

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Durvalumab (Imfinzi®)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 4 A**

*Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder  
Carboplatin oder Cisplatin zur Erstlinienbehandlung  
des ES-SCLC*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>24</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>29</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	30
4.2 Methodik.....	45
4.2.1 Fragestellung.....	45
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	46
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	47
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	48
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	49
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	51
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	52
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	52
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	54
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	54
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	55
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	70
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	82
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	83
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	105
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	106
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	107
4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben - RCT.....	109
4.3.1.3.1.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben - RCT.....	116

4.3.1.3.1.3	Morbidität: Tumoransprechen - RCT .....	128
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie - RCT .....	133
4.3.1.3.1.5	Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand - RCT .....	143
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT.....	221
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse - RCT .....	240
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	408
4.3.1.3.2.1	Mortalität: Gesamtüberleben – RCT .....	427
4.3.1.3.2.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT .....	427
4.3.1.3.2.3	Morbidität: Tumoransprechen – RCT .....	427
4.3.1.3.2.4	Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie – RCT .....	427
4.3.1.3.2.5	Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT.....	428
4.3.1.3.2.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	439
4.3.1.3.2.7	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	443
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	473
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	474
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	474
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	474
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	474
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	475
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	475
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	477
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	478
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	478
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	478
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	478
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	479
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	479
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	481
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	481
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	481
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	481
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	482
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	482
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	482
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	483
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	483
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	483
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	483
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	485
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	499
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	499
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	499

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	499
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	500
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	500
4.6	Referenzliste.....	501
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>507</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>511</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>513</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>514</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>562</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>579</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Durvalumab+EP gegenüber EP.....	32
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-11: Beobachtungsdauern in der CASPIAN-Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	110
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-17: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben .....	117
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-19: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-20: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	123

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Tumoransprechen .....	129
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-23: Ergebnisse für objektive Ansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten Folgetherapie .....	133
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	135
Tabelle 4-27: Ergebnisse für nachfolgende antineoplastische Therapie nach Absetzen der Studienmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Symptomatik und Gesundheitszustand .....	144
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik und Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-30: Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L und PGIC (FAS).....	149
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) und Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 7 und 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-32: Ergebnisse für PGIC-Responder zu Zyklus 6 Tag 1 bzw. Zyklus 7 Tag 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	211
Tabelle 4-33: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	221
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223
Tabelle 4-35: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	225
Tabelle 4-36: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	240
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	243
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	245
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	260
Tabelle 4-40: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	271
Tabelle 4-41: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	313

Tabelle 4-42: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	321
Tabelle 4-43: Ergebnisse für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	333
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	371
Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	381
Tabelle 4-46 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	412
Tabelle 4-47: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der CASPIAN-Studie .....	419
Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	428
Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	439
Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	443
Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	450
Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	451
Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	456
Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	457
Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	462
Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	469
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	475
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	475
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	476
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	476
Tabelle 4-61: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	477

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	479
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	479
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	480
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	480
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	482
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	482
Tabelle 4-68: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Durvalumab+EP gegenüber EP.....	487
Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	499
Tabelle 4-70 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 22.07.2020.....	508
Tabelle 4-71 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily, and Versions(R) 1946 bis heute: 22.07.2020.....	509
Tabelle 4-72 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 22.07.2020.....	509
Tabelle 4-73 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel .....	514
Tabelle 4-74 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel .....	514
Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CASPIAN.....	562
Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CASPIAN.....	580

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Abbildung 2: Flussdiagramm der systematischen bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin.....	81
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	114
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	114
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	115
Abbildung 6: Forest-Plot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	116
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	121
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	121
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	122
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	124
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	125
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	125
Abbildung 13: Forest-Plot für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	127
Abbildung 14: Forest-Plot für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	128

