 eines Zyklus + ▪ Etoposid 80–100 mg/m² KOF i. v. an Tag 1, 2 und 3 eines Zyklus + - Carboplatin, Dosierung zur Erlangung einer AUC 5–6 mg/ml/min i. v. an Tag 1 eines Zyklus - oder - Cisplatin 75–80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1	<u>4 Zyklen à 3 Wochen</u> ▪ Etoposid 80–100 mg/m² KOF i. v. an Tag 1, 2 und 3 eines Zyklus + - Carboplatin, Dosierung zur Erlangung einer AUC 5–6 mg/ml/min i. v. an Tag 1 eines Zyklus - oder - Cisplatin 75–80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 Anschließend konnten nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers bis zu 2 zusätzliche Dosen Etoposid + Carboplatin / Cisplatin (Zyklus 5 und 6) verabreicht werden.
	<u>Erhaltungstherapie</u> ab Zyklus 5 Durvalumab Monotherapie 1500 mg i. v. an Tag 1 eines 4-Wochen-Zyklus ▪ Die Behandlung erfolgte bis zum Nachweis einer Krankheitsprogression per RECIST 1.1, konnte aber im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers weitergeführt werden, wenn die Patientinnen und Patienten von der Behandlung klinisch profitierten^c. ▪ Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität waren möglich. Dosisanpassungen waren nur für die Chemotherapie^a erlaubt. ▪ Falls eine Komponente der Studienmedikation aufgrund von Toxizität abgesetzt wurde, konnte die Behandlung mit den anderen Komponenten bis zur Progression fortgesetzt werden. ▪ Patientinnen und Patienten konnten nach Maßgabe der Prüferin bzw. des Prüfers zwischen Carboplatin und Cisplatin wechseln	<u>Erhaltungstherapie</u> keine (siehe jedoch unten für erlaubte Begleitbehandlung)
	Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ systemische Therapie des ES-SCLC ▪ Bestrahlung der Brust (Eine Strahlentherapie außerhalb der Brust zur Palliativversorgung [z. B. Knochenmetastasen] war zulässig, musste aber vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen sein.) ▪ Immuntherapien und systemische immunsuppressive Therapien 14 Tage vor der 1. Studienmedikation (mit Ausnahme von systemischen Glukokortikoiden < 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent) ▪ Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation	
	Erlaubte Begleitbehandlung ▪ prophylaktische Bestrahlung des Schädels nach Maßgabe der Prüferin bzw. des Prüfers ausschließlich im Vergleichsarm ▪ Antiemetika, Antibiotika, hämatopoetische Faktoren, Schmerztherapie, Ernährungsunterstützung, Korrektur von Stoffwechselstörungen, optimierte Symptomkontrolle ▪ Hormontherapie bei nicht krebsbedingten Erkrankungen (z. B. Hormon-Ersatz-Therapie)	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ jede Strahlentherapie zur Krebsbehandlung (ausgenommen palliative Strahlentherapie außerhalb der Brust von Nichtzielläsionen; z. B. Schmerztherapie bei Knochenmetastasen) ▪ jede gleichzeitige Chemotherapie, Therapie mit einem Prüfpräparat, biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung ▪ Lebendimpfstoffe bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ systemische immunsuppressive Therapie im Interventionsarm (mit Ausnahme von systemischen Glukokortikoiden < 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent) ▪ Kräuter und natürliche Heilmittel mit evtl. immunmodulierenden Effekten im Interventionsarm	
	a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 30 kg erhielten Durvalumab in einer gewichtsabhängigen Dosierung von 20 mg/kg. c. Chemotherapie ^a war im Interventions- auf 4 und im Vergleichsarm auf 6 Zyklen begrenzt. AUC: Fläche unter der Kurve; ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

Bei der eingeschlossenen Studie CASPIAN handelt es sich um eine noch laufende, offene, dreiarmlige RCT. Relevant für die vorliegende Bewertung ist nur der Vergleich der beiden Studienarme Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie (im Folgenden Interventionsarm genannt) und Chemotherapie (im Folgenden Vergleichsarm genannt). Der dritte Studienarm Durvalumab + Tremelimumab + Chemotherapie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC eingeschlossen, welche zuvor keine systemische Therapie im Stadium ES-SCLC erhalten hatten und welche für eine platinbasierte Chemotherapie als Erstlinienbehandlung für das ES-SCLC geeignet waren. Patientinnen und Patienten mit vorheriger Strahlentherapie der Brust (bezogen auf jegliches Stadium) oder geplanter konsolidierender Strahlentherapie der Brust waren ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen konnten nur dann eingeschlossen werden, wenn die Hirnmetastasen zu Studienbeginn entweder asymptomatisch oder zuvor behandelt und mindestens einen Monat vor Beginn der Studienbehandlung stabil ohne Behandlung mit Steroiden und Antikonvulsiva waren. Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf Hirnmetastasen beim Screening sollten vor dem Studieneintritt eine Computer- oder Magnetresonanztomografie des Gehirns erhalten, wobei die Magnetresonanztomografie die präferierte Methode war. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) bzw. World Health Organization Performance Status (WHO-PS) 0 oder 1 betragen. Aufgrund dieser Kriterien liegen aus der Studie CASPIAN für Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen sowie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 keine Daten vor.

Insgesamt wurden in die globale Kohorte 805 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und in einer 1:1:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 268 Patientinnen und Patienten wurden dem Interventionsarm und 269 Patientinnen und Patienten dem Vergleichsarm randomisiert zugeteilt. Dies erfolgte stratifiziert nach der geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 (Cisplatin oder Carboplatin). Die Auswahl der Platinsubstanz (Carboplatin oder Cisplatin) erfolgte während der Screeningphase durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt. Neben dieser globalen Kohorte gab es eine später gestartete und separat untersuchte Kohorte in China mit identischem Studienprotokoll. Diese Kohorte ist weiter unten beschrieben.

In beiden Kohorten erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm über insgesamt 4 Zyklen Durvalumab jeweils gefolgt von Carboplatin oder Cisplatin. Die Gabe von Etoposid erfolgte in 3 Dosen je an Tag 1, 2 und 3 eines jeden Zyklus. Ab Zyklus 5 wurde die Behandlung mit Durvalumab als Monotherapie fortgesetzt (Erhaltungstherapie). Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten über insgesamt 4 Zyklen Chemotherapie nach identischem Schema wie im Interventionsarm. Im Zyklus 5 und 6 konnten im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes bis zu 2 weitere Zyklen Chemotherapie verabreicht werden. Die laut Studienprotokoll geplante Dosis Etoposid von 240 bis 300 mg/m² KOF pro Zyklus weicht geringfügig von den Empfehlungen der S3-Leitlinie ab, die zumindest 300 mg/m² KOF Etoposid vorsieht [13]. Abgesehen davon entspricht die Anwendung der Wirkstoffe in beiden Behandlungsarmen weitgehend den Empfehlungen der Leitlinie und Vorgaben der Fachinformation [13-17].

Die Patientinnen und Patienten erhielten zusätzlich bis zur Progression Therapien im Rahmen der erlaubten Begleitbehandlung (siehe Tabelle 7), die im Studienbericht als Best supportive Care (BSC) bezeichnet sind. Mit Ausnahme der weiter unten aufgeführten Limitationen (die thorakale Nachbestrahlung und die prophylaktische Schädelbestrahlung [PCI] betreffend), wird die erlaubte Begleitbehandlung als hinreichende Umsetzung einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (BSC) angesehen.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression (festgestellt mittels Response-Evaluation-Criteria-In Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1), inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen Tumorthherapie, Rückzug der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod. Im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes, konnte die Behandlung auch nach Progression weiter verabreicht werden, sofern weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Die Chemotherapie war jedoch im Interventionsarm auf 4 und im Vergleichsarm auf maximal 6 Zyklen begrenzt.

Primärer Endpunkt der Studie CASPIAN war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Patientinnen und Patienten wurden endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende beobachtet. Die Studie wird nach der letzten Visite der letzten Patientin oder des letzten Patienten beendet (einschließlich Kohorte in China).

Teilpopulation der Studie CASPIAN (Kohorte in China)

Nach Angabe des pU erfolgte zum Zwecke der Zulassung in China eine Rekrutierung von zusätzlich 188 Patientinnen und Patienten aus China und Taiwan. Im Rahmen dessen wurden 61 Patientinnen und Patienten dem Interventions- und 62 Patientinnen und Patienten dem Vergleichsarm randomisiert zugeteilt. Die Rekrutierung erfolgte gemäß Studienprotokoll nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte in eine separate Kohorte. Patientinnen und Patienten in China und Taiwan, die vor Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte eingeschlossen wurden, wurden sowohl in die Auswertungen der globalen Kohorte als auch der Kohorte in China aufgenommen. Dies traf auf 2 Patientinnen und Patienten zu. Die Patientinnen und Patienten Kohorte in China wurden nach identischem Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan (SAP) der globalen Studienpopulation behandelt, die Daten jedoch separat ausgewertet.

Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen nur bei Vorliegen von asymptomatischen oder zuvor behandelten Hirnmetastasen

In der globalen Kohorte wiesen 10,1 %, in der Kohorte in China 15,4 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Hirnmetastasen auf. Es wurden jedoch nur Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen oder zuvor behandelten Hirnmetastasen in die Studie CASPIAN eingeschlossen. Die bereits behandelten Patientinnen und Patienten mussten zu Studienbeginn mindestens einen Monat vor Beginn der Studienbehandlung stabil ohne Behandlung mit Steroiden und Antikonvulsiva sein. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen sind aufgrund dieser Einschränkungen in der Studie CASPIAN unterrepräsentiert, für Patienten und Patientinnen mit symptomatischen Hirnmetastasen liegen aus der Studie CASPIAN keine Daten vor. Dabei wird für unkontrollierte symptomatische Hirnmetastasen (z. B. Hirndruckzeichen) eine Therapie mit PD-L1 Inhibitoren zwar auch nicht empfohlen, für kontrollierte symptomatische Hirnmetastasen (z. B. durch Antikonvulsiva) ist eine Therapie mit PD-L1 Inhibitoren jedoch nicht per se ausgeschlossen [18].

Zusammenfassend bleibt somit unklar, ob sich die in der Studie CASPIAN beobachteten Effekte auf die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen übertragen lassen.

Datenschnitte und vorliegende Auswertungen

In der globalen Kohorte waren 2 Datenschnitte geplant:

- 1. Datenschnitt 11.03.2019: Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (geplant nach ca. 318 Ereignissen)
- 2. Datenschnitt 27.01.2020: finale Analyse des Gesamtüberlebens (geplant nach ca. 425 Ereignissen)

In der Kohorte in China war 1 Datenschnitt geplant:

- 06.01.2020: Analyse des Gesamtüberlebens (geplant nach Ereignissen bei ca. 60 % der Patientinnen und Patienten)

Für die Nutzenbewertung liegt eine Metaanalyse auf Basis der patientenindividuellen Daten (IPD-Metaanalyse) vor. Die Auswertung erfolgte auf Basis eines Modells mit festem Effekt. Dafür nutzt der pU für die globale Kohorte den Datenschnitt vom 27.01.2020 und für die Kohorte in China den Datenschnitt vom 06.01.2020. Die 2 Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung beider Kohorten eingingen, hat der pU für die Metaanalyse der Kohorte in China zugeordnet. Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Ergebnisse der Metaanalyse, die Ergebnisse der einzelnen Kohorten werden nur bei bedeutsamer Heterogenität zwischen den Kohorten (p-Wert des Interaktionstests von Kohorte und Behandlung $< 0,05$) betrachtet. Diese Heterogenitätstests liegen jedoch für die relevanten Auswertungen zu den Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität nicht vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Der pU leitet den Zusatznutzen ebenfalls auf Basis der Ergebnisse der Metaanalyse ab, dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Limitationen der Studie CASPIAN

Die Auswertungen der Ergebnisse der Studie CASPIAN werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen jedoch Limitationen vor, diese Unsicherheiten werden im Folgenden beschrieben.

Gabe von bis zu 6 Zyklen Chemotherapie im Vergleichsarm möglich

Laut S3-Leitlinie [13] sollen Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC im Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes 4 bis 6 Zyklen Chemotherapie mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin erhalten. Es existiert jedoch keine Evidenz, die zeigt, dass 6 Zyklen gegenüber 4 Zyklen Chemotherapie hinsichtlich der Mortalität überlegen sind [9,19]. In der Studie CASPIAN war die Chemotherapie im Interventionsarm auf maximal 4 Zyklen begrenzt. Im Vergleichsarm konnten im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes bis zu 2 weitere Dosen Chemotherapie zu Zyklus 5 und 6 verabreicht werden. Insgesamt erhielten rund 55 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm 6 Zyklen Chemotherapie [9]. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, nach welchen Kriterien die Patientinnen und Patienten ausgewählt wurden, die 6 Zyklen Chemotherapie erhielten. Es ist daher unklar, ob eine Therapie mit 6 Zyklen Chemotherapie für die Patientinnen und Patienten adäquat war oder sie in der Studie potenziell übertherapiert wurden. Es ist möglich, dass diese Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext nur 4 bis 5 Zyklen Chemotherapie erhalten hätten [9,19,20]. In einer Studie zu einer anderen Immuntherapie im selben Anwendungsgebiet (Studie IMpower133 zu Atezolizumab) war die Chemotherapie auch im Vergleichsarm auf maximal 4 Zyklen begrenzt [21,22].

Es bleibt somit unklar, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm entsprechend dem deutschen Versorgungskontext angemessen behandelt wurden. Die mögliche Übertherapie im Vergleichsarm kann sich auf die Ergebnisse aller patientenrelevanten

Endpunkte auswirken. Die beobachteten Vorteile von Durvalumab bei den Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 2.4.3) müssen vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass einige Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit mehr Zyklen Chemotherapie behandelt wurden, als sie womöglich in Deutschland erhalten hätten. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist daher nicht vollständig gewährleistet.

Prophylaktische Schädelbestrahlung nur im Vergleichsarm erlaubt

Laut S3-Leitlinie [13] sollen Patientinnen und Patienten, die auf die Erstlinienchemotherapie angesprochen haben, im Anschluss eine PCI erhalten. Eine PCI war laut Studienprotokoll ausschließlich im Vergleichsarm erlaubt, wenn dies nach Ermessen des Prüfarztes klinisch angezeigt war. Im Interventionsarm wurde gemäß Studienprotokoll keine PCI durchgeführt, dort wird dies mit den unbekannten Risiken der Kombination von PCI mit Immuntherapie begründet. In einer zeitgleich laufenden Studie zu einer anderen Immuntherapie im selben Anwendungsgebiet (Studie IMpower zu Atezolizumab) war die Anwendung der PCI jedoch auch im Interventionsarm während der Erhaltungstherapie erlaubt [21]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Studie CASPIAN im Vergleichsarm eine PCI erhielten, war mit 8,2 % in der globalen Kohorte und 0 % in der Kohorte in China (gemessen an dem hohen Anteil von Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn und der hohen Ansprechrate auf die Chemotherapie) gering. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie viele dieser Patientinnen und Patienten die PCI im Anschluss an die Chemotherapie erhielten bzw. ob die PCI als Folgetherapie durchgeführt wurde.

Zusammenfassend bleibt somit fraglich, ob die PCI in der Studie CASPIAN bei allen Patientinnen und Patienten, bei denen sie angezeigt gewesen wäre, auch durchgeführt wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten nicht adäquat behandelt wurde. Ferner liegen durch das Verbot der PCI im Interventionsarm keine Daten zur kombinierten Anwendung von PCI und Durvalumab vor.

Strahlentherapie der Brust in beiden Studienarmen verboten, nur Strahlentherapie außerhalb der Brust zur Palliativversorgung erlaubt

Die konsolidierende und palliative Thoraxbestrahlung (auch thorakale Nachbestrahlung genannt) war in der Studie CASPIAN durch das Verbot der Strahlentherapie der Brust im Studienprotokoll in beiden Armen bis zur Progression bzw. bis zum Beginn einer Folgetherapie untersagt. Zudem wurden Patientinnen und Patienten mit einer bereits zu Studienbeginn geplanten konsolidierenden Strahlentherapie der Brust von vornherein von der Studie ausgeschlossen. Laut S3-Leitlinie [13] gibt es Hinweise, dass die konsolidierende Strahlentherapie des Primärtumors für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit sehr guter Remission der Fernmetastasierung nach Abschluss der Chemotherapie die Überlebenszeit verlängern kann. Des Weiteren empfiehlt die S3-Leitlinie, die Indikation für eine palliative Strahlentherapie des Primärtumors bei Patientinnen und Patienten mit unzureichender lokaler Tumorkontrolle, mit Chemotherapie-resistenter oberer Einflusstauung, drohender oder vorhandener Komplettratektase oder nicht beherrschbarer Tumordinfiltration in

lungenangrenzende Organe zumindest zu prüfen. Im Unterschied zur Studie CASPIAN war in einer Studie zu einer anderen Immuntherapie im selben Anwendungsgebiet (Studie IMpower zu Atezolizumab) die Durchführung einer palliativen Thoraxbestrahlung in beiden Behandlungsarmen erlaubt [21]. Der generelle Ausschluss dieser Begleitbehandlung in der Studie CASPIAN erscheint daher nicht gerechtfertigt. Auffällig ist in diesem Zusammenhang auch die deutlich höhere Anzahl der als Folgetherapie durchgeführten Strahlentherapien im Thoraxbereich im Vergleichsarm gegenüber dem Interventionsarm (in der globalen Kohorte, siehe Tabelle 11). Dies könnte darauf hindeuten, dass auch bereits vor Progression (bzw. vor zum Beginn einer Folgetherapie) diese Begleitbehandlung, insbesondere im Vergleichsarm, als thorakale Nachbestrahlung angezeigt gewesen wäre.

Zusammenfassend ist somit das Verbot der Strahlentherapie der Brust in der Studie CASPIAN als Einschränkung der BSC bzw. der nicht medikamentösen Behandlungsoptionen zu werten.

Zusammenfassung

Aufgrund der oben beschriebenen Limitationen, können auf Basis der Studie CASPIAN ausschließlich Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CASPIAN	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Morbidität	
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und PGIC)	▪ nach Progression bis zur 2. Progression oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	
Nebenwirkungen	
Endpunkte zu UEs	▪ 90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst eintrat) ▪ 90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation^b
PRO-CTCAE	▪ nach Progression bis zur 2. Progression oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat)
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. Laut Studienprotokoll zur Beurteilung von Langzeitnebenwirkungen geplant, es liegen jedoch keine Ergebnisse im Dossier vor CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 90 Tage oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie, je nachdem, was zuerst eintrat) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden. Auf die Auswirkungen der systematisch verkürzten Beobachtungszeiten für die vorliegende Nutzenbewertung wird in Abschnitt 2.4.2 eingegangen.

Laut Studienprotokoll waren zusätzliche Auswertungen der Endpunkte zu Nebenwirkungen geplant, in die alle unerwünschten Ereignisse (UEs) bis 90 Tage nach Absetzen der Studienmedikation (unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie) eingehen sollten. Diese Auswertungen legt der pU jedoch im Dossier nicht vor.

Für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität war es geplant, Daten auch nach der Progression zu erheben (bis zur 2. Progression oder Tod; je nachdem, was zuerst eintrat). Daten die nach dem Progress erhoben wurden, gingen jedoch nur in die Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung ein. Die vom pU vorgelegten Auswertungen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) berücksichtigen jedoch nur Daten bis zur Progression oder bis zu Monat 12 (je nachdem, was früher eintrat).