Abbildung 15: Forest-Plot für objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	132
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	136
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	137
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	137
Abbildung 19: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	143
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Ermüdung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	180
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Ermüdung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	180
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Ermüdung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	181
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	181
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	182
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	182
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	183
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit	

dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	183
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	184
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	184
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	185
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	185
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	186
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	186
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	187
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	187
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	188
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	188
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	189
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	189
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	190
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	190
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	191
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	191
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	192
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	192
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	193
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	193
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	194
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	194
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	195
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	195
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	196
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen im Arm oder in der Schulter des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	196
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen im Arm oder in der Schulter des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	197
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen im Arm oder in der Schulter des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	197
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	198
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	198
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	199
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	199
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	200
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	200
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	201
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	201
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	202
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms wunder Mund des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	202
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms wunder Mund des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	203
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms wunder Mund des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	203
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	204
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	204
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	205
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus	

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	205
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	206
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	206
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	207
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	207
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	208
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 7 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	208
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 7 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	209
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 7 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020 und 27.01.2020).....	209
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	210
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	210
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 10 Punkten aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	211
Abbildung 83: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen Ermüdung, Schmerzen und Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	214
Abbildung 84: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	215
Abbildung 85: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	216
Abbildung 86: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome Dyspnoe, Husten und Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	217
Abbildung 87: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schulter und Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	218
Abbildung 88: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	219
Abbildung 89: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 7 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	220
Abbildung 90: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	221
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	229
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	229
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit	

dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	230
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	230
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	231
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	231
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	232
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	232
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	233
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	233
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	234
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	234
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	235
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	235
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	236
Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	236
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	237
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	237
Abbildung 109: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus, der physischen Funktion und der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	239
Abbildung 110: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion, der kognitiven Funktion und der sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	240
Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	251
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	252
Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	252
Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	253
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	253
Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	254

Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	254
Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	255
Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	255
Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	256
Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	256
Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 06.01.2020).....	257
Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	257
Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	258
Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	258
Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	265
Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020).....	265
Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	266
Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	266
Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	267

Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	267
Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) ....	268
Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	268
Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020) .....	269
Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) ....	269
Abbildung 136: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse, nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	406
Abbildung 137: Forest-Plot für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN- Studie, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	407
Abbildung 138: Forest-Plot für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2), schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	408
Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	432
Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 nach Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	433
Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	434
Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 nach Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	435

Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	436
Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 nach Metastasen im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	437
Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms wunder Mund des EORTC QLQ-LC13 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	438
Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	439
Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	441
Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 nach Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	442
Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	443
Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	446
Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Metastasen im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	447
Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	447
Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)....	448
Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)....	448

Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	449
Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) nach Metastasen im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	449
Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	451
Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse (PT Anämie) nach AJCC Stadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	454
Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse (PT Hyperthyroidismus) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	454
Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse (PT Schmerzen Oberbauch) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	455
Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse (PT Schmerzen Oberbauch) nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020) .....	455
Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (PT Anämie) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	457
Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) nach Metastasen im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	460
Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (PT Anämie) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	460
Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (PT Thrombozytopenie) nach Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	461

Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (PT Hypertonie) nach AJCC Stadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) ....	461
Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	465
Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) nach AJCC Stadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	466
Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) nach Metastasen im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	466
Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (PT Leukopenie) nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) ....	467
Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (PT Neutropenie) nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	467
Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (PT Hyperthyroidismus) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	468
Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (PT Schmerzen Oberbauch) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	468
Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (PT Schmerzen Oberbauch) nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020).....	469
Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Diarrhö/Kolitis) nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) ....	471
Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Diarrhö/Kolitis) nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	472
Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Hyperthyreose) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) .....	472

Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Hyperthyreose) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020).....	473
Abbildung 179: Patientenfluss der CASPIAN-Studie (Globale Kohorte, Datenschnitt: 27.01.2020).....	577
Abbildung 180: Patientenfluss der CASPIAN-Studie (Chinesische Kohorte, Datenschnitt: 06.01.2020).....	578

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Anti-HBc	Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen
APF6 bzw. APF12	Anteil lebender Patienten ohne Progression 6 Monate bzw. 12 Monate nach Randomisierung (Proportion of Patients Alive and Progression Free at 6/12 Months from Randomization)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (Blinded Independent Central Review)
BMI	Body-Mass-Index
BOR	Bestes objektives Ansprechen (Best Objective Response)
CFDA	China Food and Drug Administration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
DE	Durvalumab+EP
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
Durva	Durvalumab
ECOG PS	European Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronischer Patientenfragebogen (Electronic Case Report Form)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EP/E	Etoposid und platinbasierte Chemotherapie (entspricht in der vorliegenden Studie Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin)
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index
ES	Fortgeschrittenes Stadium (Extensive Stage)
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HbsAg	HBV-Oberflächenantigen (HBV Surface Antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IO	Immuntherapie (Immune-Oncology)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irRECIST	Immune-related Response Criteria Based on RECIST 1.1
ITT	Intention to Treat
i.v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
IWRS	Interaktives Webdialogsystem (Interactive Web Response System)
KI/CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
KOF	Körperoberfläche

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference)
Min	Minimum
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
n. b.	Nicht berichtet
NB	Nicht berechnet
NE	Nicht auswertbar (Not Estimable)
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
OS12/OS18/OS24	Anteil lebender Patienten 12 Monate, 18 Monate bzw. 24 Monate nach Randomisierung (Overall Survival at 12/18/24 Months after Randomization)
PCI	Prophylaktische Schädelbestrahlung (Prophylactic Cranial Irradiation)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PFS 2	Progressionsfreies Überleben 2 (Progression-free Survival 2)
PGIC	Patient's Global Impression of Change
PK	Pharmakokinetik
PNS	Paraneoplastisches neurologisches Syndrom

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported Outcome)
PT	Preferred Term
QLQ-C30	30-item Core Quality of Life Questionnaire
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SCC	Kleinzelliges Karzinom (Small Cell Carcinoma)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen (Tumor, Node, Metastasis)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design
UE/AE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

### **Fragestellung**

Durvalumab (Imfinzi®) ist in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin zugelassen zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Durvalumab in der oben aufgeführten Indikation im Vergleich zur vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin und Etoposid bzw. Carboplatin und Etoposid (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

### **Datenquellen**

Über eine systematische, den Vorgaben des G-BA folgende Suche wurde die randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CASPIAN (D419QC00001) identifiziert und deren Daten für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Im Speziellen wurden die Ergebnisse der beiden relevanten Studienarme Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (Durvalumab+Etoposid und platinbasierte Chemotherapie [EP], gefolgt von Durvalumab in der Erhaltungstherapie) sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (EP) ausgewertet.

Für die CASPIAN-Studie lagen zwei separate Kohorten vor, die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden primär die Ergebnisse der Gepoolten Analyse beider Kohorten herangezogen. Zusätzlich erfolgte eine separate Darstellung der Ergebnisse beider Kohorten. Die Auswertung der Gepoolten Analyse basierte auf individuellen Patientendaten. Die in diesem Dossier dargestellten Daten beruhen auf dem aktuellen Datenschnitt vom 27.01.2020 für die Globale Kohorte und vom 06.01.2020 für die Chinesische Kohorte.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Um die geeignete Evidenz mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren, wurde nach Datenquellen gesucht, die den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügten und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthielten. Die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien hierzu sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch.

Für die im Dossier dargestellte CASPIAN-Studie wurde gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft. Ein für die Ergebnisse eines Endpunkts als „hoch“ eingestuftes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung, sondern diente zur Diskussion der Aussagesicherheit der vorliegenden Daten.

Jeder der in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte wurde als direkt patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der beschriebenen Operationalisierung gegenübergestellt und verglichen. Für Ereigniszeitanalysen wurden als Effektschätzer Hazard Ratios (HR) inklusive Konfidenzintervall (KI) und p-Wert dargestellt. Darüber hinaus wurde für jeden Behandlungsarm die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI angegeben. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte wurden das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) in % mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert dargestellt, sofern diese berichtet wurden.

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die Veränderung des mittleren Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn mittels Mixed Model Repeated Measures (MMRM) wurde ergänzend in Anhang 4-G abgelegt.

Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten wurden auch für unerwünschte Ereignisse primär Ereigniszeitanalysen herangezogen. Aus Gründen der Vollständigkeit wurden ergänzend auch Häufigkeitsauswertungen mittels OR, RR und ARR inklusive 95%-KI und p-Wert präsentiert. Die Kaplan-Meier-Kurven für die unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) bzw. nach Kategorie wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit sowie der Navigierbarkeit des Dokuments primär in Anhang 4-G abgelegt.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Potenziell auftretende variierende Effekte zwischen den betrachteten Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Interaktionen mit einem p-Wert  $<0,05$  wurden hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das Gesamtfazit diskutiert. Als fazitrelevante Interaktionen galten nur solche, bei denen einzelne Subgruppen mit statistisch signifikanten Effektschätzern eine Effekturnkehr zeigten.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde für die objektive Ansprechrage das OR herangezogen, für alle anderen Endpunkte wurden Ereigniszeitanalysen verwendet, sofern diese berechenbar waren. Für den Fall, dass in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftraten und die

Ereigniszeitanalysen nicht berechenbar waren, wurde das OR zur Beurteilung der statistischen Signifikanz herangezogen.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die für die Nutzenbewertung herangezogene CASPIAN-Studie ist eine randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab+EP und Durvalumab+Tremelimumab+EP im Vergleich zu EP. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ist jedoch nur der Vergleich zwischen Durvalumab+EP und EP (der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie) relevant.

Die Demografie und andere Charakteristika waren zwischen den Patienten im Durvalumab+EP- und im EP-Arm der CASPIAN-Studie insgesamt ausgewogen.

Die Ableitung des Zusatznutzens (vgl. Tabelle 4-1) erfolgte basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Symptomatik und Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Durvalumab+EP gegenüber EP

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>Mortalität</b>						
<b>Gesamtüberleben</b>						Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gepoolte Analyse	245/328 (74,7)	13,4	273/330 (82,7)	10,6	<b>HR: 0,74</b> [0,625;0,884]; 0,0008	
<b>Morbidität</b>						
<b>Progressionsfreies Überleben</b>						Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<b>Progressionsfreies Überleben</b>						
Gepoolte Analyse	287/328 (87,5)	5,0	285/330 (86,4)	5,4	<b>HR: 0,83</b> [0,703;0,980]; 0,0273	
<b>Progressionsfreies Überleben 2</b>						
Gepoolte Analyse	267/328 (81,4)	10,3	288/330 (87,3)	8,9	<b>HR: 0,71</b> [0,603;0,845]; <0,0001	
<b>Tumoransprechen</b>						
<b>Objektive Ansprechrates</b>						
Gepoolte Analyse	260/328 (79,3)	-	234/330 (70,9)	-	<b>OR: 1,57</b> [1,10;2,25]; 0,0131	

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</b>						
<i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</i>						
Gepoolte Analyse	282/328 (86,0)	7,1	308/330 (93,3)	6,7	<b>HR: 0,72</b> <b>[0,611;0,847]; &lt;0,0001</b>	
<b>Symptomatik und Gesundheitszustand</b>						
<i>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>						
<b>Ermüdung</b>						
Gepoolte Analyse	159/321 (49,5)	2,8	161/321 (50,2)	2,2	HR: 0,93 [0,75;1,16]; 0,539	
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>						
Gepoolte Analyse	130/321 (40,5)	NR	131/321 (40,8)	3,8	HR: 0,95 [0,74;1,21]; 0,663	
<b>Schmerzen</b>						
Gepoolte Analyse	119/321 (37,1)	4,1	103/321 (32,1)	NR	HR: 1,15 [0,88;1,50]; 0,309	
<b>Dyspnoe</b>						
Gepoolte Analyse	90/321 (28,0)	NR	84/321 (26,2)	NR	HR: 1,04 [0,77;1,41]; 0,792	
<b>Schlaflosigkeit</b>						
Gepoolte Analyse	99/321 (30,8)	NR	103/321 (32,1)	NR	HR: 0,89 [0,67;1,17]; 0,408	
<b>Appetitverlust</b>						
Gepoolte Analyse	123/321 (38,3)	4,1	115/321 (35,8)	4,1	HR: 1,00 [0,77;1,29]; 0,993	
<b>Obstipation</b>						
Gepoolte Analyse)	112/321 (34,9)	NR	100/321 (31,2)	NR	HR: 1,07 [0,82;1,40]; 0,622	
<b>Diarrhö</b>						
Gepoolte Analyse	62/321 (19,3)	NR	73/321 (22,7)	NR	HR: 0,78 [0,55;1,09]; 0,149	
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>						
Gepoolte Analyse	101/321 (31,5)	NR	104/321 (32,4)	NR	HR: 0,89 [0,68;1,17]; 0,415	