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CASPIAN – Global		CASPIAN – China	
	Durvalumab + Chemotherapie ^a	Chemotherapie ^a	Durvalumab + Chemotherapie ^a	Chemotherapie ^a
	N ^b = 268	N ^b = 269	N ^b = 61	N ^b = 62
Alter [Jahre]				
MW (SD)	62 (8)	62 (8)	61 (8)	61 (9)
Geschlecht [w / m], %	29 / 71	32 / 68	15 / 85	16 / 84
Abstammung, n (%)				
weiß	229 (85)	221 (82)	0 (0)	0 (0)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (1)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
asiatisch	36 (13)	42 (16)	61 (100)	62 (100)
andere oder fehlend	1 (< 1)	3 (1) ^c	0 (0)	0 (0)
geografische Region, n (%)				
Europa	198 (75) ^d	205 (77) ^d	0 (0)	0 (0)
Asien	35 (13) ^d	39 (15) ^d	61 (100)	62 (100)
Nord- und Südamerika	32 (12) ^d	22 (8) ^d	0 (0)	0 (0)
Gewicht [kg]				
MW (SD)	73,6 (15,9)	72,6 (15,1)	63,6 (11,1)	64,1 (11,4)
BMI [kg/m ²]				
MW (SD)	25,6 (4,7)	25,6 (4,8)	23,0 (3,4)	23,0 (3,2)
Raucherstatus, n (%)				
aktiv	120 (45)	126 (47)	13 (21)	11 (18)
ehemalig	126 (47)	128 (48)	40 (66)	34 (55)
niemals	22 (8)	15 (6)	8 (13)	17 (27)
ECOG PS, n (%)				
0	99 (37)	90 (33)	15 (25)	15 (24)
1	169 (63)	179 (67)	46 (75)	47 (76)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	CASPIAN – Global		CASPIAN – China	
	Durvalumab + Chemotherapie ^a	Chemotherapie ^a	Durvalumab + Chemotherapie ^a	Chemotherapie ^a
	N ^b = 268	N ^b = 269	N ^b = 61	N ^b = 62
AJCC Stadieneinteilung ^{e, f} , n (%)				
III ^g	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IIIA	5 (2)	3 (1)	1 (2)	0 (0)
IIIB	22 (8)	21 (8)	4 (7)	4 (6)
IV	240 (90)	245 (91)	56 (92)	58 (94)
Histologie ^e , n (%)				
kleinzelliges Karzinom (neuroendokrin)	39 (15)	48 (18)	1 (2)	3 (5)
kleinzelliges Karzinom (kombiniert) ^h	229 (85)	220 (82)	60 (98)	59 (95)
andere	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Hirnmetastasen, n (%)	28 (10)	27 (10)	9 (15)	10 (16)
Lebermetastasen, n (%)	108 (40)	104 (39)	17 (28)	26 (42)
vorherige zytotoxische Chemotherapie ⁱ , n (%)	3 (1)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
vorherige Strahlentherapie ⁱ , n (%)				
adjuvant	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
palliativ	8 (3)	8 (3)	0 (0)	0 (0)
definitiv	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	Durvalumab: 233 (88) Chemotherapie ^a : 42 (16)	Chemotherapie ^a : 76 (29)	Durvalumab: 52 (85) Chemotherapie ^a : 8 (13)	Chemotherapie ^a : 20 (32)
Studienabbruch, n (%)	5 (2) ^c	13 (5) ^c	0 (0)	2 (3) ^c
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. c. eigene Berechnung d. Prozentzahlen basierend auf der Anzahl Patientinnen und Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population: Durvalumab + Chemotherapie^a N = 265; Chemotherapie^a N = 266). e. Histologie und AJCC-Stadieneinteilung bei Diagnose f. AJCC-Stadieneinteilung: Stadium IV kombiniert Stadium IV/Stadium IVA/Stadium IVB aus dem eCRF. g. Für eine Patientin bzw. einen Patienten mit Stadium III deutet die TNM-Einteilung auf Stadium IIIb hin. h. Die Kategorie kleinzelliges Karzinom (kombiniert) enthält die Kategorien SCLC, SCC, SCC Haferzell-Typ/intermediärer Typ/kombiniert Haferzell-Typ aus dem eCRF. i. Vortherapien können auch andere Erkrankungen als Lungenkrebs abdecken. AJCC: American Joint Committee on Cancer; BMI: Body-Mass-Index; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: elektronischer Patientenfragebogen; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCC: kleinzelliges Karzinom; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; SD: Standardabweichung; TNM: Klassifikation von malignen Tumoren (Tumorgroße, Lymphknotenbefall und Metastasen); w: weiblich; WHO: Weltgesundheitsorganisation				

Die Patientencharakteristika der beiden Kohorten (Global und China) sind zwischen den Behandlungsarmen jeweils weitgehend ausgewogen. In der Kohorte in China haben weniger Patientinnen und Patienten im Interventionsarm noch nie geraucht (13 % vs. 27 %) und weniger Patientinnen und Patienten hatten Lebermetastasen (28 % vs. 42 %).

Die in die Studie CASPIAN eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der globalen Kohorte waren im Mittel 62 Jahre alt und überwiegend männlich. Mehr als 80 % waren Weiße, der Anteil der Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung lag bei ca. 15 %. Circa 2 Drittel wiesen einen ECOG-PS von 1 auf, die anderen von 0. Ungefähr 90 % hatten keine Hirnmetastasen. Nur wenige Patienten hatten vor Studienbeginn bereits eine Strahlentherapie oder Chemotherapie erhalten.

Die Teilpopulation der Kohorte in China unterschied sich von der globalen Kohorte per Definition primär durch die Abstammung. Während in der Kohorte in China ausschließlich asiatische Patientinnen und Patienten vertreten waren, betrug der Anteil in der globalen Kohorte nur ca. 15 %. Weiterhin gab es Unterschiede in der Verteilung der Geschlechter, des ECOG-PS, der Histologie sowie des Raucherstatus. Der größte Unterschied betrifft den Raucherstatus. Während 20 % der Patientinnen und Patienten in der Kohorte in China nie geraucht haben, betrug der Anteil in der globalen Kohorte 7 %.

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a	Chemotherapie ^a
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
CASPIAN – Global	N ^b = 268	N ^b = 269
Behandlungsdauer [Monate] ^c		
Median [Min; Max]	6,4 [< 0,1; 32,0]	4,4 [< 0,1; 6,2]
Mittelwert (SD)	8,9 (7,4)	3,8 (1,3)
Beobachtungsdauer [Monate] ^c		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	12,7 [7,0; 20,8]	10,2 [6,6; 17,1]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	7,3 [< 0,1; 31,3]	4,8 [< 0,1; 28,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)		
Median [Min; Max]	7,4 [< 0,1; 31,3]	4,8 [< 0,1; 28,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	7,5 [< 0,1; 31,3]	4,9 [< 0,1; 28,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (PGIC)		
Median [Min; Max]	7,5 [0,7; 31,3]	4,9 [0,5; 28,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	7,3 [< 0,1; 31,3]	4,8 [< 0,1; 28,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Endpunkte zu UEs		
Median [Min; Max]	6,9 [< 0,1; 31,9]	6,0 [< 0,1; 8,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
PRO-CTCAE		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
CASPIAN – China	N ^b = 61	N ^b = 62
Behandlungsdauer [Monate] ^c		
Median [Min; Max]	5,5 [0,4; 17,6]	4,4 [0,4; 5,8]
Mittelwert (SD)	6,7 (4,1)	3,7 (1,4)

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a	Chemotherapie ^a
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Beobachtungsdauer [Monate] ^c		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	14,16 [8,51; 16,53]	10,8 [6,9; 14,5]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	6,1 [< 0,1; 17,4]	5,7 [< 0,1; 15, 7]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)		
Median [Min; Max]	6,1 [< 0,1; 17,4]	5,7 [< 0,1; 15, 7]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	6,1 [< 0,1; 17,4]	5,7 [< 0,1; 15, 7]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (PGIC)		
Median [Min; Max]	6,3 [0,8; 17,4]	5, 8 [0,7; 15, 7]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	6,1 [< 0,1; 17,4]	5,7 [< 0,1; 15, 7]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Endpunkte zu UEs		
Median [Min; Max]	5,8 [0,4; 17,6]	5,3 [0,4; 7,4]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
PRO-CTCAE		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. c. eigene Berechnungen der Wochen- bzw. Tagesangaben in Monate CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PGIC: Patient's Global Impression of Change; SD: Standardabweichung; PRO: Patient-reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala		

Die Behandlungsdauer der globalen Kohorte war im Interventionsarm im Median 2 Monate länger als im Vergleichsarm, in der Kohorte in China betrug der Unterschied 1,1 Monate. Dies ist vor allem dadurch begründet, dass im Interventionsarm eine Weiterbehandlung mit Durvalumab (Erhaltungstherapie) bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Unverträglichkeiten oder maximal bis Studienende vorgesehen war, während im Vergleichsarm maximal für 6 Zyklen mit Chemotherapie therapiert werden konnte (siehe Tabelle 7).

Die mediane Beobachtungsdauer ist für die Endpunkte Gesamtüberleben und Morbidität zwischen beiden Studienarmen und den Kohorten vergleichbar. Für UEs erfolgt die Nachbeobachtung nur bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer Folgetherapie (siehe Tabelle 8). Dabei konnte die Studienmedikation im Interventionsarm nach Abschluss der Chemotherapie als Durvalumab-Erhaltungstherapie weitergegeben werden, während im Vergleichsarm nur für maximal 6 Zyklen à 21 Tage mit der Studienmedikation therapiert werden konnte und anschließend bis zur Progression keine Erhaltungstherapie erfolgte. Die Unterschiede in der Behandlungsdauer resultieren bei den Nebenwirkungen patientenindividuell in stark unterschiedlichen Beobachtungsdauern. Zu den Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial siehe Abschnitt 2.4.2.

Folgetherapien

Ein Wechsel vom Vergleichs- in den Interventionsarm nach Krankheitsprogression war nicht gestattet. In Modul 4 A ist beschrieben, dass eine PCI im Interventionsarm auch als Folgetherapie verboten war, darüber hinaus gab es hinsichtlich der Behandlung nach Ende der Studienmedikation keine Einschränkungen in den Studienunterlagen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Folgetherapie erhielten, war in beiden Kohorten zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Als häufigste Folgetherapie erhielten die Patientinnen und Patienten eine zytotoxische Chemotherapie. Der Anteil der Chemo- und Immuntherapien war zwischen den Behandlungsarmen in der globalen Kohorte vergleichbar. In der Kohorte in China erhielten mehr Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine zytotoxische Chemotherapie als Folgetherapie (60,7 % vs. 43,3 %).

In der globalen Kohorte erhielten mehr Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Strahlentherapie des Thorax (7,5 % vs. 17,5 %). Eine PCI wurde nur im Vergleichsarm durchgeführt (8,2 %). In der Kohorte in China war das Verhältnis der Strahlentherapie des Thorax zwischen Vergleichs- und Interventionsarm ausgeglichen, eine PCI wurde in beiden Behandlungsarmen nicht durchgeführt.

Tabelle 11 zeigt, welche systemischen Therapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien– RCT, direkter Vergleich:
Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Regime Therapie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^a	Chemotherapie ^a
CASPIAN – Global	N = 268	N = 269
Gesamt	123 (45,9)	125 (46,5)
zytotoxische Chemotherapie	120 (44,8)	118 (43,9)
Einzel-Regime	64 (23,9)	72 (26,8)
Platin-Dublette	59 (22,0)	50 (18,6)
Andere Kombination	30 (11,2)	31 (11,5)
Immuntherapie	6 (2,2)	17 (6,3)
IT Einzel-Regime	1 (0,4)	5 (1,9)
IT + IT Kombination	2 (0,7)	3 (1,1)
IT + Chemotherapie	1 (0,4)	3 (1,1)
Prüfpräparat	3 (1,1)	7 (2,6)
Andere	4 (1,5)	5 (1,9)
Strahlentherapie	79 (29,5)	112 (41,6)
Gehirn	55 (20,5)	57 (21,2)
Thoraxbereich	20 (7,5)	47 (17,5)
Knochen	15 (5,6)	11 (4,1)
PCI ^b	–	22 (8,2)
andere Bereiche	7 (2,6)	3 (1,1)
Behandlungslinie		
Zweitlinie	122 (45,5)	125 (46,5)
Drittlinie	51 (19,0)	49 (18,2)
> Drittlinie	16 (6,0)	13 (4,8)
CASPIAN – China	N = 61	N = 62
Gesamt	40 (65,6)	40 (64,5)
zytotoxische Chemotherapie	37 (60,7)	27 (43,5)
Einzel-Regime	18 (29,5)	14 (22,6)
Platin-Dublette	17 (27,9)	12 (19,4)
Andere Kombination	6 (9,8)	4 (6,5)
Immuntherapie	0 (0)	5 (8,1)
IT Einzel-Regime	0 (0)	1 (1,6)
IT + Chemotherapie	0 (0)	4 (6,5)
andere	6 (9,8)	15 (24,2)
TCM/Pflanzliche Wirkstoffe	3 (4,9)	4 (6,5)
Tyrosinkinase-Inhibitor	3 (4,9)	10 (16,1)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	0 (0)	2 (3,2)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien– RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Regime Therapie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^a	Chemotherapie ^a
Strahlentherapie	17 (27,9)	17 (27,4)
Gehirn	10 (16,4)	7 (11,3)
Thoraxbereich	9 (14,8)	10 (16,1)
Knochen	1 (1,6)	2 (3,2)
PCI ^b	0 (0)	0 (0)
andere Bereiche	1 (1,6)	2 (3,2)
Behandlungslinie		
Zweitlinie	39 (63,9)	37 (59,7)
Drittlinie	11 (18,0)	10 (16,1)
> Drittlinie	2 (3,3)	3 (4,8)
nicht zutreffend ^c	4 (6,6)	3 (4,8)
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. PCI war nur im Chemotherapiearm erlaubt; es ist unklar, welche Daten zur PCI aus dem Vergleichsarm in die Liste der Folgetherapien eingingen, u. a. ob hier auch Daten nach Abschluss der Chemotherapie die vor Progression auftraten eingingen. Im Studienbericht für die globale Kohorte liegen auch Daten zur Begleitbehandlung mit PCI nach Ende der Chemotherapie vor, danach erhielten 2 Patientinnen/Patienten im Interventionsarm eine PCI und kein Patient im Vergleichsarm. c. Nicht zutreffende Einträge sind auf Medikamente ohne anerkannte Therapielinie beschränkt, zum Beispiel auf traditionelle pflanzliche Arzneimittel. IT: Immuntherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCM: Traditionelle Chinesische Medizin		

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CASPIAN – Global	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
CASPIAN – China	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Kohorten als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU verweist darauf, dass die Patientencharakteristika der Studienpopulation in der Studie CASPIAN im Hinblick auf die Abstammung, den Männeranteil und den Raucherstatus weitgehend die Situation in der deutschen Bevölkerung widerspiegeln und verweist hierzu auf Registerdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren [23-25]. Das mediane Alter der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sei etwas geringer als in der deutschen Patientenpopulation, aber vergleichbar mit dem medianen Alter in ähnlichen klinischen Studien zum kleinzelligen Lungenkarzinom [26,27]. Der Großteil der Patientinnen und Patienten befand sich nach TNM-Klassifikation von malignen Tumoren (Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Metastasen) im Stadium IV der Erkrankung. Aus Sicht des pU, entspricht die Behandlung in beiden Studienarmen dem Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet. Nahezu alle Patientinnen und Patienten erhielten die Studienmedikation als Erstlinientherapie. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten erhielt aufgrund der besseren Verträglichkeit Carboplatin anstatt Cisplatin als Bestandteil der Chemotherapie [13,28].

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30), Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand des Patient's Global Impression of Change (PGIC)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events-[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Patient-reported Outcome Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UEs ^{b, c}	PRO-CTCAE	Weitere spezifische UEs ^d
CASPIAN – Global	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja
CASPIAN – China	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^f	ja

a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid
b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse.
d. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
e. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
f. Endpunkt nicht erhoben

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PRO: Patient-reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Im Dossier vorgelegte Analysen zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ereigniszeitanalysen zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D VAS

Der pU legt in seinem Dossier für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13) bzw. um 7 und 10 Punkte (EQ-5D VAS) vor.

Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen, da der pU nur Daten für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung bis Zyklus 6 (ca. 4,2 Monate) vorlegt. Er begründet dies damit, dass die Rücklaufquoten der Fragebogen ab Zyklus 7 unter 70 % lagen (nach Berechnungen des pU).

Grundsätzlich sind für die Nutzenbewertung Auswertungen erforderlich, die möglichst alle erhobenen Daten berücksichtigen. Dass der pU bei den Ereigniszeitanalysen nur einen Teil der

verfügbaren Daten in die Analyse einschließt, ist nicht sachgerecht. Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte liegen für den gesamten Erhebungszeitraum zwar in der Publikation von Goldman 2020 [10] vor, allerdings nur auf Basis eines früheren Datenschnitts (11.03.2019). Zusätzlich beziehen sich diese Auswertungen ausschließlich auf die globale Kohorte und decken daher nicht die gesamte, für die Nutzenbewertung relevante, Studienpopulation ab.

Für die Nutzenbewertung wären daher Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung erforderlich, die alle erhobenen Daten mit einem Responsekriterium von 15 % [29,30] der Skalenspannweite berücksichtigen.

Zusammenfassend sind die im Dossier vorgelegten sowie die in der Publikation von Goldman 2020 [10] dargestellten Ereigniszeitanalysen für die Nutzenbewertung nicht verwertbar und werden aufgrund fehlender Berücksichtigung relevanter Daten nicht herangezogen.

MMRM-Analysen zu den Instrumenten EORTC QLQ C30, QLQ LC13 und EQ 5D VAS

Ergänzend legt der pU Modul 4 A (Anhang 4 G) für den EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 bzw. die EQ-5D VAS MMRM-Analysen vor. In der Studie CASPIAN waren jeweils Analysen präspezifiziert, die Ergebnisse für die mittlere Änderung der Symptome zum Ausgangswert bis zur Progression oder bis zu Monat 12 (je nachdem, was früher eintrat) liefern. Die vom pU im Dossier dargestellten Analysen decken jedoch im Studienverlauf einen Zeitraum von 15 Zyklen ab, der ohne Berücksichtigung von Dosisverzögerung ca. 13 Monaten entspricht. Dafür legt der pU keine Begründung vor. Im SAP war zudem festgelegt, dass Erhebungszeitpunkte, die mehr als 75 % fehlende Werte aufweisen (nach Berechnung des pU), von der Analyse ausgeschlossen werden, dies entspricht den Angaben in Anhang 4 G.

Wie in Tabelle 8 beschrieben, wurden die oben genannten Instrumente sogar bis zur 2. Progression bzw. bis zum Tod nachbeobachtet, je nach dem, was früher eintrat. Grundsätzlich sind für die Bewertung der Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Auswertungen wünschenswert, die alle erhobenen Daten berücksichtigen. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch die vom pU vorgelegte Analyse (bis zur Progression oder bis zu Monat 12; je nachdem, was früher eintrat) herangezogen, da abgeschätzt werden kann, dass eine Analyse mit allen erhobenen Daten (d. h. mit den Erhebungen ab Zyklus 15) die beobachteten Ergebnisse nicht relevant ändern werden.

Fehlende Angaben zur Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Kohorten (Heterogenitätstests) sowie Subgruppenanalysen

Für die MMRM-Auswertungen (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 bzw. die EQ-5D VAS) liegen im Dossier keine Heterogenitätstests für den Faktor Kohorte vor. Zusätzlich fehlen Subgruppenanalysen für diese Auswertungen.