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</b>						
<b>Dyspnoe</b>						
Gepoolte Analyse	127/321 (39,6)	NR	140/321 (43,6)	3,7	HR: 0,84 [0,66;1,07]; 0,160	
<b>Schmerzen in der Brust</b>						
Gepoolte Analyse	86/321 (26,8)	NR	71/321 (22,1)	NR	HR: 1,15 [0,84;1,58]; 0,388	
<b>Schmerzen im Arm oder in der Schulter</b>						
Gepoolte Analyse	87/321 (27,1)	NR	91/321 (28,3)	NR	HR: 0,85 [0,63;1,14]; 0,276	
<b>Schmerzen an anderen Stellen des Körpers</b>						
Gepoolte Analyse	112/321 (34,9)	NR	103/321 (32,1)	NR	HR: 1,01 [0,77;1,32]; 0,944	
<b>Husten</b>						
Gepoolte Analyse	79/321 (24,6)	NR	77/321 (24,0)	NR	HR: 0,96 [0,70;1,31]; 0,779	
<b>Hämoptoe</b>						
Gepoolte Analyse	26/321 (8,1)	NR	29/321 (9,0)	NR	HR: 0,81 [0,47;1,38]; 0,433	
<b>Wunder Mund</b>						
Gepoolte Analyse	77/321 (24,0)	NR	68/321 (21,2)	NR	HR: 1,04 [0,75;1,45]; 0,789	
<b>Dysphagie</b>						
Gepoolte Analyse	66/321 (20,6)	NR	54/321 (16,8)	NR	HR: 1,13 [0,79;1,62]; 0,516	
<b>Periphere Neuropathie</b>						
Gepoolte Analyse	96/321 (29,9)	NR	98/321 (30,5)	4,1	HR: 0,86 [0,65;1,15]; 0,315	
<b>Alopezie</b>						
Gepoolte Analyse	262/321 (81,6)	0,8	253/321 (78,8)	0,8	HR: 1,04 [0,88;1,24]; 0,642	
<b>EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</b>						
Gepoolte Analyse (MID 10 Punkte)	118/321 (36,8)	4,0	99/321 (30,8)	NR	HR: 1,13 [0,86;1,47]; 0,397	

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
<i>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>						Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>						
Gepoolte Analyse	89/321 (27,7)	NR	92/321 (28,7)	NR	HR: 0,87 [0,65;1,17]; 0,373	
<b>Physische Funktion</b>						
Gepoolte Analyse	94/321 (29,3)	NR	108/321 (33,6)	4,1	HR: 0,80 [0,60;1,05]; 0,109	
<b>Rollenfunktion</b>						
Gepoolte Analyse	132/321 (41,1)	4,0	131/321 (40,8)	3,8	HR: 0,97 [0,76;1,24]; 0,853	
<b>Kognitive Funktion</b>						
Gepoolte Analyse	120/321 (37,4)	NR	113/321 (35,2)	NR	HR: 0,96 [0,74;1,24]; 0,747	
<b>Emotionale Funktion</b>						
Gepoolte Analyse	67/321 (20,9)	NR	84/321 (26,2)	NR	<b>HR: 0,71</b> <b>[0,52;0,98]; 0,042</b>	
<b>Soziale Funktion</b>						
Gepoolte Analyse	132/321 (41,1)	4,0	132/321 (41,1)	3,9	HR: 0,95 [0,74;1,20]; 0,656	
<b>Unerwünschte Ereignisse - Zeit bis zum ersten Auftreten</b>						
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>						Zusatznutzen nicht belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>						
Gepoolte Analyse	320/325 (98,5)	0,3	318/327 (97,2)	0,2	HR: 0,99 [0,85;1,16]; 0,8898	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>						
Gepoolte Analyse	110/325 (33,8)	NR	119/327 (36,4)	NR	HR: 0,78 [0,60;1,02]; 0,0665	
<b>Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>						
Gepoolte Analyse	37/325 (11,4)	NR	32/327 (9,8)	NR	HR: 0,98 [0,60;1,60]; 0,9381	
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)</b>						
Gepoolte Analyse	219/325 (67,4)	0,5	222/327 (67,9)	0,5	HR: 0,98 [0,81;1,18]; 0,8010	