Anmerkungen zum Instrument PRO-CTCAE

Vorliegende Auswertungen

Gemäß Studienprotokoll war in der Studie CASPIAN die Erhebung des PRO-CTCAE geplant. Der pU wählt aus dem PRO-CTCAE System 11 symptomatische UEs aus. Der PRO-CTCAE wurde nur in Ländern erhoben, in denen eine Übersetzung des Fragebogens in Landessprache vorlag. Daher liegen im Studienbericht nur Auswertungen für 70 (Interventionsarm) bzw. 65 (Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten aus der globalen Kohorte vor. Die Ergebnisse werden im Studienbericht zudem ausschließlich deskriptiv (Anteil der Patientinnen und Patienten mit UE, u. a. unterteilt nach Schweregrad) dargestellt. In Modul 4 A legt der pU diese Ergebnisse nicht vor und erwähnt dort lediglich die Erhebung des PRO-CTCAE im Anhang.

Grundsätzliche Einschätzung zum PRO CTCAE SYSTEM

Das PRO-CTCAE System ist ein validiertes System zur Erhebung von patientenberichteten symptomatischen unerwünschten Ereignissen [31-33]. Symptomatische UEs (z. B. Übelkeit) eignen sich gemäß Basch [31] im Unterschied zu „laboratory-based events“ (z. B. Neutropenie) und „observable/measurable events“ (z. B. Netzhautriss) für die Erhebung als PRO. Das System umfasst insgesamt 78 symptomatische unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Systems. Es erfasst dazu 1 bis 3 Attribute pro symptomatischem UE-Ereignis (insgesamt 5 mögliche Attribute [Häufigkeit, Schwere, Einschränkung bei täglichen Aktivitäten, Vorhandensein des UE und Menge]) sodass sich der PRO-CTCAE insgesamt aus 124 Fragen (Items) zusammensetzt. Dabei schlagen die Entwickler vor, dass je nach Indikation und Therapieform a priori bei Studienplanung aus den 78 Symptomen die für die jeweilige Studiensituation relevanten ausgewählt werden sollen. In der aktuellen Version (Item Library Version 1.0 [34]) des PRO-CTCAE wird darüber hinaus erfragt, ob der Patient oder die Patientin weitere Symptome hat, die er benennen möchte (falls ja, wird die Schwere der jeweils genannten Symptome erfragt). Zudem gibt es derzeit für die Auswertungsmethoden noch kein etabliertes Vorgehen.

Insgesamt stellt das System PRO-CTCAE eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung der UEs dar und wird grundsätzlich als Quelle für patientenrelevante Endpunkte in Nutzenbewertungen eingeschlossen. Um eine ergebnisabhängige Berichterstattung auszuschließen, sollte die Auswahl der UEs im Studienprotokoll präspezifiziert sein. Darüber hinaus sollte die Auswahl nachvollziehbar sein, z. B. eine möglichst vollständige Erfassung von potenziellen UEs der Wirkstoffe im Interventions- und Kontrollarm enthalten. Ansätze dazu, wie eine Auswahl erfolgen kann, sind bei Tolstrup [35] und Taarnhoj [36] beschrieben. Auch Auswertungen sollten a priori festgelegt werden. Erste Vorschläge für mögliche Auswertungsmethoden finden sich in der Literatur [37].

Bewertung der Anwendung und Auswertung des PRO-CTCAE in der Studie CASPIAN

Im Studienprotokoll (oder Studienbericht) ist keine detaillierte Begründung für die Auswahl der aus dem PRO-CTCAE System verwendeten 11 symptomatischen UEs vorhanden. Der pU beschreibt lediglich, dass UE, welche als relevant für die Studie, die Krebsart und die

Krebsbehandlung eingeschätzt wurden, ausgewählt wurden. Folgende UEs sind im Studienprotokoll präspezifiziert:

- Hautausschlag
- Hand-Fuß-Syndrom (ein Hautausschlag der Hände oder Füße, der brennen, abschälen der Haut, Rötung oder Schmerzen machen kann)
- Juckreiz
- geschwollene Arme oder Beine
- Bauchschmerzen
- Taubheit oder Kribbeln in Händen oder Füßen
- Schwindel
- Wunde oder offene Stellen in Mund oder Hals
- Mundtrockenheit
- Schüttelfrost
- Schmerzen, Schwellung oder Rötung der Haut an einer Einstichstelle von einer Infusion oder Spritze

Die dazu jeweils vorhandenen deskriptiven Auswertungen im Studienbericht sind nicht geeignet, den Zusatznutzen für Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beurteilen. Um die Ergebnisse dieses Endpunkts zu bewerten, werden Auswertungen benötigt, die die unterschiedlichen Beobachtungsdauern adäquat berücksichtigen.

Ergänzend vorgelegte Analysen zum Gesundheitszustand (PGIC)

Der pU hat im Dossier ergänzend für den PGIC folgende Responderanalysen zum Analysezeitpunkt Zyklus 6 Tag 1 (für die Globale Kohorte und Metaanalyse) bzw. zum Analysezeitpunkt Zyklus 7 Tag 1 (für die Chinesische Kohorte) vorgelegt:

- Anteil an Patienten mit Verbesserung: Antwortmöglichkeit 1 oder 2 (sehr viel besser und viel besser)
- Anteil an Patienten ohne Veränderung: Antwortmöglichkeit 3 oder 4 oder 5 (wenig besser, keine Veränderung, wenig schlechter)
- Anteil an Patienten mit Verschlechterung: Antwortmöglichkeit 6 oder 7 (viel schlechter, sehr viel schlechter)

Die vom pU im SAP präspezifizierten Responsekriterien zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung sind inhaltlich sinnvoll. Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung legt der pU eine Effektschätzung vor. Für die

Auswertung zur Verschlechterung stellt er jedoch nur den Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung je Studienarm zum von ihm gewählten Analysezeitpunkt dar. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes relevant, da das Therapieziel vornehmlich eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung ist. Eine isolierte Betrachtung der Verbesserung ist daher nicht sachgerecht.

Zudem wird die vom pU durchgeführte Betrachtung eines einzelnen Erhebungszeitpunkts als nicht als sinnvoll erachtet. Für die Nutzenbewertung ist vielmehr wünschenswert, dass alle erhobenen Daten in die Auswertung eingehen. Für den PGIC wäre z. B. eine Responderanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung denkbar.

Zusammenfassend sind die im Dossier vorgelegten Analysen zum PGIC nicht verwertbar und werden daher in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a

Studie	Studienbene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UE ^s ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUE ^s ^c	Immunvermittelte schwere UE ^s ^{b, c}	PRO-CTCAE	Weitere spezifische UE ^s ^d
CASPIAN – Global	N	N	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	– ^g	H ^{e, f}	H ^h	H ^h	H ^h	H ^h	H ^h	– ^g	H ^h
CASPIAN – China	N	N	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	– ^g	H ^{e, f}	H ^h	H ^h	H ^h	H ^h	H ^h	– ⁱ	H ^h

a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid
b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse.
d. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
f. stark abnehmende und stark differenzielle Rückläufe; Diskrepanzen zwischen Modul 4 A und Modul 4 A – Anhang 4-G
g. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
h. deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen; potenziell informative Zensierungen
i. Endpunkt nicht erhoben
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PRO: Patient Reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Aufgrund des zunehmend hohen und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Anteils fehlender Werte sowie des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) als hoch eingestuft. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch, berücksichtigt bei der Bewertung aber nur das offene Studiendesign. Für diese Endpunkte

liegen außerdem diskrepante Angaben zu den Rückläufen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1.5) und Modul 4 A Anhang 4G vor. Des Weiteren wurden (wie entsprechend im SAP geplant) Werte zum 1. Zyklus (Werte vor der ersten Dosis der Studienmedikation) als Werte zur Baseline verwendet, falls keine Werte zu Studienanfang vorlagen.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Hypertonie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) wird jeweils als hoch eingestuft. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen werden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 90 Tage oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie, je nachdem, was zuerst eintrat) erhoben. Da die Studienmedikation im Interventionsarm (d. h. primär die Durvalumab-Erhaltungstherapie) bis Eintreten einer Krankheitsprogression gegeben werden konnte, während im Vergleichsarm nur für maximal 6 Zyklen à 21 Tage mit der Studienmedikation therapiert werden konnte, resultiert bei allen genannten Endpunkten eine patientenindividuell deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer bei potenziell informativer Zensierung.

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Endpunkte zu SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein niedriges Verzerrungspotenzial ableitet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Aussagesicherheit

Die beiden eingeschlossenen Kohorten (Global und China) werden aufgrund des vergleichbaren zeitlichen Beginns und der überlappenden Patientenkollektive als 1 Studie angesehen. Auf Basis 1 Studie kann maximal ein Hinweis, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Allerdings ergeben sich in der Studie CASPIAN Unsicherheiten. So ist unklar, ob die Patientinnen und Patienten die im Vergleichsarm 6 Zyklen Chemotherapie erhielten, adäquat behandelt wurden (siehe Abschnitt 2.3.2). Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus den Einschränkungen bei der konsolidierenden und palliativen Bestrahlung des Thorax und der PCI (siehe Abschnitt 2.3.2). Diese Unsicherheiten führen insgesamt zu einer reduzierten Aussagesicherheit. Daher können auf Basis der in der Studie CASPIAN gezeigten Effekte für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Durvalumab + Chemotherapie mit Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenem Stadium zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU

werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Im Falle von 0 Ereignissen in 1 Behandlungsarm, hat der pU keinen geeigneten Signifikanztest wie beispielsweise den Log-Rank-Test gerechnet.

Kaplan-Meier-Kurven zu Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A. Ergebnisse zu häufigen UEs und immunvermittelten UEs sind in Anhang C und Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben					
CASPIAN – Global	268	12,9 [11,3; 14,7] 210 (78,4)	269	10,5 [9,3; 11,2] 231 (85,9)	0,75 [0,63; 0,91]; 0,003 ^b
CASPIAN – China	61	14,4 [12,3; n. b.] 35 (57,4)	62	10,9 [8,9; 14,0] 43 (69,4)	0,65 [0,41; 1,03]; 0,066 ^b
Gesamt ^{c, d}	328	13,4 [11,9; 14,7] 245 (74,7)	330	10,6 [9,5; 11,2] 273 (82,7)	0,74 [0,63; 0,88]; < 0,001 ^b
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
CASPIAN – Global	265	0,3 [0,2; 0,3] 260 (98,1)	266	0,3 [0,2; 0,3] 258 (97,0)	–
CASPIAN – China	61	0,1 [0,1; 0,1] 61 (100,0)	62	0,1 [0,1; 0,1] 61 (98,4)	–
Gesamt ^{c, d}	325	0,3 [0,2; 0,3] 320 (98,5)	327	0,2 [0,2; 0,3] 318 (97,2)	–
SUEs					
CASPIAN – Global	265	n. e. [21,6; n. b.] 85 (32,1)	266	n. e. 97 (36,5)	0,72 [0,53; 0,97] 0,030 ^e
CASPIAN – China	61	n. e. [3,9; n. b.] 26 (42,6)	62	n. e. 22 (35,5)	1,11 [0,63; 1,99]; 0,714 ^e
Gesamt ^{c, d}	325	n. e. [21,6; n. b.] 110 (33,8)	327	n. e. 119 (36,4)	0,78 [0,60; 1,02]; 0,067 ^f
schwere UEs ^g					
CASPIAN – Global	265	0,7 [0,5; 1,0] 171 (64,5)	266	0,7 [0,5; 0,8] 173 (65,0)	0,98 [0,80; 1,21]; 0,873 ^e
CASPIAN – China	61	0,1 [0,1; 0,2] 49 (80,3)	62	0,1 [0,1; 0,2] 49 (79,0)	0,99 [0,66; 1,47]; 0,954 ^e
Gesamt ^{c, d}	325	0,5 [0,3; 0,7] 219 (67,4)	327	0,5 [0,3; 0,7] 222 (67,9)	0,98 [0,81; 1,18]; 0,801 ^f

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Abbruch wegen UEs ^h					
CASPIAN – Global	265	n. e. 27 (10,2)	266	n. e. 25 (9,4)	0,90 [0,51; 1,59]; 0,718 ^e
CASPIAN – China	61	n. e. 10 (16,4)	62	n. e. 7 (11,3)	1,27 [0,47; 3,54]; 0,639 ^e
Gesamt ^{c, d}	325	n. e. 37 (11,4)	327	n. e. 32 (9,8)	0,98 [0,60; 1,60]; 0,938 ^f
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)					
CASPIAN – Global	265	21,6 [11,2; n. b.] 95 (35,8)	266	n. e. 60 (22,6)	–
CASPIAN – China	61	6,2 [4,9; n. b.] 28 (45,9)	62	n. e. 11 (17,7)	–
Gesamt ^{c, d}	325	14,5 [10,4; n. b.] 123 (37,8)	327	n. e. 71 (21,7)	–
immunvermittelte SUEs					
CASPIAN – Global	265	n. e. 9 (3,4)	266	n. e. 8 (3,0)	0,70 [0,24; 1,99]; 0,504 ^e
CASPIAN – China	61	n. e. 3 (4,9)	62	n. e. 0 (0)	k. A. ⁱ
Gesamt ^{c, d}					Heterogenität: p = 0,0497
immunvermittelte schwere UEs ^g					
CASPIAN – Global	265	n. e. 12 (4,5)	266	n. e. 6 (2,3)	1,54 [0,57; 4,56]; 0,340 ^e
CASPIAN – China	61	n. e. 2 (3,3)	62	n. e. 0 (0)	k. A. ⁱ
Gesamt ^{c, d}	325	n. e. 14 (4,3)	327	n. e. 6 (1,8)	1,87 [0,72; 5,41]; 0,120 ^f
PRO-CTCAE					
CASPIAN – Global		keine verwertbaren Daten vorhanden ^j			
CASPIAN – China		Endpunkt nicht erhoben			

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Hypertonie (PT, schwere UEs ^g)					
CASPIAN – Global	265	n. e. 8 (3,0)	266	n. e. 1 (0,4)	7,77 [1,42; 144,07]; 0,014 ^e
CASPIAN – China	61	n. e. 3 (4,9)	62	n. e. 1 (1,6)	3,13 [0,40; 63,22] 0,287 ^e
Gesamt ^{c, d}	325	n. e. 11 (3,4)	327	n. e. 2 (0,6)	5,46 [1,47; 35,28]; 0,009 ^f
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^g)					
CASPIAN – Global	265	n. e. 95 (35,8)	266	n. e. [2,5; n. b.] 125 (47,0)	0,71 [0,54; 0,92]; 0,010 ^e
CASPIAN – China	61	n. e. [1,4; n. b.] 29 (47,5)	62	2,3 [0,7; n. b.] 34 (54,8)	0,78 [0,47; 1,28]; 0,332 ^e
Gesamt ^{c, d}	325	n. e. 124 (38,2)	327	4,0 [2,3; n. b.] 159 (48,6)	0,72 [0,57; 0,91]; 0,006 ^f
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. HR [95 %-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; Stratifizierung nach geplanter Chemotherapie in Zyklus 1 (Cisplatin vs. Carboplatin); Ergebnis für die Metaanalyse zusätzlich stratifiziert nach Kohorte (Global vs. China) c. berechnet aus Metaanalyse d. Insgesamt 2 Patientinnen und Patienten wurden sowohl in die Kohorte in China als auch in die globale Kohorte eingeschlossen. Diese Patientinnen und Patienten wurden für die Metanalyse der Kohorte in China zugeordnet. e. HR [95 %-KI] aus Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf Likelihood-Ratio-Test; Ergebnis für die Metaanalyse stratifiziert nach Kohorte (Global vs. China) f. HR [95 %-KI] aus Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf Log-Rank-Test; Stratifizierung nach Kohorte (Global vs. China) g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 h. Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente i. p-Wert basierend auf Likelihood-Ratio-Test nicht berechenbar j. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

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

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf bis 12 Monate MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf bis 12 Monate MW ^c (SE)	MD [95 %-KI] ^d ; p-Wert
Schlaflosigkeit							
CASPIAN – Global ^f	233	29,81 (31,68)	–13,51 (1,86)	233	33,88 (35,58)	–12,16 (2,13)	–1,35 [–5,10; 2,40]; 0,480
CASPIAN – China	58	17,24 (20,94)	n. b.	56	17,24 (19,98)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	290	27,50 (30,31)	–10,96 (1,50)	288	30,68 (33,83)	–9,79 (1,71)	–1,17 [–4,39; 2,05]; 0,476
Appetitverlust							
CASPIAN – Global ^f	233	24,12 (30,21)	–12,75 (1,66)	233	25,58 (32,49)	–7,42 (1,92)	–5,33 [–8,66; –2,00]; 0,002
CASPIAN – China	58	14,94 (24,32)	n. b.	56	20,11 (23,31)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	290	22,44 (29,38)	–9,90 (1,36)	288	24,50 (31,03)	–5,74 (1,57)	–4,16 [–7,06; –1,27]; 0,005 Hedges' g ⁱ : –0,24 [–0,40; –0,07]
Obstipation							
CASPIAN – Global ^f	233	12,20 (23,04)	–2,24 (1,57)	233	18,10 (29,48)	–3,87 (1,87)	1,63 [–1,84; 5,10]; 0,356
CASPIAN – China	58	10,92 (20,12)	–3,14 (1,99)	56	13,22 (18,67)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	290	11,99 (22,52)	–2,23 (1,28)	288	17,00 (27,67)	–4,06 (1,54)	1,83 [–1,19; 4,84]; 0,235
Diarrhö							
CASPIAN – Global ^f	233	4,88 (14,87)	–2,82 (0,74)	233	5,58 (15,99)	–1,22 (0,90)	–1,60 [–3,13; –0,07] 0,041
CASPIAN – China	58	1,15 (6,14)	n. b.	56	2,30 (8,52)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	290	4,18 (13,73)	–2,86 (0,57)	288	4,97 (14,92)	–1,49 (0,72)	–1,37 [–2,69; –0,05]; 0,043 Hedges' g ⁱ : –0,17 [–0,33; –0,01]

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a
Endpunkt							
Studie	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW ^c (SE)	MD [95 %-KI] ^d ; p-Wert
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) ^d							
Alopezie							
CASPIAN – Global ^f	232	1,90 (10,28)	15,83 (1,49)	232	2,99 (12,08)	21,68 (1,90)	–5,85 [–10,03; –1,68] 0,006
CASPIAN – China	58	6,32 (13,18)	n. b.	56	6,32 (13,18)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	289	2,76 (11,03)	17,03 (1,25)	287	3,64 (12,36)	22,90 (1,60)	–5,88 [–9,48; –2,28]; 0,001 Hedges’ g ⁱ : –0,27 [–0,43; –0,10]
Bluthusten							
CASPIAN – Global ^f	232	6,26 (16,44)	–4,69 (0,52)	232	5,31 (14,28)	–4,68 (0,67)	–0,02 [–1,25; 1,22] 0,981
CASPIAN – China	58	9,20 (17,43)	–7,69 (1,05)	56	8,62 (15,99)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	289	6,84 (16,67)	–4,99 (0,43)	287	5,96 (14,68)	–4,64 (0,58)	–0,35 [–1,47; 0,78]; 0,544
Dysphagie							
CASPIAN – Global ^f	232	9,52 (20,69)	–4,72 (0,99)	232	9,39 (22,13)	–3,82 (1,21)	–0,90 [–3,16; 1,35]; 0,431
CASPIAN – China	58	9,20 (17,43)	n. b.	56	7,47 (18,78)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	289	9,49 (20,12)	–4,25 (0,82)	287	9,05 (21,54)	–3,53 (1,01)	–0,73 [–2,70; 1,25]; 0,469
Dyspnoe							
CASPIAN – Global ^f	232	30,70 (23,49)	–8,66 (1,44)	232	31,75 (23,91)	–7,55 (1,62)	–1,12 [–3,97; 1,73]; 0,441
CASPIAN – China	58	27,78 (21,15)	–5,22 (1,56)	56	23,56 (20,51)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	289	30,21 (23,07)	–7,63 (1,18)	287	30,13 (23,51)	–6,98 (1,32)	–0,65 [–3,13; 1,82]; 0,604

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf bis 12 Monate MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf bis 12 Monate MW ^c (SE)	MD [95 %-KI] ^d ; p-Wert
Husten							
CASPIAN – Global ^f	232	41,50 (25,90)	–17,20 (1,68)	232	40,54 (26,44)	–16,95 (2,01)	–0,25 [–3,98; 3,48]; 0,895
CASPIAN – China	58	39,08 (24,29)	–20,15 (2,67)	56	36,21 (26,70)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	289	40,95 (25,58)	–18,08 (1,41)	287	39,74 (26,54)	–17,18 (1,71)	–0,90 [–4,24; 2,44]; 0,596
Mundschmerzen							
CASPIAN – Global ^f	232	4,76 (14,78)	–0,84 (0,95)	232	–0,37 (1,15)	4,22 (13,34)	–0,47 [–2,53; 1,59]; 0,655
CASPIAN – China	58	4,02 (10,95)	n. b.	56	3,45 (10,24)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	289	4,64 (14,12)	–0,25 (0,76)	287	4,08 (12,81)	0,04 (0,94)	–0,29 [–2,08; 1,49]; 0,749
periphere Neuropathie							
CASPIAN – Global ^f	232	9,12 (21,41)	4,09 (1,65)	232	8,57 (19,42)	7,50 (2,03)	–3,41 [–7,38; 0,56]; 0,092
CASPIAN – China	58	7,47 (18,78)	–0,14 (1,70)	56	4,02 (12,61)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	289	8,83 (20,94)	2,41 (1,34)	287	7,73 (18,41)	5,11 (1,65)	–2,71 [–6,09; 0,68]; 0,117
Schmerzen (Arm / Schulter)							
CASPIAN – Global ^f	232	16,87 (24,82)	–4,00 (1,45)	232	13,20 (24,76)	–4,69 (1,75)	0,69 [–2,62; 3,99]; 0,683
CASPIAN – China	58	18,97 (26,57)	n. b.	56	7,47 (14,02)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	289	17,22 (25,16)	–3,61 (1,20)	287	12,03 (23,19)	–4,43 (1,47)	0,82 [–2,09; 3,73]; 0,580
Schmerzen (Brust)							
CASPIAN – Global ^f	232	22,72 (25,53)	–8,58 (1,58)	232	21,09 (25,15)	–8,38 (1,82)	–0,20 [–3,50; 3,10]; 0,906
CASPIAN – China	58	24,71 (30,31)	–6,74 (2,23)	56	20,11 (23,31)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	289	23,18 (26,48)	–8,70 (1,28)	287	20,86 (24,81)	–8,66 (1,48)	–0,04 [–2,91; 2,83]; 0,980

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf bis 12 Monate MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf bis 12 Monate MW ^c (SE)	MD [95 %-KI] ^d ; p-Wert
Schmerzen (andere)							
CASPIAN – Global ^f	232	21,36 (27,53)	–5,52 (1,70)	232	22,99 (30,06)	–4,79 (2,01)	–0,73 [–4,48; 3,03]; 0,703
CASPIAN – China	58	17,24 (22,72)	–4,34 (1,99)	56	19,54 (25,77)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	289	20,64 (26,71)	–5,57 (1,37)	287	22,30 (29,32)	–5,18 (1,63)	–0,39 [–3,59; 2,81]; 0,811
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
CASPIAN – Global ^f	228	63,7 (19,91)	7,76 (1,28)	228	61,0 (20,43)	6,83 (1,44)	0,93 [–1,63; 3,49]; 0,477
CASPIAN – China	58	72,1 (17,93)	2,00 (1,58)	56	68,9 (22,04)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	285	65,2 (19,80)	7,02 (1,06)	283	62,5 (20,97)	6,48 (1,17)	0,54 [–1,68; 2,76]; 0,631
Gesundheitsbezogene Lebensqualitätⁱ							
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)							
globaler Gesundheitsstatus							
CASPIAN – Global ^f	233	56,06 (22,21)	11,23 (1,45)	233	54,08 (22,41)	9,30 (1,63)	1,93 [–0,92; 4,78] 0,184
CASPIAN – China	58	60,78 (20,35)	6,15 (1,62)	56	61,21 (23,55)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	290	56,88 (21,90)	10,42 (1,19)	288	55,52 (22,77)	9,17 (1,33)	1,24 [–1,25; 3,73]; 0,327
körperliche Funktion							
CASPIAN – Global ^f	233	72,22 (21,25)	7,01 (1,49)	233	70,67 (22,42)	5,95 (1,65)	1,07 [–1,83; 3,97] 0,470
CASPIAN – China	58	81,95 (16,89)	–0,65 (1,49)	56	82,18 (16,68)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	290	74,02 (20,82)	5,70 (1,21)	288	72,87 (21,93)	5,40 (1,33)	0,30 [–2,21; 2,81]; 0,815

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf bis 12 Monate MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf bis 12 Monate MW ^c (SE)	MD [95 %-KI] ^d ; p-Wert
Rollenfunktion							
CASPIAN – Global ^f	233	69,99 (29,99)	7,44 (1,88)	233	69,80 (31,13)	3,73 (2,09)	3,71 [0,10; 7,32]; 0,044
CASPIAN – China	58	79,02 (25,47)	–0,74 (2,31)	56	81,03 (25,26)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	290	71,73 (29,41)	6,88 (1,56)	288	71,96 (30,43)	4,52 (1,72)	2,36 [–0,84; 5,56]; 0,148
emotionale Funktion							
CASPIAN – Global ^f	233	73,71 (21,39)	10,04 (1,40)	233	71,73 (24,96)	8,79 (1,60)	1,25 [–1,66; 4,16]; 0,399
CASPIAN – China	58	84,63 (16,94)	1,31 (1,58)	56	85,34 (15,48)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	290	75,83 (21,06)	8,23 (1,18)	288	74,28 (24,04)	7,98 (1,33)	0,24 [–2,32; 2,81]; 0,852
kognitive Funktion							
CASPIAN – Global ^f	233	87,06 (19,48)	2,34 (1,21)	233	86,94 (19,43)	–0,77 (1,39)	3,11 [0,61; 5,61]; 0,015
CASPIAN – China	58	90,23 (13,62)	–5,47 (1,65)	56	91,09 (13,69)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	290	87,68 (18,56)	0,75 (1,03)	288	87,80 (18,51)	–1,02 (1,16)	1,77 [–0,44; 3,99]; 0,117
soziale Funktion							
CASPIAN – Global ^f	233	76,90 (27,44)	7,12 (1,70)	233	76,26 (27,49)	5,34 (1,90)	1,78 [–1,60; 5,16]; 0,302
CASPIAN – China	58	73,85 (24,80)	0,37 (2,67)	56	77,30 (24,92)	n. b.	n. b.
Gesamt ^{g, h}	290	76,35 (26,99)	4,29 (1,42)	288	76,55 (26,98)	3,21 (1,58)	1,08 [–1,92; 4,08]; 0,478

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Durvalumab + Chemotherapie ^a			Chemotherapie ^a			Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a
Endpunkt							
Studie	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bis 12 Monate MW ^c (SE)	MD [95 %-KI] ^d ; p-Wert
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid							
b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
c. Kleinste-Quadrat-Schätzungen aus einem MMRM; In die Analysen gingen Daten bis zu Zyklus 15 / Monat 13 ein (siehe Abschnitt 2.4.1).							
d. MMRM-Analyse der mittleren Differenz über die ersten 15 Zyklen, adjustiert nach Visite, Behandlung*Visite, Wert zu Studienbeginn und Wert zu Studienbeginn*Visite, Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Rauchen (Raucher vs. Nichtraucher); keine Angaben für die Kohorte in China							
e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.							
f. Patientinnen und Patienten aus 1 Studienzentrum in der Ukraine wurden aufgrund fehlerhafter Datenerhebung nicht berücksichtigt. Dabei handelt es sich um 16 (Angabe im Studienbericht) oder 17 (Angabe im SAP) randomisierte Patientinnen und Patienten.							
g. für die Metaanalyse zusätzlich adjustiert für Kohorte (Global vs. China)							
h. Insgesamt 2 Patientinnen und Patienten wurden sowohl in die Kohorte in China als auch in die globale Kohorte eingeschlossen. Diese Patientinnen und Patienten wurden für die Metanalyse der Kohorte in China zugeordnet.							
i. eigene Berechnungen							
j. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.							
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire–Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire–Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.3.2 und Abschnitt 2.4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache herangezogen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt

zum Vorteil von Durvalumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13)

Operationalisierung

Endpunkte der Symptomatik wurde in der Studie CASPIAN über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 erfasst. Als Operationalisierung wird für die vorliegende Bewertung die mittlere Veränderung im Vergleich zum Behandlungsbeginn bis zur Progression oder bis zu Monat 12 (je nachdem, was früher eintrat) mittels MMRM-Analysen herangezogen.

Ergibt sich eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz (MD), wird zur Beurteilung der klinischen Relevanz eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen. Der pU legt hierzu Berechnungen vor, die er mit Hedges' g bezeichnet. In den Ergebnissen zeigen sich Diskrepanzen bezüglich der statistischen Signifikanz zwischen der MD und der SMD. Da nicht beschrieben ist, wie die Berechnung durchgeführt wurde, werden die Ergebnisse durch eigene Berechnungen überprüft. Dazu wird eine SMD analog zu Hedges' g unter Verwendung der aus der MMRM-Auswertung geschätzten MD, dem zugehörigen Standardfehler sowie der jeweiligen Stichprobengrößen bestimmt.

Ergebnisse

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö für die mittlere Veränderung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab + Chemotherapie. Für die Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab + Chemotherapie. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei für diese 4 Endpunkte jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich für Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Alopezie jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhö und Alopezie jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese 4 Symptomskalen damit nicht belegt.

Für keine der anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für die weiteren Symptomskalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese damit jeweils nicht belegt.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU, der jedoch abweichend dazu für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 die Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte heranzieht, aber daraus ebenfalls für keine der Symptomskalen einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) wird die mittlere Veränderung im Vergleich zum Behandlungsbeginn bis zur Progression oder bis zu Monat 12 (je nachdem, was früher eintrat) mittels MMRM herangezogen.

Ergebnisse

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, der abweichend für die EQ-5D VAS die Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte heranzieht, aber ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Patient's Global Impression of Change

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand des PGIC, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dass dieser die Auswertungen zum Endpunkt PGIC nur ergänzend darstellt und sie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Skala zum globalen Gesundheitsstatus)

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst. Es wird die mittlere Veränderung im Vergleich zum Behandlungsbeginn bis zur Progression oder bis zu Monat 12 (je nachdem, was früher eintrat) mittels MMRM betrachtet.

Ergebnisse

Es zeigt sich für die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Skalen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis von Responderanalysen unter Verwendung eines Responsekriteriums von 10 Punkten einen Zusatznutzen für den die Funktionsskala emotionale Funktion ableitet.

Nebenwirkungen

Die wesentliche kürzere Beobachtungsdauer im Vergleichsarm führt dazu, dass auf Basis der Ereigniszeitanalysen ein Vergleich der beiden Behandlungsarme für die Endpunkte zu UEs nur über einen Zeitraum der ersten etwa 8 Monate möglich ist, weil danach alle Zeiten der sich noch unter Risiko befindlichen Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms zensiert werden. Ereignisse im Interventionsarm nach diesem Zeitpunkt gehen damit nicht in die Schätzung des Hazard Ratios (HR) ein. Dies ist insbesondere für die immunvermittelten UEs von Bedeutung, da diese, verglichen mit Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen, zum großen Teil später auftreten. Es wird deswegen in der vorliegenden Nutzenbewertung endpunktspezifisch überprüft, ob die Ereigniszeitanalysen für die Beurteilung herangezogen werden können.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Es zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Metaanalyse keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie für den Endpunkt SUEs ableitet.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs und schwere UEs

Operationalisierung

Für Aussagen zu immunvermittelten UEs werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die in der Studie CASPIAN präspezifizierten UEs von speziellem Interesse (AESI) herangezogen. Es werden sowohl schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) als auch SUEs betrachtet. Diese werden als hinreichende Annäherung für die Erfassung immunvermittelter UEs angesehen. Immunvermittelte UEs (alle CTCAE-Grade) werden nur ergänzend dargestellt, da hier zu einem relevanten Anteil nicht patientenrelevante Ereignisse wie Laborwerte (z. B. Hypothyreose und Hyperthyreose, siehe Anhang D) eingehen.

Der pU stellt in M4 ebenfalls die AESI dar, dies jedoch nicht explizit als Operationalisierung für die immunvermittelten UEs.

Die Grundmenge der AESI dienen in der Studie CASPIAN als Ausgangsmenge für die Identifikation der immunvermittelten UEs. Für die Erfassung der AESI wurden in der Studie CASPIAN im Studienprotokoll Kategorien beschrieben. Diese Kategorien sind gemäß Studienprotokoll Nebenwirkungen, für die (mit der Ausnahme von infusionsbedingten Reaktionen) eine immunvermittelte Reaktion als Ursache erwartet wird:

- Diarrhö / Kolitis / Gastrointestinale Perforation
- Pneumonitis
- Hepatitis
- Endokrinopathien (z. B. Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz)
- Hyper- und Hypothyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1
- Ausschlag / Dermatitis
- Nephritis / Kreatinin-Anstieg
- Pankreatitis
- Myokarditis
- Myositis / Polymyositis
- seltene bzw. weniger häufige immunvermittelte UEs unter Einschluss von neuromuskulärer Toxizität (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis)
- andere entzündliche Ereignisse, die selten sind, aber eine potenziell immunvermittelte Ätiologie haben z. B. Perikarditis, Sarkoidose, Uveitis und andere Ereignisse unter Beteiligung der Augen, der Haut, des Bluts; rheumatologische Erkrankungen, Vaskulitis, nicht infektiöse Meningitis und Enzephalitis (immunvermittelte UEs können alle Organsysteme betreffen)
- infusionsbedingte Reaktion und Hypersensitivität/anaphylaktische Reaktionen (mit anderer pharmakologischer Ätiologie)

Ergebnisse

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich eine statistisch signifikante Heterogenität ($p = 0,0497$) zwischen der globalen Kohorte und der Kohorte in China. In der globalen Kohorte zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt in der globalen Kohorte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Für die Kohorte in China liegen für immunvermittelte SUEs keine Effektschätzungen, keine Kaplan-Meier-Kurven und kein p-Wert vor, eine Bewertung der Ergebnisse ist somit nicht möglich. Die Verwendung eines anderen statistischen Tests (z. B. nicht stratifizierter Log-Rank-Test), würde eine Prüfung auf statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen in der Kohorte in China ermöglichen. Da in der globalen Kohorte kein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt, bleibt dies jedoch ohne Konsequenz.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser ebenfalls keinen höheren oder geringeren Schaden ableitet. Allerdings nimmt er diese Bewertung trotz statistisch signifikanter Heterogenität auf Basis der Metaanalyse vor.

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Für Frauen liegt für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) keine Effektschätzung und kein p-Wert vor, eine Bewertung der Ergebnisse ist somit nicht möglich (siehe Abschnitt 2.4.4 und 2.5.2).

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser auf Basis der Gesamtpopulation der Metaanalyse keinen höheren oder geringeren Schaden für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ableitet.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen für die globale Kohorte keine verwertbaren Auswertungen vor. In der Kohorte in China wurde der Endpunkt nicht erhoben (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt in Modul 4 A nicht darstellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht.

Hypertonie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Hypertonie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Zusätzlich zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keinen höheren oder geringeren Schaden auf Basis einzelner spezifischer UEs ableitet, sondern zusammenfassend für die von ihm betrachteten spezifischen UEs keinen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich mit Chemotherapie ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein)

Für die MMRM-Analysen der Endpunkte zu Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) legt der pU keine Subgruppenanalysen vor; diese Subgruppenanalysen sind jedoch für die Nutzenbewertung notwendig.

Subgruppenanalysen werden vom pU im Dossier generell auf Basis der Metaanalyse dargestellt. Nur falls sich in der Gesamtpopulation der Metaanalyse eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Kohorten zeigt, werden Interaktionstests getrennt für die Kohorten dargestellt. Bei homogener Datenlage in der Metaanalyse, werden die Subgruppenanalysen nur für die Metaanalyse berechnet.

Subgruppenanalysen für die einzelnen Kohorten liegen für die in der Nutzenbewertung relevanten Subgruppen nicht vor. In Tabelle 17 sind daher nur die Ergebnisse der Subgruppen auf Basis der Metaanalyse dargestellt. Da der Zusatznutzen auf Basis der Metaanalyse abgeleitet wird, bleibt das Fehlen dieser Daten ohne Konsequenz.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ($p\text{-Wert} < 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 17: Subgruppen (SUEs, schwere immunvermittelte UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
CASPIAN – Gesamt						
Nebenwirkungen						
SUEs						
Hirnmetastasen zu Studienbeginn						
ja	37	n. e. [12,4; n. b.] 9 (24,3)	37	3,0 [1,5; n. b.] 19 (51,4)	0,35 [0,14; 0,77]	0,009
nein	288	n. e. [21,6; n. b.] 101 (35,1)	290	n. e. 100 (34,5)	0,87 [0,65; 1,15]	0,320
Gesamt					Interaktion ^d :	0,030
immunvermittelte schwere UEs ^e						
Geschlecht						
männlich	240	n. e. 8 (3,3)	232	n. e. 6 (2,6)	1,15 [0,39; 3,52]	0,797
weiblich	85	n. e. 6 (7,1)	95	n. e. 0 (0)	n. b.	k. A ^f :
Gesamt					Interaktion ^d :	0,018
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^e)						
Hirnmetastasen zu Studienbeginn						
ja	37	n. e. 10 (27,0)	37	0,7 [0,5; 2,1] 28 (75,7)	0,24 [0,11; 0,49];	< 0,001
nein	288	n. e. 114 (39,6)	290	n. e. [3,2; n. b.] 131 (45,2)	0,84 [0,65; 1,07];	0,161
Gesamt					Interaktion ^d :	< 0,001
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. HR [95 %-KI] aus Cox-Regressionsmodell, Ergebnis für die Metaanalyse stratifiziert nach Kohorte (Global vs. China) c. p-Wert basierend auf Likelihood-Ratio-Test d. Test auf Heterogenität erfolgte mit dem Interaktionsterm Behandlung x Endpunkt e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 f. p-Wert basierend auf Likelihood-Ratio-Test nicht berechenbar CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Nebenwirkungen

SUE

In der Metaanalyse zeigt sich für den Endpunkt SUE eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn.

In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn, zeigt sich bei den SUEs ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diese Patientinnen und Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie vor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diese Effektmodifikation aufgrund gleichgerichteter Effekte als nicht relevant ansieht und daraus folgend keinen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen ableitet.

Spezifische UEs

Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der Metaanalyse zeigt sich für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

In der Subgruppe der Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Männer kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden für Männer ist damit nicht belegt.

In der Subgruppe der Frauen legt der pU keine Effektschätzung, keinen p-Wert und keine Kaplan-Meier-Kurven vor. Somit kann diese Effektmodifikation für die Frauen nicht bewertet werden. Es bleibt daher unklar, ob für Frauen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden bei den immunvermittelten schweren UEs vorliegt. Die Berechnung eines p-Wertes mittels weiterer statistischer Tests ist notwendig (z. B. nicht stratifizierter Log-Rank-Test), um Aussagen zu einem potenziell höheren Schaden in der Subgruppe der Frauen treffen zu können. Ohne Kaplan-Meier-Kurven kann darüber hinaus keine Aussage zum zeitlichen Verlauf der Ereignisse getroffen werden. Zu den Auswirkungen der fehlenden Daten für die Gesamtabwägung siehe Abschnitt 2.5.2.

Der pU leitet aufgrund der Nichtberechenbarkeit der Effektschätzung und des p-Wert keinen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie bei den Frauen ab.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)

In der Metaanalyse zeigt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn.

In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn, zeigt sich bei den Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diese Patientinnen und Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie vor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diese Effektmodifikation aufgrund gleichgerichteter Effekte als nicht relevant ansieht und daraus folgend keinen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ableitet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [30].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 13,4 vs. 10,6 HR: 0,74 [0,63; 0,88] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – mittlere Änderung im Studienverlauf bis Monat 12		
Fatigue	–6,78 vs. –5,56 MD: –1,22 [–4,08; 1,64] p = 0,402	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	0,62 vs. 2,40 MD: –1,78 [–3,48; –0,08] p = 0,040 Hedges' g ^d : –0,17 [–0,34; –0,01]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	–10,06 vs. –10,81 MD: 0,75 [–2,10; 3,60] p = 0,606	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	–12,39 vs. 11,81 MD: –0,58 [–3,98; 2,82]; p = 0,737	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	–10,96 vs. –9,79 MD: –1,17 [–4,39; 2,05] p = 0,476	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	–9,90 vs. –5,74 MD: –4,16 [–7,06; –1,27] p = 0,005 Hedges' g ^d : –0,24 [–0,40; –0,07]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	–2,23 vs. –4,06 MD: 1,83 [–1,19; 4,84] p = 0,235	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	–2,86 vs. –1,49 MD: –1,37 [–2,69; –0,05] p = 0,043 Hedges' g ^d : –0,17 [–0,33; –0,01]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) – mittlere Änderung im Studienverlauf bis Monat 12		
Alopezie	17,03 vs. 22,90 MD: -5,88 [-9,48; -2,28] p = 0,001 Hedges' g ^d : -0,27 [-0,43; -0,10]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Bluthusten	-4,99 vs. -4,64 MD: -0,35 [-1,47; 0,78] p = 0,544	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dysphagie	-4,25 vs. -3,53 MD: -0,73 [-2,70; 1,25] p = 0,469	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	-7,63 vs. -6,98 MD: -0,65 [-3,13; 1,82] p = 0,604	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	-18,08 vs. -17,18 MD: -0,90 [-4,24; 2,44] p = 0,596	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundschmerzen	-0,25 vs. 0,04 MD: -0,29 [-2,08; 1,49] p = 0,749	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	2,41 vs. 5,11 MD: -2,71 [-6,09; 0,68] p = 0,117	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm / Schulter)	-3,61 vs. -4,43 MD: 0,82 [-2,09; 3,73] p = 0,580	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Brust)	-8,70 vs. -8,66 MD: -0,04 [-2,91; 2,83] p = 0,980	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)	-5,57 vs. -5,18 MD: -0,39 [-3,59; 2,81] p = 0,811	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS (mittlere Änderung im Studienverlauf bis Monat 12)	7,02 vs. 6,48 MD: 0,54 [-1,68; 2,76] p = 0,631	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
PGIC	keine verwertbaren Daten ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Skala zum globalen Gesundheitsstatus) – mittlere Änderung im Studienverlauf bis Monat 12		
globaler Gesundheitsstatus	10,42 vs. 9,17 MD: 1,24 [-1,25; 3,73] p = 0,327	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	5,70 vs. 5,40 MD: 0,30 [-2,21; 2,81] p = 0,815	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	6,88 vs. 4,52 MD: 2,36 [-0,84; 5,56] p = 0,148	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	8,23 vs. 7,98. MD: 0,24 [-2,32; 2,81] p = 0,852	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	0,75 vs. -1,02 MD: 1,77 [-0,44; 3,99] p = 0,117	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	4,29 vs. 3,21 MD: 1,08 [-1,92; 4,08] p = 0,478	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs Hirnmetastasen zu Studienbeginn ja	Median: n. e. vs. 3,0 HR: 0,35 [0,14; 0,77] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_0 < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
nein	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,87 [0,65; 1,15] p = 0,320	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
schwere UEs	Median: 0,5 vs. 0,5 HR: 0,98 [0,81; 1,18] p = 0,801	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,60; 1,60] p = 0,938	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	heterogene Ergebnisse ^f In der globalen Kohorte lag kein statistisch signifikanter Effekt vor, für die Kohorte in China liegt kein p-Wert vor.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^g
immunvermittelte schwere UEs		
Geschlecht		
männlich	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,15 [0,39; 3,52]. p = 0,797	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
weiblich	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^h
PRO-CTCAE	keine verwertbaren Daten vorhanden ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Hypertonie (schwere UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 5,46 [1,47; 35,28] HR ⁱ : 0,18 [0,03; 0,68] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)		
Hirnmastasen zu Studienbeginn		
ja	Median: n. e. vs. 0,7 HR: 0,24 [0,11; 0,49] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
nein	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,84 [0,65; 1,07] p = 0,161	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. e. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 f. aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe einer gemeinsamen Effektschätzung möglich g. Für die Kohorte in China liegen für immunvermittelte SUEs keine verwertbaren Effektschätzungen und p-Werte vor. Trotzdem kann in der vorliegenden Datensituation „höherer / geringerer Schaden nicht belegt“ abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.3). h. Für Frauen zeigt sich eine Effektmodifikation für immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), jedoch liegt dazu keine Effektschätzung und kein p-Wert vor. In der vorliegenden Datensituation kann deshalb kein Ausmaß abgeleitet werden (siehe Abschnitte 2.4.3 und 2.4.4). i. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PRO: Patient Reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire–Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire–Lung Cancer 13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab + Chemotherapie^a im Vergleich zu Chemotherapie^a

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtüberleben; Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ▫ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Hypertonie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für das Merkmal Geschlecht zeigt sich eine Effektmodifikation für immunvermittelte schwere UEs, jedoch liegt für Frauen dazu keine Effektschätzung und kein p-Wert vor. Es ist deswegen unklar, ob für Frauen für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + Chemotherapie vorliegt.	
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT::bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Es zeigen sich in der Gesamtschau sowohl positive als auch negative Effekte von Durvalumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich zusätzlich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt SUEs in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen).

Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt Hypertonie in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, der den positiven Effekt beim Gesamtüberleben jedoch nicht infrage stellt.

Für Frauen zeigt sich zudem ein deutlicher numerischer Nachteil beim Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen). Jedoch liegen für die Frauen keine verwertbare Effektschätzung und kein p-Wert vor, die eine Einschätzung der statistischen Signifikanz erlauben. Dadurch kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass ein höherer Schaden von Durvalumab vorliegt, der Auswirkungen auf die

Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Frauen hat. Dies führt dazu, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für Frauen insgesamt als nicht quantifizierbar angesehen wird.

Zusammenfassend gibt es für Männer mit kleinzelligem Lungenkarzinom in fortgeschrittenem Stadium einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Frauen mit kleinzelligem Lungenkarzinom in fortgeschrittenem Stadium ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, maximal beträchtlichen Zusatznutzen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Durvalumab + Chemotherapie^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) ^c	Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid	▪ Männer: ▫ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Frauen: ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; Ausmaß nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c. In die Studie CASPIAN wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit asymptomatischen oder zuvor behandelten Hirnmetastasen eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. mit symptomatischen Hirnmetastasen übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die gesamte Studienpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Der pU leitet den Zusatznutzen ebenfalls auf Basis der Metaanalyse ab, berücksichtigt jedoch nicht die Limitationen der Studie CASPIAN und die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für den Endpunkt immunermittelte schwere UEs.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Durvalumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin angezeigt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des SCLC im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) [14].

Gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC] und Union International Contre le Cancer [UICC]).

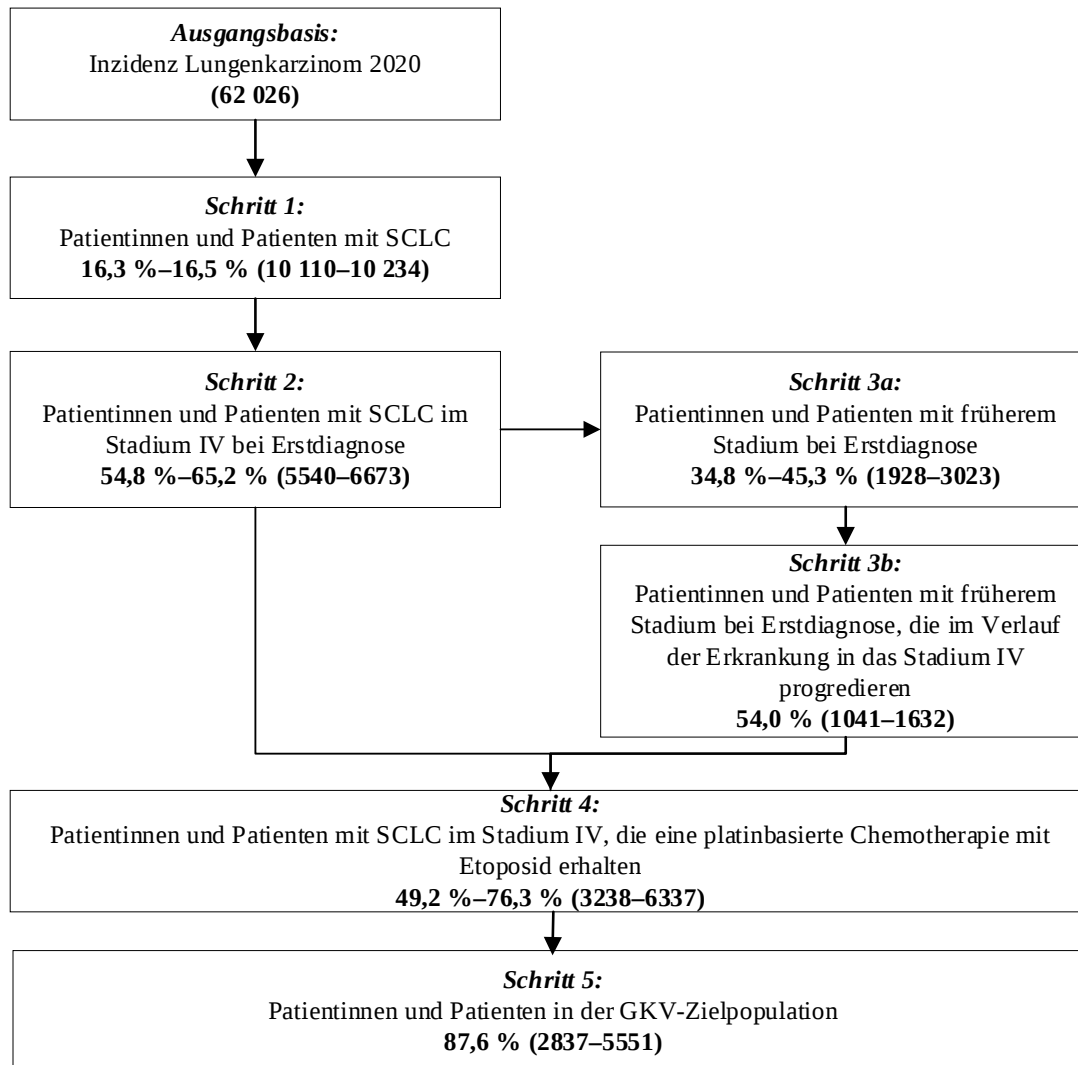
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in Therapieoptionen, die sich patientenindividuell mit den etablierten Platinkomponenten kombinieren lassen, eine Reduktion und Verzögerung bestimmter chemotherapiespezifischer Nebenwirkungen ermöglichen und unter Erhaltung der aktuellen Lebensqualität das Gesamtüberleben verlängern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Über mehrere Rechenschritte grenzt der pU die Patientinnen und Patienten auf die Zielpopulation gemäß Fachinformation ein. Er erläutert zudem, dass er bei den Anteilen zu Tumorhistologie und Tumorstadium (Schritte 1, 2 und 3a und 3b) aus Quellen, die Patientinnen und Patienten mit fehlenden Angaben zu diesen Merkmalen enthielten, jeweils Mittelwerte bildet. Diese Mittelwerte ergeben sich aus den berechneten Anteilen bei Einschluss bzw. Ausschluss der Patientengruppe mit fehlenden Merkmalen aus der Grundgesamtheit.

Im Folgenden wird das Vorgehen des pU in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt.



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangswert seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2020: Er ermittelt 62 026 neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten. Grundlage bilden die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6: G1-L2-W2) des Statistischen Bundesamtes [38] sowie die vom pU extrapolierten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Lungenkrebses auf Basis der Daten des RKI aus den Jahren 2009 bis 2016 [39]. Der pU führt aus, dass die Inzidenzangaben auch Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren enthalten. Die angegebenen Zahlen zur Inzidenz spiegeln jedoch laut pU die erwachsene Population adäquat wieder, da Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom ein hohes durchschnittliches Erkrankungsalter aufweisen.

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit SCLC

Für die Untergrenze ermittelt der pU einen SCLC-Anteil von 16,3 % auf Basis von Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) der Jahre 2000 bis 2016 [23].

Für die Obergrenze verweist er zusätzlich auf Daten des RKI für das Jahr 2013 [24] und berechnet auf deren Grundlage einen durchschnittlichen Anteil von 16,5 %.

Laut pU ergibt sich demnach eine Anzahl von 10 110 bis 10 234 Patientinnen und Patienten mit SCLC.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium IV bei Erstdiagnose

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit SCLC im Krankheitsstadium IV bei Erstdiagnose zieht der pU für die Untergrenze eine Auswertung der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [40] heran, die auf Daten aus 12 landesweiten Krebsregistern von 2002 bis 2010 beruht. Er entnimmt dieser einen Mittelwert von 54,8 %.

Für die Obergrenze verwendet er eine Auswertung der ADT aus dem Jahr 2016 basierend auf einem Erhebungszeitraum der Jahre 2008 bis 2012 [41]. Er weist auf dieser Basis einen durchschnittlichen Anteil von 65,2 % aus.

Bezogen auf die in Schritt 1 ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SCLC ergeben sich 5540 bis 6673 Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose für das Jahr 2020.

Schritt 3a) Patientinnen und Patienten in einem frühen Stadium bei Erstdiagnose

Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit SCLC in einem früheren Stadium (Stadium I, II oder III) bei Erstdiagnose, verwendet der pU auf Basis der bereits in Schritt 2 beschriebenen Quellen 34,8 % [41] als Untergrenze und 45,3 % [40] als Obergrenze.

Der pU überträgt diese Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium IV bei Erstdiagnose (Schritt 2) und berechnet so 1928 bis 3023 Patientinnen und Patienten im frühen Stadium bei Erstdiagnose.

3b) Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf ihrer Erkrankung in das Stadium IV progredieren

Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium, die im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen bilden und in das Stadium IV fortschreiten, entnimmt der pU dem Tumorregister München (TRM) [42]. Auf dieser Basis gibt er an, dass ein Anteil von 54,0 % der Patientinnen und Patienten mit SCLC im früheren Stadium bei Diagnosestellung zum maximal verfügbaren Zeitraum nach 12 Jahren Fernmetastasen als erstes Progressionsereignis entwickelt (kumulative Inzidenz).

Bezogen auf Schritt 3a ergeben sich für das Jahr 2020 laut pU 1041 bis 1632 Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium Limited Stage (LS-SCLC), die im Verlauf ihrer Erkrankung ins Stadium ES fortschreiten.

Der pU summiert anschließend zu den 5540 bis 6673 Patientinnen und Patienten im UICC-Stadium IV bei Erstdiagnose (Schritt 2) die 1041 bis 1632 Patientinnen und Patienten mit LS-SCLC, die im Verlauf ihrer Erkrankung ins Stadium ES fortschreiten. Somit ermittelt er insgesamt 6582 bis 8305 Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium ES für das Jahr 2020.

Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium IV, die eine platinbasierte Chemotherapie mit Etoposid erhalten

Laut pU ist davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC eine Erstlinientherapie erhält.

Der pU grenzt die Zielpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid als Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten. Einer Publikation auf Basis von Daten der Thoraxklinik Heidelberg [43] entnimmt er zu diesem Zweck einen Anteil in Höhe von 49,2 % als Untergrenze. In der Analyse wurden alle neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit SCLC mit einer Behandlung im Zeitraum von 2010 bis 2017 in der Thoraxklinik Heidelberg eingeschlossen.

Als Obergrenze verwendet er einen Anteil von 76,3 %, den er einer Auswertung des Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) [44] entnimmt. In der Auswertung wurden Daten von Patientinnen und Patienten aus 87 deutschen Zentren mit einer Erstdiagnose ES-SCLC im Zeitraum zwischen 2010 und 2013 eingeschlossen. Dabei wurde u. a. die systemische Erst-, Zweit- und Drittlinienbehandlung untersucht.

Bezogen auf die Summe der in Schritt 2 und 3b ermittelten Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC ergibt sich für das Jahr 2020 eine Anzahl von 3238 bis 6337 Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC, die eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid als Erstlinie erhalten.

Schritt 5) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,6 % [38,45] und ausgehend von Schritt 4 ermittelt der pU 2837 bis 5551 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Auf folgende methodische Aspekte ist bei der Herleitung der Zielpopulation hinzuweisen:

Zu Schritt 2

Zur Bestimmung der Patientenpopulation mit SCLC im Stadium IV, die für eine Erstlinientherapie infrage kommt, zieht der pU 2 Patientengruppen heran. Zum einen bezieht er sich auf neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium IV bei Erstdiagnose (Schritt 2; Patientengruppe 1). Zum anderen berücksichtigt er Patientinnen und Patienten, die im früheren Stadium erstdiagnostiziert werden und im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren (Schritt 3a und 3b; Patientengruppe 2). Da für beide Patientengruppen davon auszugehen ist, dass diese erstmalig für eine Therapie im fortgeschrittenen Stadium infrage kommen, ist die Intention des pU grundsätzlich nachvollziehbar. Für Patientengruppe 2 ist das dafür gewählte Vorgehen des pU jedoch methodisch nicht nachvollziehbar (siehe nachfolgender Abschnitt).

Zu Schritt 3a

Der pU ermittelt im Schritt 3a diejenigen mit früherem Stadium bei Erstdiagnose bezogen auf alle Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Stattdessen müsste sich der herangezogene Anteil in Schritt 3a auf alle inzidenten Patientinnen und Patienten mit SCLC beziehen. Das Vorgehen des pU führt zu einer Unterschätzung in diesem Schritt.

Zu Schritt 3b

Wie der pU korrekt anmerkt, ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit SCLC ohne Fernmetastasen bei Diagnosestellung, die innerhalb von 12 Jahren als 1. Progressionsereignis Metastasen entwickeln (54,0 %) mit Unsicherheit behaftet, da der Anteil der Patientinnen und Patienten mit nicht spezifizierter Progressionsform (46,9 % nach 11 Jahren) vergleichsweise hoch ist [42]. Zudem weisen die Autorinnen und Autoren des TRM darauf hin, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Unterfassung unterschätzt sein kann. Der aktuellsten Auswertung des TRM [46] ist für Patientinnen und Patienten mit SCLC ohne Fernmetastasen bei Diagnosestellung in den Jahren 1998 bis 2019, die innerhalb von 13 Jahren Metastasen entwickeln (kumulative Inzidenz), ein Anteil von 52,8 % zu entnehmen. Der Anteil nicht spezifizierter Progressionsformen ist für den gleichen Zeitraum mit 19,7 % angegeben. Demnach ist auch ein höherer Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Metastasierung als 1. Progressionsereignis möglich.

Zu Schritt 4

Der pU verwendet eine Spanne von 49,2 % bis 76,3 % derjenigen mit ES-SCLC, die eine platinbasierte Chemotherapie mit Etoposid erhalten. Als Obergrenze kommen grundsätzlich alle erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC für eine Erstlinienbehandlung infrage. Das Vorgehen des pU führt daher an dieser Stelle für die Obergrenze zu einer Unterschätzung.

Einordnung in bisherige Verfahren

Im Rahmen früherer Bewertungsverfahren liegt ausschließlich eine Nutzenbewertung zum ES-SCLC bei Erstlinientherapie aus dem Jahr 2019 vor. Im Rahmen dieses Verfahrens [21,47] wurde die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie des ES-SCLC auf 7276 bis 8552 geschätzt. Im Abgleich damit liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Dossier deutlich niedriger. Dies liegt zum einen an der Vorgehensweise im vorliegenden Dossier. Im aktuellen Dossier wurden z. B. Mittelwerte aus den Anteilen bei Einschluss und Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit fehlenden Angaben zu Tumorstadium oder Tumorstadium aus der Grundgesamtheit gebildet, während im früheren Verfahren solche mit fehlenden Angaben ausgeschlossen wurden. Zum anderen liegt der Unterschied in der methodisch abweichenden Ermittlung derjenigen, die in den Vorjahren in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in das fortgeschrittene Stadium SCLC progredieren (Schritt 3a). Zudem wird im aktuellen Verfahren eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC vorgenommen, die eine platinbasierte Chemotherapie mit Etoposid erhalten (Schritt 4).

Insgesamt ist aufgrund der aufgeführten methodischen Punkte für die im vorliegenden Dossier geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Ausgehend von extrapolierten alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten des Lungenkarzinoms basierend auf den Angaben des RKI [25,39] und der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [38] geht der pU jeweils von einem Anstieg der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom in den nächsten 5 Jahren aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nach Geschlecht unterteilt (Subgruppe Männer und Subgruppe Frauen). Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor. Aus den Angaben in Modul 3A ist jedoch abzuleiten, dass der Anteil für Männer gemessen an allen Patientinnen und Patienten mit SCLC zwischen 54,9 % und 56,0 % liegt und für Frauen zwischen 44,0 % und 45,1 % [24,38,39].

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 21 in Verbindung mit Tabelle 22.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind überwiegend nachvollziehbar.

Der pU setzt für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin jeweils 4 Zyklen à 21 Tage an, gefolgt von einer Monotherapie mit Durvalumab für weitere 10 Zyklen à 28 Tage. Das ist anhand der Fachinformation von Durvalumab nachvollziehbar [14]. Da in der Fachinformation von Durvalumab keine Angaben zur Dauer der Behandlung enthalten ist [14], kann rechnerisch eine Behandlungsdauer von 1 Jahr angenommen werden, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Der pU setzt Etoposid dabei an den Tagen 1 bis 3 je Zyklus an. Neben einer Gabe von Etoposid an den Tagen 1, 3 und 5 weist die Fachinformation [17] zusätzlich die Möglichkeit einer Gabe an Tag 1 bis 5 in geringerer Dosierung alle 3 bis 4 Wochen in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die für die zu behandelnde Erkrankung angezeigt sind, aus. Demnach kann Etoposid auch häufiger pro 21-Tage-Zyklus gegeben werden als vom pU angesetzt.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit Etoposid nimmt der pU jeweils eine Behandlungsdauer von 17,4 Zyklen à 21 Tage an. Da in der jeweiligen Fachinformation keine Angaben zur Dauer der Behandlung enthalten ist [15-17], kann rechnerisch eine Behandlungsdauer von 1 Jahr angenommen werden, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Durvalumab sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [14].

Der Verbrauch von Carboplatin, Cisplatin und Etoposid richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen

Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [48] zugrunde.

Für Carboplatin setzt der pU sowohl in der Kombinationstherapie mit Durvalumab und Etoposid als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei einer Gabe von 1-mal je 21-Tage-Zyklus eine Dosierung einer Area under the Curve (AUC) von 5 bis 6 (entsprechend 697 mg bis 837 mg) an, die er anhand der Calvert Formel berechnet. Diese Angaben entsprechen dem Verbrauch von Carboplatin der in der Fachinformation von Durvalumab beschriebenen klinischen Studie CASPIAN (Arm 3) [14]. Die AUC ist in der Fachinformation alternativ zu der empfohlenen Dosis von Carboplatin bei Patientinnen und Patienten mit normaler Nierenfunktion von 400 mg/m² KOF (entsprechend 760 mg) anzusetzen [15]. Die Dosierung von 400 mg/m² KOF (entsprechend 760 mg) liegt innerhalb der vom pU angesetzten Spanne von 697 mg bis 837 mg.

Für Etoposid setzt der pU jeweils einen Verbrauch von 80 bis 100 mg/m² KOF an 3 aufeinanderfolgenden Tagen eines 21-tägigen Zyklus an. Dies entspricht laut pU den Vorgaben der Fachinformation, die ereignisabhängige Dosierungsanpassungen vorsieht [17]. Zudem entsprechen die Angaben zum Verbrauch von Etoposid der in der Fachinformation von Durvalumab beschriebenen klinischen Studie CASPIAN (Arm 3) [14]. Der Fachinformation von Etoposid ist eine Dosierung von 50 bis 100 mg/m²/Tag KOF an Tag 1 bis 5 oder 100 bis 120 mg/m² KOF an den Tagen 1, 3 und 5 alle 3 bis 4 Wochen in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die für die zu behandelnde Erkrankung angezeigt sind, anzusetzen [17]. Ausgehend von einem 21-tägigen Zyklus ergibt sich aus der Fachinformation eine Spanne mit abweichendem Verbrauch (475 bis 684 mg/Zyklus statt 456 bis 570 mg/Zyklus).

Für den Verbrauch von Cisplatin setzt der pU jeweils 75 bis 80 mg/m² KOF 1-mal pro 21-Tage-Zyklus an. Dies entspricht laut pU der Dosierungsempfehlung der Fachinformation, die indikationsübergreifend für eine Kombinationstherapie eine übliche Dosis von ≥ 20 mg/m² KOF alle 3 bis 4 Wochen benennt [16]. Die Fachinformation enthält keine konkretisierende Empfehlung zu einer Cisplatingabe im Rahmen einer Kombinationstherapie. Der vom pU angesetzte Verbrauch entspricht zudem der in der Fachinformation von Durvalumab beschriebenen klinischen Studie CASPIAN (Arm 3), in der Cisplatin an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus angesetzt wurde [14]. Ferner wird ein Verbrauch von Cisplatin von 75 mg/m² KOF in Kombination mit Etoposid auch in einer RCT von Belani et al. aus dem Jahr 2005 [49] für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem SCLC berichtet. Die Angaben des pU von 75 bis 80 mg/m² KOF erscheinen insgesamt plausibel.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Tabele vom 01.07.2020 wieder. Die

Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [50]).

Der pU verweist auf eine weitere Quelle mit zusätzlichen Berechnungen auf Basis eines Mehrwertsteuersatzes von 19 % [51]. Im Folgenden werden jedoch nur die Angaben aus Modul 3 A mit einem Mehrwertsteuersatz von 16 % berücksichtigt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar. Er gibt für Durvalumab, Carboplatin und Etoposid keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Für Cisplatin berücksichtigt er ausschließlich Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Prä- und Posthydratation sowie der forcierten Diurese. Laut pU werden für die Prä- und Posthydratation 4,5 bis 9,0 Liter Kochsalzlösung pro Behandlungstag benötigt [16]. Anderen Präparaten sind abweichende Empfehlungen mit einer Menge von 5,7 bis 8,4 Litern zu entnehmen [52,53]. Für die forcierte Diurese gibt der pU einen Bedarf von 40 ml/m² KOF (76 ml) 20-prozentiger Mannitollösung pro Gabe an [16]. Anderen Präparaten sind abweichende Empfehlungen mit einer Gabe von 375 ml 10-prozentiger Manitolösung zu entnehmen [52,53].

Für alle Wirkstoffe können zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs angesetzt werden, wie z. B für die Infusionstherapie.

Auf Basis der vom pU angenommenen Behandlungsdauern berücksichtigt der pU für Durvalumab, Carboplatin, Cisplatin und Etoposid korrekt den Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 99 883,24 € bis 100 152,48 €. Für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Cisplatin ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 98 990,49 € bis 99 115,25 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten jeweils die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe. Für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Cisplatin beinhalten sie außerdem Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Cisplatin.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie befindet sich in Tabelle 23 in Abschnitt 4.4.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Durvalumab, Carboplatin, Cisplatin und Etoposid sind unter der vom pU angenommenen Behandlungsdauer und Dosierung jeweils plausibel. Für Etoposid ergibt sich ausgehend von den Angaben gemäß Fachinformation [17]

eine Spanne der Arzneimittelposten mit niedrigerer Untergrenze und höherer Obergrenze in Kombination mit Durvalumab und Carboplatin bzw. Cisplatin als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vom pU angesetzt.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Cisplatin. Für alle Wirkstoffe können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden (z. B. für die Infusionstherapie), die der pU nicht berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU kann keine umfassende quantitative Einschätzung der Versorgungsanteile vorgenommen werden. Er geht davon aus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen, Behandlungsabbrüchen oder Patientenpräferenzen nicht mit Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin behandelt werden kann.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Durvalumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Durvalumab 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).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Durvalumab + Chemotherapie^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) ^c	Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid	▪ Männer: ▫ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Frauen: ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; Ausmaß nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich
a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c. In die Studie CASPIAN wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit asymptomatischen oder zuvor behandelten Hirnmetastasen eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. mit symptomatischen Hirnmetastasen übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium, davon:	2837–5551	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Dies ist zum einen auf ein teilweise nicht nachvollziehbares methodisches Vorgehen und zum anderen auf die Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC, die eine platinbasierte Chemotherapie mit Etoposid erhalten, zurückzuführen. Der pU macht keine Angaben zu Patientenzahlen für die Zielpopulation getrennt nach Geschlecht. Aus den Angaben in Modul 3A ist jedoch abzuleiten, dass der Anteil für Männer gemessen an allen Patientinnen und Patienten mit SCLC zwischen 54,9 % und 56,0 % liegt und für Frauen zwischen 44,0 % und 45,1 % [24,38,39].
	Männer	keine Angabe	
	Frauen	keine Angabe	
a. Angabe des pU ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^{a, b}	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Durvalumab, Carboplatin und Cisplatin sind plausibel. Für Etoposid ergibt sich ausgehend von den Angaben gemäß Fachinformation [17] jeweils eine Spanne der Arzneimittelkosten mit niedrigerer Untergrenze und höherer Obergrenze als vom pU angesetzt. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Cisplatin. Für alle Wirkstoffe können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden (z. B. für die Infusionstherapie), die der pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Durvalumab + Carboplatin + Etoposid	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium	97 593,24–97 862,48	0	2290,00	99 883,24–100 152,48	
Durvalumab + Cisplatin + Etoposid		96 602,11–96 663,91	98,38 ^c –161,34 ^c	2290,00	98 990,49–99 115,25	
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Carboplatin + Etoposid	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium	10 028,14–11 199,34	0	5637,60	15 665,74–16 836,94	
Cisplatin + Etoposid		5716,74–5985,57	427,95 ^c –701,83 ^c	5637,60	11 782,29–12 324,99	
a. Angaben des pU b. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %. c. Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen des Wirkstoffs Cisplatin. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

Die Behandlung mit Durvalumab muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Im Rahmen der Kombinationstherapie mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin soll die intravenöse Infusion vor der Gabe der Chemotherapeutika erfolgen. Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 30 kg erhalten dabei eine an das jeweilige Gewicht angepasste Dosierung.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen einer Dosis oder ein dauerhaftes Absetzen erforderlich.

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Daten von Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind begrenzt.

Weder bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion noch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt und nach Ausschluss anderer infektiöser und krankheitsbedingter Ursachen entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI auf abnorme Leberwerte getestet werden und darüber hinaus, wenn dies nach klinischer Beurteilung indiziert ist. Eine immunvermittelte Hepatitis sollte entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis oder Diarrhö überwacht und entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert ist. Eine immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis sollte entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patienten entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome eines Typ-1-Diabetes-mellitus überwacht werden. Bei symptomatischem Typ-1-Diabetes-mellitus sollten Patienten entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz sollten Patienten entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI auf eine abnorme Nierenfunktion überwacht werden und entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines Hautausschlags oder einer Dermatitis (einschließlich Pemphigoid) überwacht und entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auch auf Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Myokarditis, Myositis, Polymyositis, Meningitis, Enzephalitis und eines Guillain-Barré-Syndroms sowie Pankreatitis-Ereignisse überwacht und entsprechend behandelt werden.

Patienten sollten auch auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht und gegebenenfalls entsprechend behandelt werden.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis, oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN); study D419QC00001; Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2019.
4. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN): China Cohort; study D419QC00001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
5. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN); study D419QC00001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
6. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN) [online]. [Zugriff: 08.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001203-23.
7. AstraZeneca. Durvalumab ± tremelimumab in combination with platinum based chemotherapy in untreated extensive-stage small cell lung cancer (CASPIAN) (CASPIAN) [online]. 2020 [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043872>.
8. AstraZeneca. A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients With Extensive Disease (Stage IV) Small-Cell Lung Cancer (SCLC) [online]. 2018 [Zugriff: 08.10.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173635>.

9. European Medicines Agency. Imfinzi; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 20.11.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/imfinzi-h-c-4771-ii-0014-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. Goldman JW, Garassino MC, Chen Y et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. Lung Cancer 2020; 149: 46-52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.09.003>.
11. 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 2019; 394(10212): 1929-1939. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6).
12. 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 2020. [https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8).
13. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 [online]. 2018 [Zugriff: 20.11.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
14. AstraZeneca. Fachinformation Imfinzi 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2020.
15. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Februar 2020.
16. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm. Stand der Information: Dezember 2018.
17. Hexal. Fachinformation Etoposid HEXAL®. Stand der Information: Oktober 2019.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid) [online]. 2020 [Zugriff: 03.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6475/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_TrG.pdf.

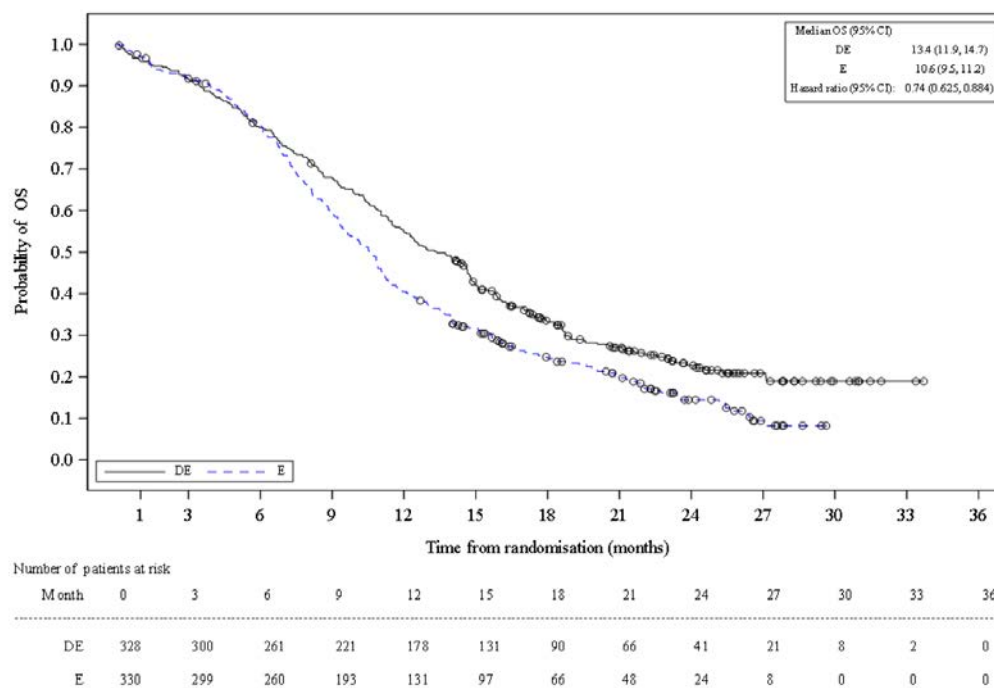
19. Sallam M, Wong H, Escriu C. Treatment beyond four cycles of first line Platinum and Etoposide chemotherapy in real-life patients with stage IV Small Cell Lung Cancer: a retrospective study of the Merseyside and Cheshire Cancer network. BMC Pulm Med 2019; 19(1): 195. <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-019-0948-x>.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Atezolizumab (D-491) [online]. [Zugriff: 19.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-503/2020-02-24_Wortprotokoll-Atezolizumab_D-491pdf.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-86_Atezolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom): Addendum zum Auftrag A19-86 [online]. 2020 [Zugriff: 06.04.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A20-18_Atezolizumab_Addendum-zum-Auftrag-A19-86_V1-0.pdf.
23. Blum T, Barlag H, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. 2018 [Zugriff: 20.11.2019]. URL: [https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/7_boqk_2018/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMTgvdGVuZ2VfUUtfRnJlaXRhZ18yMzAyMTgucGRm](https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/7_boqk_2018/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMTgvTHVuZ2VfUUtfRnJlaXRhZ18yMzAyMTgucGRm).
24. Kraywinkel K, Barnes B. Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. Der Onkologe 2017; 23: 334–339.
25. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 - 12. Ausgabe [online]. 2019 [Zugriff: 31.01.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
26. Berghmans T, Scherpereel A, Meert AP et al. A Phase III Randomized Study Comparing a Chemotherapy with Cisplatin and Etoposide to a Etoposide Regimen without Cisplatin for Patients with Extensive Small-Cell Lung Cancer. Front Oncol 2017; 7: 217. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2017.00217>.
27. Früh M, Cathomas R, Siano M et al. Carboplatin and paclitaxel plus ASA404 as first-line chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a multicenter single arm phase II trial (SAKK 15/08). Clin Lung Cancer 2013; 14(1): 34-39. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2012.04.001>.

28. Wolf M, Eberhardt W, Früh M et al. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC) [online]. 2019 [Zugriff: 20.07.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0_V1-0.pdf.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.
31. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). J Natl Cancer Inst 2014; 106(9). <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju244>.
32. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). JAMA Oncol 2015; 1(8): 1051-1059. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2639>.
33. Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB et al. Cognitive interviewing of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Qual Life Res 2014; 23(1): 257-269. <https://dx.doi.org/10.1007/s11136-013-0470-1>.
34. National Cancer Institute. NCI-PRO-CTCAE items-German [online]. 2020 [Zugriff: 08.12.2020]. URL: https://healthcaaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_german.pdf.
35. Tolstrup LK, Bastholt L, Zwisler AD et al. Selection of patient reported outcomes questions reflecting symptoms for patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy. J Patient Rep Outcomes 2019; 3(1): 19. <https://dx.doi.org/10.1186/s41687-019-0111-8>.
36. Taarnhøj GA, Lindberg H, Johansen C et al. Patient-reported outcomes item selection for bladder cancer patients in chemo- or immunotherapy. J Patient Rep Outcomes 2019; 3(1): 56. <https://dx.doi.org/10.1186/s41687-019-0141-2>.
37. Dueck AC, Scher HI, Bennett AV et al. Assessment of Adverse Events From the Patient Perspective in a Phase 3 Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Clinical Trial. JAMA Oncol 2020; 6(2): e193332. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3332>.

38. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.
39. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage [online]. 2020 [Zugriff: 20.08.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
40. Eberle A, Jansen L, Castro F et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. Lung Cancer 2015; 90(3): 528-533. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.10.007>.
41. Blum T, Barlag H. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. : Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. 2016 [Zugriff: 20.08.2020]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/6_boqk_2016/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMTYvTHVuZ2VCYXJsYWdCbHVtX0ZhY2h2b3J0cmFnXzIwMTYwMjIzX0ZpbmFsX2tvcnIucGRm.
42. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: kleinzell. BC; Survival [online]. 2018 [Zugriff: 13.09.2018]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf.
43. Christopoulos P, Bozorgmehr F, Thomas M. Retrospective Real-World Analysis of Small-Cell Lung-Cancer Management - Interim Report of the Study. 2020.
44. Steffens CC, Elender C, Hutzschenreuter U et al. Treatment and outcome of 432 patients with extensive-stage small cell lung cancer in first, second and third line - Results from the prospective German TLK cohort study. Lung Cancer 2019; 130: 216-225. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.02.026>.
45. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen und Faustformeln; Stand: Juli 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 20.8.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
46. Tumorregister München. ICD-10 C34: Kleinzell. BC; Survival [online]. 2020 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf.
47. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/>.

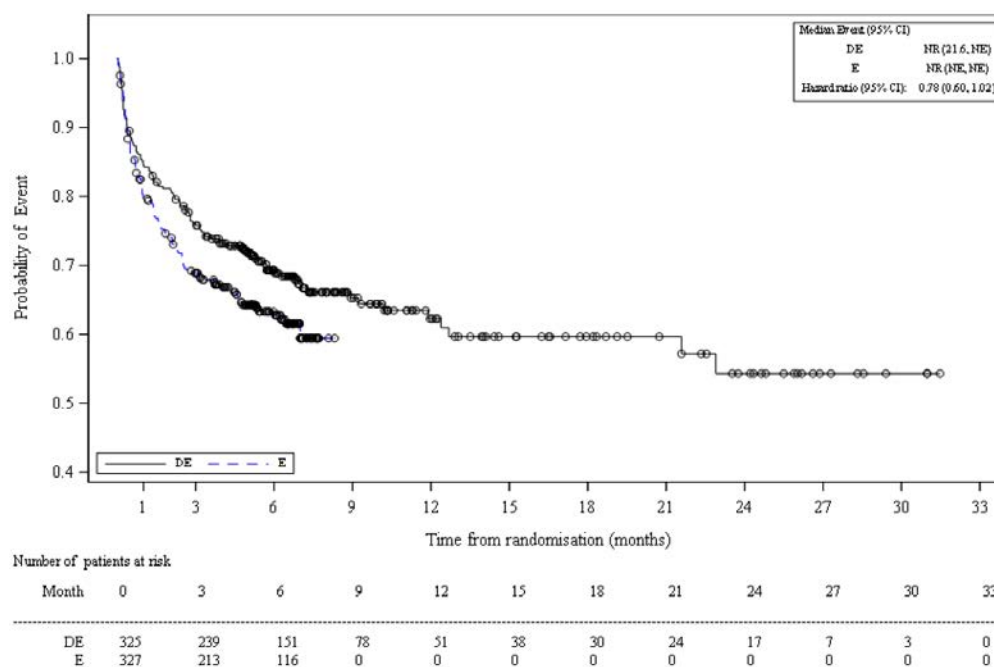
48. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Mikrozensus 2017) [online]. 2019 [Zugriff: 20.07.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html;jsessionid=E6EB855FAC50EB734AF670215014D100.internet742>.
49. Belani CP, Lee JS, Socinski MA et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Ann Oncol 2005; 16(7): 1069-1075. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdi216>.
50. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.
51. AstraZeneca. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2020.
52. Teva. Cisplatin Teva 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2017 [Zugriff: 29.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Haemato Pharm. Cisplatin-HAEMATO 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2012 [Zugriff: 29.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie CASPIAN



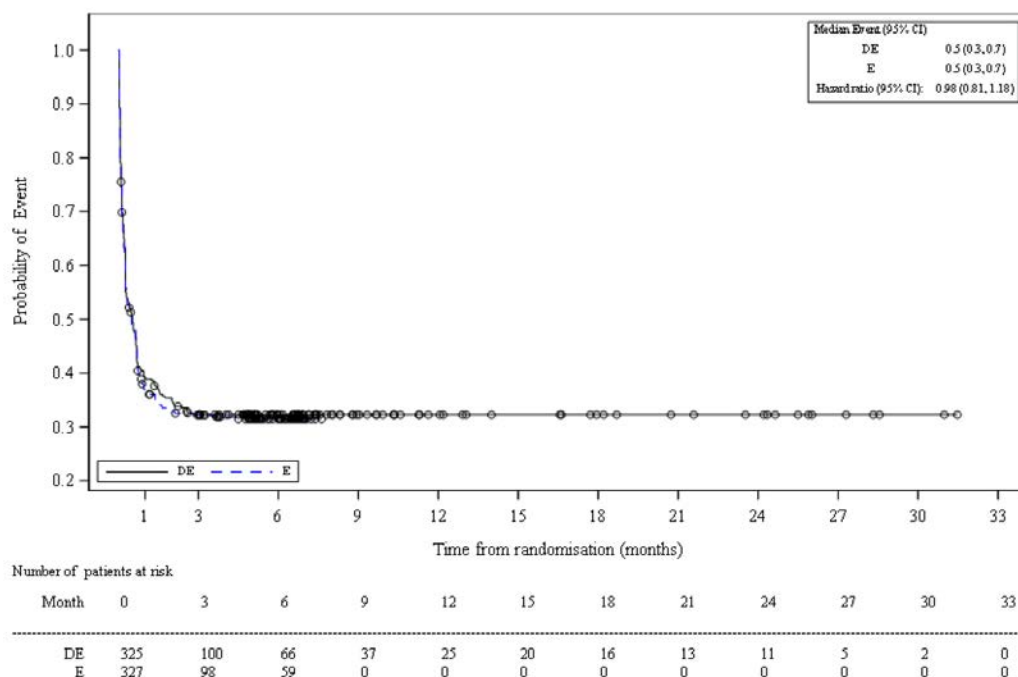
DE: Durvalumab + Chemotherapie; E: Chemotherapie

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie CASPIAN, Metaanalyse)



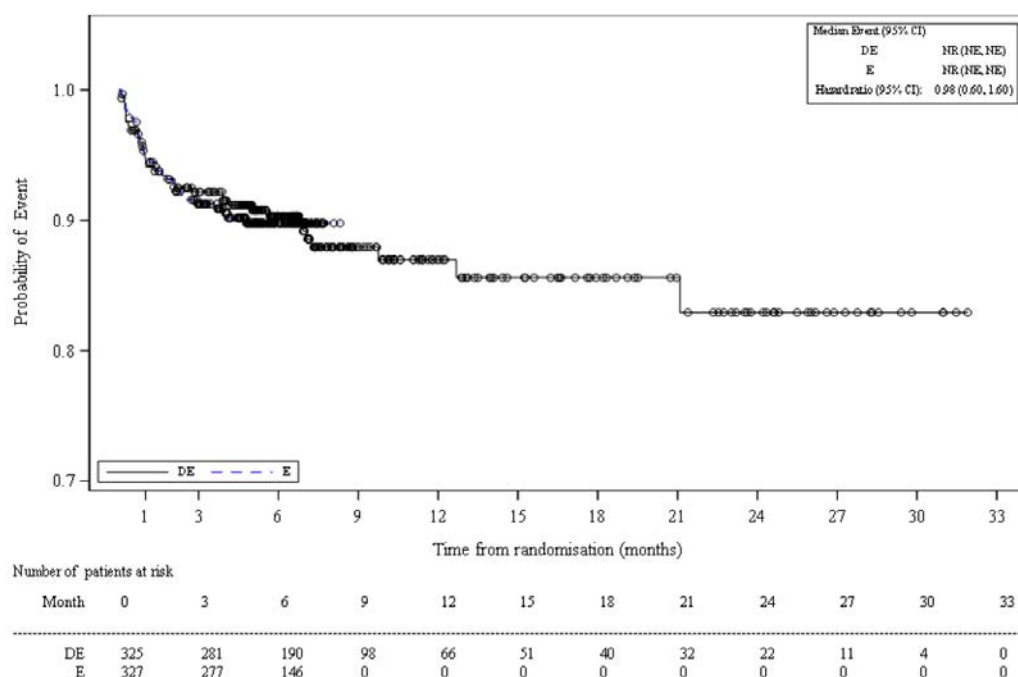
DE: Durvalumab + Chemotherapie; E: Chemotherapie

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs (Studie CASPIAN, Metaanalyse)



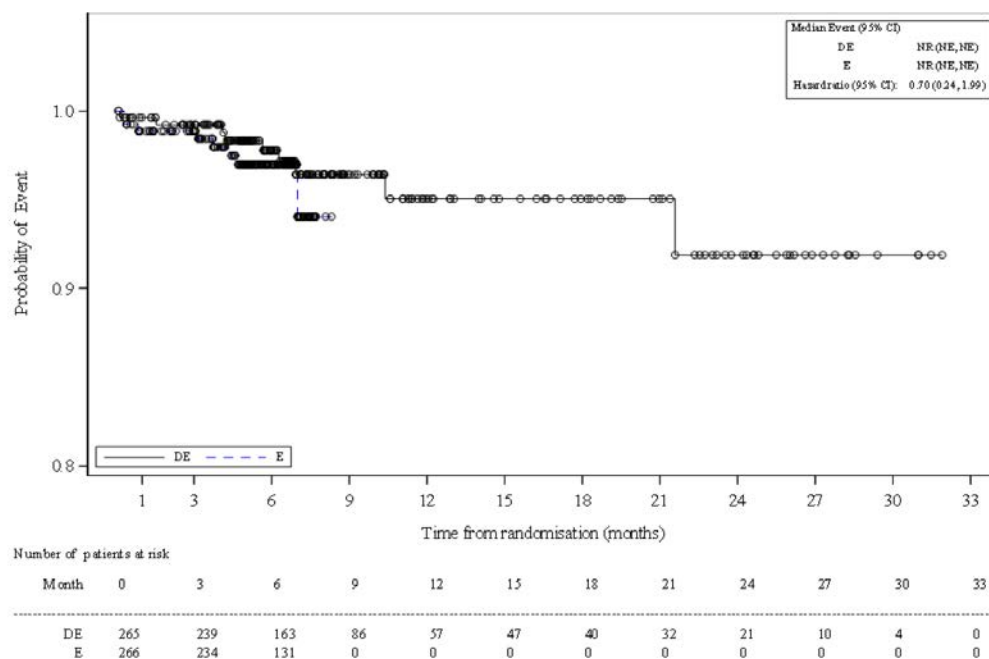
DE: Durvalumab + Chemotherapie; E: Chemotherapie

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Studie CASPIAN, Metaanalyse)



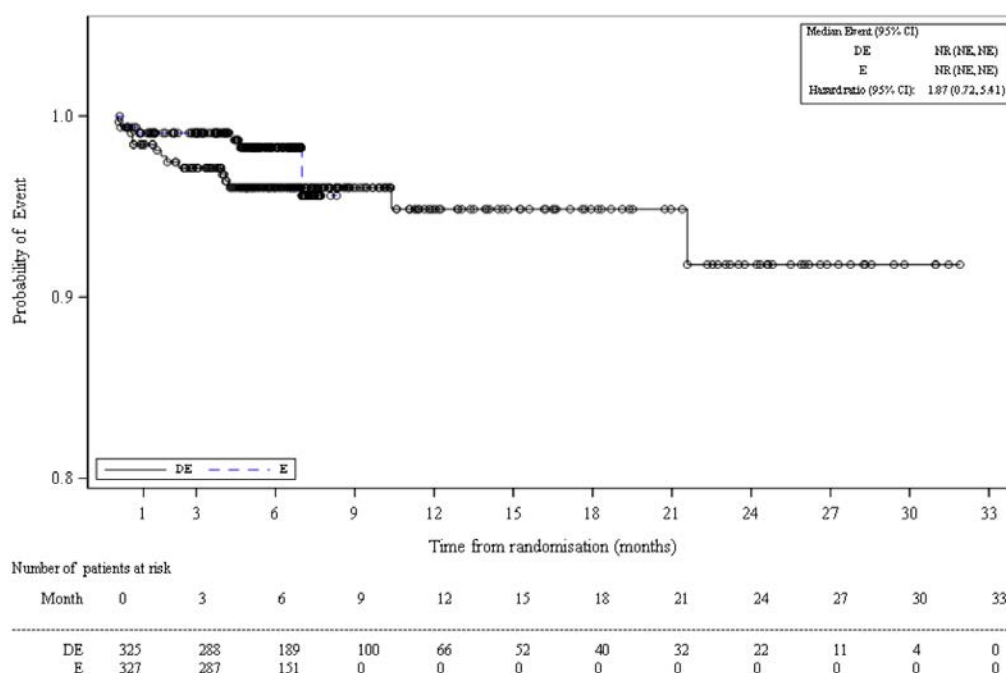
DE: Durvalumab + Chemotherapie; E: Chemotherapie

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie CASPIAN, Metaanalyse)



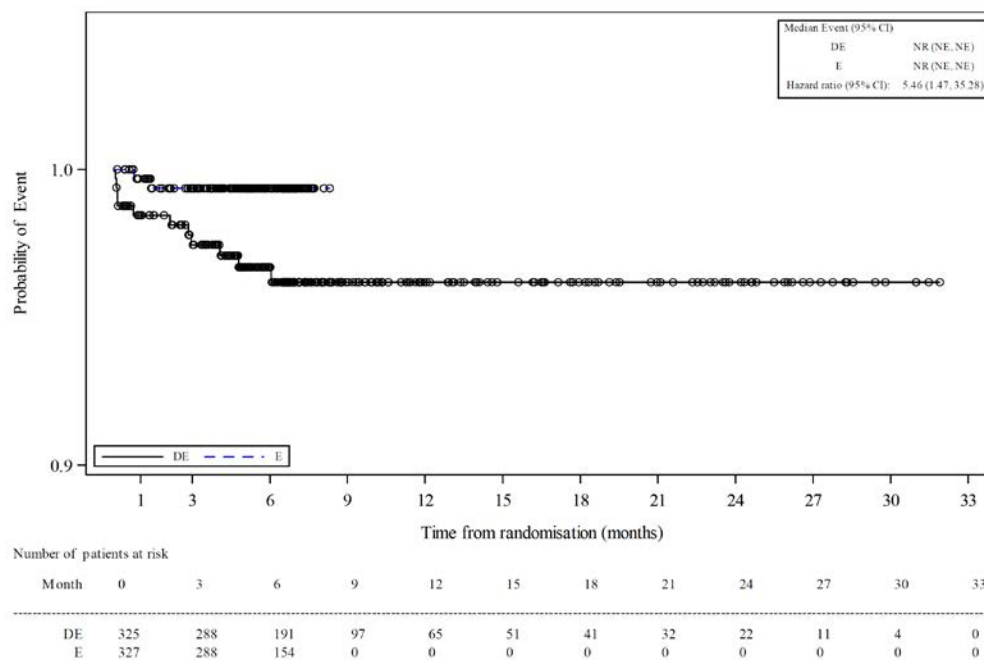
DE: Durvalumab + Chemotherapie; E: Chemotherapie

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte SUEs (Studie CASPIAN, Globale Kohorte)



DE: Durvalumab + Chemotherapie; E: Chemotherapie

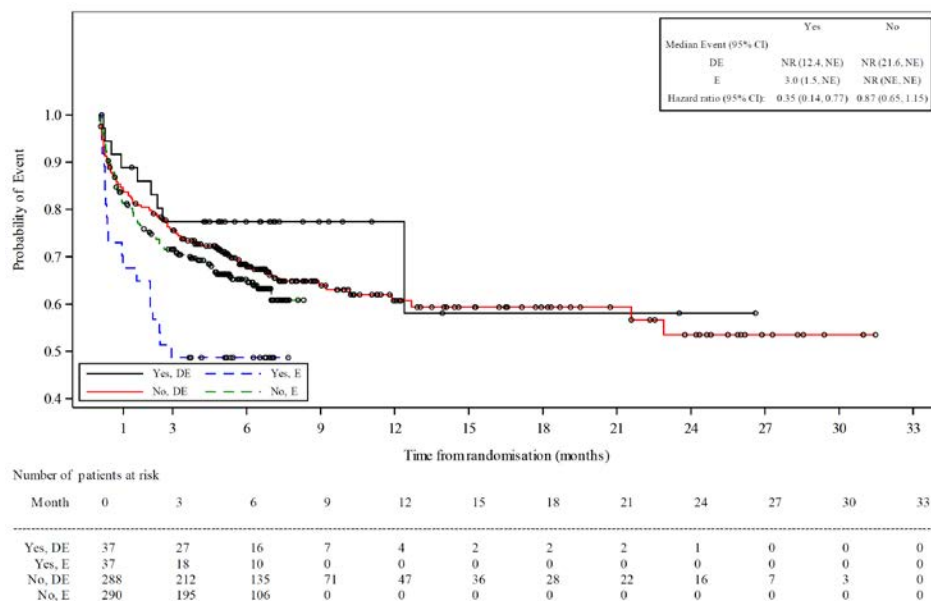
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Studie CASPIAN, Metaanalyse)



DE: Durvalumab + Chemotherapie; E: Chemotherapie

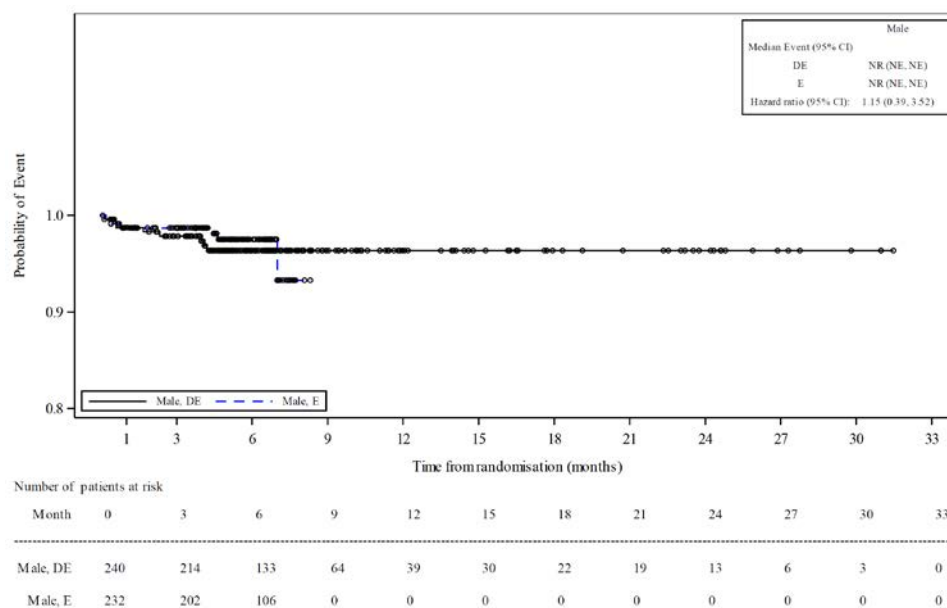
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hypertonie (PT, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zu Subgruppen der Studie CASPIAN



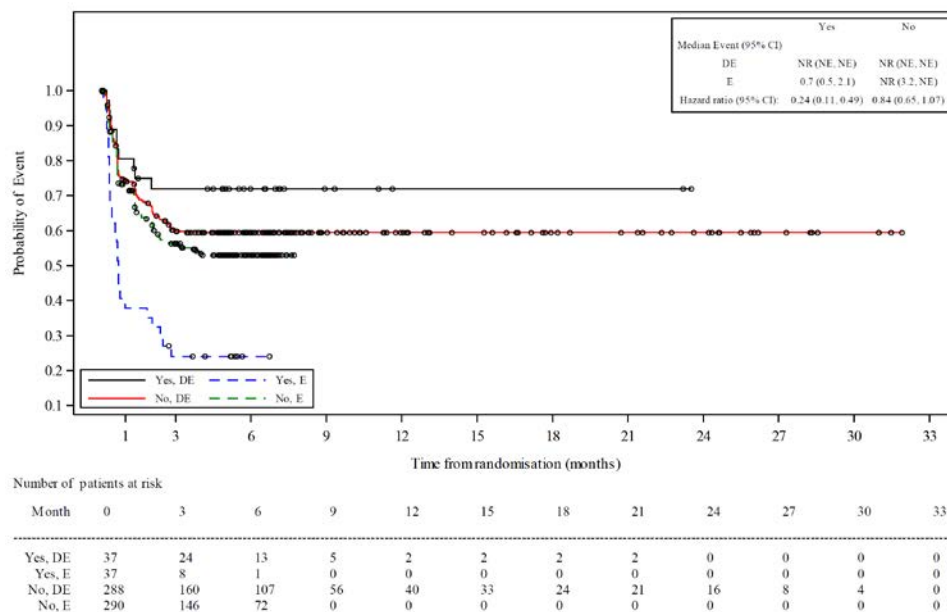
DE: Durvalumab + Chemotherapie; E: Chemotherapie

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs; Subgruppe Hirnmetastasen (Studie CASPIAN, Metaanalyse)



DE: Durvalumab + Chemotherapie; E: Chemotherapie

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Subgruppe Männer (Studie CASPIAN, Metaanalyse)



DE: Durvalumab + Chemotherapie; E: Chemotherapie

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]); Subgruppe Hirnmetastasen (Studie CASPIAN, Metaanalyse)

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC^c und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (CASPIAN – Global) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^b N = 265	Chemotherapie ^b N = 266
CASPIAN – Global		
Gesamtrate UEs	260 (98,1)	258 (97,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	182 (68,7)	188 (70,7)
Anaemie	102 (38,5)	125 (47,0)
Febrile Neutropenie	17 (6,4)	17 (6,4)
Leukopenie	40 (15,1)	32 (12,0)
Neutropenie	111 (41,9)	124 (46,6)
Thrombozytopenie	41 (15,5)	53 (19,9)
Herzerkrankungen	23 (8,7)	17 (6,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	12 (4,5)	9 (3,4)
Endokrine Erkrankungen	48 (18,1)	7 (2,6)
Hyperthyroidismus	26 (9,8)	1 (0,4)
Hypothyreose	25 (9,4)	4 (1,5)
Augenerkrankungen	14 (5,3)	10 (3,8)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (CASPIAN – Global) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^b N = 265	Chemotherapie ^b N = 266
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	143 (54,0)	144 (54,1)
Schmerzen Oberbauch	14 (5,3)	7 (2,6)
Obstipation	45 (17,0)	51 (19,2)
Diarrhoe	29 (10,9)	30 (11,3)
Uebelkeit	89 (33,6)	89 (33,5)
Erbrechen	39 (14,7)	44 (16,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	133 (50,2)	111 (41,7)
Asthenie	42 (15,8)	40 (15,0)
Ermuedung	48 (18,1)	45 (16,9)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	14 (5,3)	7 (2,6)
Oedem peripher	16 (6,0)	9 (3,4)
Fieber	22 (8,3)	18 (6,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	13 (4,9)	7 (2,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	93 (35,1)	82 (30,8)
Nasopharyngitis	10 (3,8)	7 (2,6)
Pneumonie	11 (4,2)	18 (6,8)
Harnwegsinfektion	12 (4,5)	11 (4,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (7,9)	16 (6,0)
Untersuchungen	94 (35,5)	82 (30,8)
Alaninaminotransferase erhoeht	16 (6,0)	12 (4,5)
Amylase erhoeht	11 (4,2)	2 (0,8)
Aspartataminotransferase erhoeht	16 (6,0)	9 (3,4)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	13 (4,9)	6 (2,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	13 (4,9)	6 (2,3)
Lipase erhoeht	12 (4,5)	7 (2,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	26 (9,8)	31 (11,7)
Thrombozytenzahl vermindert	16 (6,0)	14 (5,3)
Gewicht erniedrigt	10 (3,8)	9 (3,4)
Gewicht erhoeht	10 (3,8)	1 (0,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	14 (5,3)	17 (6,4)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	108 (40,8)	93 (35,0)
Appetit vermindert	48 (18,1)	46 (17,3)
Hyperglykaemie	11 (4,2)	9 (3,4)
Hypokaliaemie	17 (6,4)	14 (5,3)
Hypomagnesiaemie	18 (6,8)	13 (4,9)
Hyponatriaemie	26 (9,8)	12 (4,5)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (CASPIAN – Global) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^b N = 265	Chemotherapie ^b N = 266
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	68 (25,7)	53 (19,9)
Arthralgie	8 (3,0)	12 (4,5)
Rueckenschmerzen	24 (9,1)	18 (6,8)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	10 (3,8)	6 (2,3)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10 (3,8)	5 (1,9)
Schmerz in einer Extremität	12 (4,5)	4 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	90 (34,0)	81 (30,5)
Schwindelgefuehl	23 (8,7)	12 (4,5)
Geschmacksstoerung	15 (5,7)	9 (3,4)
Kopfschmerz	17 (6,4)	22 (8,3)
Periphere Neuropathie	3 (1,1)	11 (4,1)
Paraesthesie		
Psychiatrische Erkrankungen	44 (16,6)	35 (13,2)
Angst	5 (1,9)	10 (3,8)
Schlaflosigkeit	23 (8,7)	13 (4,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	29 (10,9)	29 (10,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	103 (38,9)	82 (30,8)
Husten	35 (13,2)	19 (7,1)
Dyspnoe	32 (12,1)	29 (10,9)
Haemoptoe	12 (4,5)	6 (2,3)
Schluckauf	10 (3,8)	9 (3,4)
Schmerzen im Oropharynx	10 (3,8)	6 (2,3)
Husten mit Auswurf	10 (3,8)	7 (2,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	122 (46,0)	113 (42,5)
Alopezie	84 (31,7)	91 (34,2)
Trockene Haut	12 (4,5)	5 (1,9)
Pruritus	21 (7,9)	10 (3,8)
Ausschlag	16 (6,0)	10 (3,8)
Gefaesserkrankungen	39 (14,7)	29 (10,9)
Hypertonie	16 (6,0)	7 (2,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin c. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (CASPIAN – China) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^b	Chemotherapie ^b
	N = 61	N = 62
CASPIAN – China		
Gesamtrate UEs	61 (100,0)	61 (98,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	52 (85,2)	56 (90,3)
Anaemie	43 (70,5)	43 (69,4)
Knochenmarksversagen	9 (14,8)	9 (14,5)
Leukopenie	31 (50,8)	22 (35,5)
Neutropenie	22 (36,1)	18 (29,0)
Thrombozytopenie	13 (21,3)	14 (22,6)
Herzerkrankungen	10 (16,4)	7 (11,3)
Endokrine Erkrankungen	16 (26,2)	2 (3,2)
Hyperthyroidismus	7 (11,5)	1 (1,6)
Hypothyreose	7 (11,5)	1 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	49 (80,3)	45 (72,6)
Schmerzen Oberbauch	7 (11,5)	0 (0)
Obstipation	24 (39,3)	21 (33,9)
Uebelkeit	20 (32,8)	27 (43,5)
Erbrechen	19 (31,1)	24 (38,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (47,5)	26 (41,9)
Asthenie	6 (9,8)	9 (14,5)
Ermuedung	7 (11,5)	5 (8,1)
Fieber	7 (11,5)	5 (8,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	9 (14,8)	6 (9,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	19 (31,1)	21 (33,9)
Untersuchungen		
Aspartataminotransferase erhoeht	9 (14,8)	5 (8,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	28 (45,9)	22 (35,5)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (16,4)	12 (19,4)
Gewicht erniedrigt	10 (16,4)	5 (8,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	18 (29,5)	24 (38,7)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	43 (70,5)	41 (66,1)
Appetit vermindert	29 (47,5)	27 (43,5)
Hypokaliaemie	10 (16,4)	14 (22,6)
Hyponatriaemie	10 (16,4)	16 (25,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (23,0)	10 (16,1)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (21,3)	10 (16,1)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (CASPIAN – China) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^b N = 61	Chemotherapie ^b N = 62
Psychiatrische Erkrankungen	10 (16,4)	9 (14,5)
Schlaflosigkeit	6 (9,8)	8 (12,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (24,6)	14 (22,6)
Proteinurie	9 (14,8)	10 (16,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (47,5)	14 (22,6)
Husten	8 (13,1)	5 (8,1)
Haemoptoe	8 (13,1)	2 (3,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	32 (52,5)	28 (45,2)
Alopezie	29 (47,5)	26 (41,9)
Ausschlag	12 (19,7)	2 (3,2)
Gefaesserkrankungen	12 (19,7)	6 (9,7)
Hypertonie	7 (11,5)	3 (4,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin c. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (CASPIAN – Global)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^b N = 265	Chemotherapie ^b N = 266
CASPIAN – Global		
Gesamtrate SUEs	85 (32,1)	97 (36,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (7,9)	36 (13,5)
Anaemie	5 (1,9)	12 (4,5)
Febrile Neutropenie	12 (4,5)	12 (4,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (1,9)	11 (4,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (10,2)	18 (6,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (4,2)	7 (2,6)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (1,9)	10 (3,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (6,0)	14 (5,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin c. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (CASPIAN – China)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^b N = 61	Chemotherapie ^b N = 62
CASPIAN – China		
Gesamtrate SUEs	26 (42,6)	22 (35,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (11,5)	13 (21,0)
Knochenmarksversagen	6 (9,8)	7 (11,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (6,6)	1 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (6,6)	5 (8,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (8,2)	4 (6,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (8,2)	6 (9,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin c. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
Durvalumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (CASPIAN – Global)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^b N = 265	Chemotherapie ^b N = 266
CASPIAN – Global		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	171 (64,5)	173 (65,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	95 (35,8)	125 (47,0)
Anaemie	24 (9,1)	48 (18,0)
Febrile Neutropenie	14 (5,3)	17 (6,4)
Leukopenie	17 (6,4)	14 (5,3)
Neutropenie	64 (24,2)	88 (33,1)
Thrombozytopenie	15 (5,7)	26 (9,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (3,4)	11 (4,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (6,4)	13 (4,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	20 (7,5)	16 (6,0)
Pneumonie	5 (1,9)	10 (3,8)
Untersuchungen	40 (15,1)	32 (12,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	17 (6,4)	17 (6,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	35 (13,2)	21 (7,9)
Hyponatriaemie	10 (3,8)	7 (2,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (8,3)	18 (6,8)
Gefaesserkrankungen	12 (4,5)	4 (1,5)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin c. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 29: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
Durvalumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (CASPIAN – China)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^b N = 61	Chemotherapie ^b N = 62
CASPIAN – China		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	49 (80,3)	49 (79,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	29 (47,5)	34 (54,8)
Anaemie	5 (8,2)	14 (22,6)
Knochenmarksversagen	7 (11,5)	7 (11,3)
Leukopenie	5 (8,2)	11 (17,7)
Neutropenie	13 (21,3)	15 (24,2)
Thrombozytopenie	2 (3,3)	6 (9,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	4 (6,6)	5 (8,1)
Untersuchungen	20 (32,8)	21 (33,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	14 (23,0)	15 (24,2)
Thrombozytenzahl vermindert	4 (6,6)	3 (4,8)
Leukozytenzahl erniedrigt	4 (6,6)	7 (11,3)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	14 (23,0)	12 (19,4)
Hypokaliaemie	3 (4,9)	4 (6,5)
Hyponatriaemie	8 (13,1)	7 (11,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (6,6)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin c. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (CASPIAN – Global) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^b N = 265	Chemotherapie ^b N = 266
CASPIAN – Global		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	27 (10,2)	25 (9,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,8)	6 (2,3)
Anaemie	1 (0,4)	0 (0)
Haematotoxizitaet	0 (0)	1 (0,4)
Neutropenie	1 (0,4)	2 (0,8)
Panzytopenie	1 (0,4)	1 (0,4)
Thrombozytopenie	0 (0)	3 (1,1)
Herzerkrankungen	1 (0,4)	4 (1,5)
Vorhofflimmern	0 (0)	1 (0,4)
Herzstillstand	1 (0,4)	1 (0,4)
Herzinsuffizienz akut	0 (0)	1 (0,4)
Kardiopulmonales Versagen	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,4)	2 (0,8)
Taubheit	0 (0)	2 (0,8)
Tinnitus	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,4)	0 (0)
Diarrhoe	1 (0,4)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (1,1)	4 (1,5)
Asthenie	1 (0,4)	0 (0)
Tod	0 (0)	1 (0,4)
Multiorgandysfunktionssyndrom	0 (0)	1 (0,4)
Ploetzlicher Herztod	0 (0)	1 (0,4)
Ploetzlicher Tod	2 (0,8)	1 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,8)	0 (0)
Leberversagen	1 (0,4)	0 (0)
Lebertoxizitaet	1 (0,4)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	4 (1,5)	2 (0,8)
Hepatitis C	1 (0,4)	0 (0)
Infektion	1 (0,4)	0 (0)
Infektioeser Pleuraerguss	0 (0)	1 (0,4)
Pneumonie	0 (0)	1 (0,4)
Sepsis	1 (0,4)	0 (0)
Bakterielle Harnwegsinfektion	1 (0,4)	0 (0)

Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (CASPIAN – Global) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^b N = 265	Chemotherapie ^b N = 266
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,4)	1 (0,4)
Diabetische Ketoazidose	1 (0,4)	0 (0)
Tumorlysesyndrom	0 (0)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,4)	0 (0)
Muskuläre Schwäche	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,4)	3 (1,1)
Apoplektischer Insult	0 (0)	1 (0,4)
Ischaemischer Schlaganfall	0 (0)	1 (0,4)
Neurotoxizität	1 (0,4)	0 (0)
Krampfanfall	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,5)	5 (1,9)
Akute Nierenschädigung	3 (1,1)	4 (1,5)
Nephropathie toxisch	1 (0,4)	0 (0)
Nierenversagen	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (2,3)	1 (0,4)
Akute respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (0,4)
Aspiration	1 (0,4)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,4)	0 (0)
Lungenerkrankung	1 (0,4)	0 (0)
Pneumonitis	1 (0,4)	0 (0)
Pulmonalarterienthrombose	1 (0,4)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,4)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Blutung	0 (0)	1 (0,4)
a. Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente b. Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin c. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 31: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (CASPIAN – China) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^b N = 61	Chemotherapie ^b N = 62
CASPIAN – China		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	10 (16,4)	7 (11,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (3,3)	1 (1,6)
Anaemie	1 (1,6)	0 (0)
Bone marrow failure	1 (1,6)	0 (0)
Thrombozytopenie	0 (0)	1 (1,6)
Herzerkrankungen	2 (3,3)	0 (0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (1,6)	0 (0)
Arrhythmie	1 (1,6)	0 (0)
Herzaneurysma	1 (1,6)	0 (0)
Herzinsuffizienz	2 (3,3)	0 (0)
Kardiomegalie	1 (1,6)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (4,9)	3 (4,8)
Asthenie	0 (0)	1 (1,6)
Tod	2 (3,3)	2 (3,2)
Fieber	1 (1,6)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,6)	1 (1,6)
Lungeninfektion	0 (0)	1 (1,6)
Pneumonie	1 (1,6)	0 (0)
Untersuchungen	3 (4,9)	3 (4,8)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0)	1 (1,6)
Renale Kreatininclearance vermindert	3 (4,9)	1 (1,6)
Haemoglobin erniedrigt	0 (0)	1 (1,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,6)	0 (0)
Hypokaliämie	1 (1,6)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (3,3)	0 (0)
Zystische Lungenerkrankung	1 (1,6)	0 (0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (1,6)	0 (0)
Schlafapnoe-Syndrom	1 (1,6)	0 (0)
a. Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente b. Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin c. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang D – Ergebnisse zu immunvermittelten Nebenwirkungen

Tabelle 32: Häufige immunvermittelte UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^b vs. Chemotherapie^b (CASPIAN – Gesamt)

Studie Kategorie PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^a N = 325	Chemotherapie ^a N = 327
CASPIAN – Gesamt		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	123 (37,8)	71 (21,7)
Nebenniereninsuffizienz	4 (1,2)	0 (0)
Nebenniereninsuffizienz	4 (1,2)	0 (0)
Dermatitis/Hautausschlag	43 (13,2)	16 (4,9)
Dermatitis	4 (1,2)	0 (0)
Ausschlag	28 (8,6)	12 (3,7)
Ausschlag makulo-papuloes	7 (2,2)	3 (0,9)
Diarrhö/Kolitis	35 (10,8)	37 (11,3)
Diarrhoe	34 (10,5)	35 (10,7)
Hyperthyreose	33 (10,2)	2 (0,6)
Hyperthyroidismus	33 (10,2)	2 (0,6)
Hypothyreose	32 (9,8)	5 (1,5)
Hypothyreose	32 (9,8)	5 (1,5)
Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen	9 (2,8)	7 (2,1)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	4 (1,2)	4 (1,2)
Sonstige: seltene/Diverses	1 (0,3)	4 (1,2)
Pneumonitis	10 (3,1)	5 (1,5)
Pneumonitis	8 (2,5)	5 (1,5)
Thyroiditis	4 (1,2)	0 (0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin		
c. MedDRA-Version 21.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 33: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (CASPIAN – Gesamt)

Studie Kategorie PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^a N = 325	Chemotherapie ^a N = 327
CASPIAN – Gesamt		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	12 (3,7)	8 (2,4)
Nebenniereninsuffizienz	1 (0,3)	0 (0)
Nebenniereninsuffizienz	1 (0,3)	0 (0)
Diarrhö/Kolitis	3 (0,9)	4 (1,2)
Diarrhoe	2 (0,6)	4 (1,2)
Enteritis	1 (0,3)	0 (0)
Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen	2 (0,6)	1 (0,3)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	1 (0,3)	1 (0,3)
Ueberempfindlichkeit	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonitis	4 (1,2)	3 (0,9)
interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonitis	3 (0,9)	3 (0,9)
Diabetes mellitus Typ 1	2 (0,6)	0 (0)
Diabetes mellitus Typ 1	2 (0,6)	0 (0)
a. Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin b. MedDRA-Version 21.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 34: Immunvermittelte schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (CASPIAN – Gesamt)

Studie Kategorie PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Chemotherapie ^a N = 325	Chemotherapie ^a N = 327
CASPIAN – Gesamt		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3	14 (4,3)	6 (1,8)
Diarrhö/Kolitis	5 (1,5)	3 (0,9)
Diarrhoe	4 (1,2)	3 (0,9)
Enteritis	1 (0,3)	0 (0)
Hepatische Ereignisse	1 (0,3)	0 (0)
Hepatitis	1 (0,3)	0 (0)
Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen	3 (0,9)	0 (0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,3)	0 (0)
Überempfindlichkeit	1 (0,3)	0 (0)
Urtikaria	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonitis	3 (0,9)	3 (0,9)
interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Pneumonitis	2 (0,6)	3 (0,9)
Diabetes mellitus Typ 1	2 (0,6)	0 (0)
Diabetes mellitus Typ 1	2 (0,6)	0 (0)
a. Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin b. MedDRA-Version 21.1; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang E – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Patientenliga Atemwegs-erkrankungen e. V. – DPLA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?