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2)</b>						
Gepoolte Analyse	101/325 (31,1)	NR	96/327 (29,4)	NR	HR: 1,04 [0,79;1,38]; 0,7842	
<b>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>						
Gepoolte Analyse	123/325 (37,8)	14,5	71/327 (21,7)	NR	<b>HR: 1,62</b> <b>[1,21;2,19]; 0,0012</b>	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>						
Gepoolte Analyse	12/325 (3,7)	NR	8/327 (2,4)	NR	HR: 1,05 [0,41;2,79]; 0,9115	
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥3)</b>						
Gepoolte Analyse	14/325 (4,3)	NR	6/327 (1,8)	NR	HR: 1,87 [0,72;5,41]; 0,1998	
<b>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2)</b>						
Gepoolte Analyse	109/325 (33,5)	NR	65/327 (19,9)	NR	<b>HR: 1,57</b> <b>[1,15;2,15]; 0,0042</b>	
Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020 Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020 Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte) Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus						

## Mortalität

### *Gesamtüberleben (OS)*

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab+EP im Vergleich zu EP statistisch signifikant und klinisch relevant um 26% reduziert (HR [95%-KI]: 0,74 [0,625;0,884]; p=0,0008). Dabei war das mediane Überleben klinisch relevant von 10,6 Monaten unter EP auf 13,4 Monate unter Durvalumab+EP verlängert. Für die Gepoolte Analyse lagen Daten bis 18 Monate nach Randomisierung vor. Der nachhaltige positive Effekt von Durvalumab+EP gegenüber EP zeigte sich hier zu den Zeitpunkten zu 12 und 18 Monaten.

Nach 12 Monaten lag der Anteil lebender Patienten bei 54,7% im Vergleich zu 40,5% unter EP, nach 18 Monaten waren es 33,2% im Vergleich zu 24,7%. Für die Globale Kohorte liegen zudem Daten zum 2-Jahresüberleben vor. Dies beträgt unter Durvalumab+EP 22,2% gegenüber lediglich 14,4% bei EP. Diese Zeitwerte bestätigen einen klinisch relevanten und langanhaltenden Effekt der Therapie von Durvalumab+EP. Für die Chinesische Kohorte waren hingegen noch keine Daten zum 2-Jahresüberleben verfügbar.

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung das herausragende Therapieziel mit grundlegender Bedeutung für die Patienten.

Somit zeigt sich in der Endpunktkategorie Mortalität eine bisher nicht erreichte beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### **Morbidität**

#### ***Progressionsfreies Überleben (PFS) und Progressionsfreies Überleben 2 (PFS 2)***

Das Risiko einer Progression oder des Todes unter der Therapie mit Durvalumab+EP war im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant und klinisch relevant um 17% verringert (HR [95%-KI]: 0,83 [0,703;0,980]; p=0,0273). Im Median trat ein Progressionsereignis nach 5,0 Monaten im Durvalumab+EP-Arm und nach 5,4 Monaten im EP-Arm auf, die deutliche Trennung der Kaplan-Meier-Kurven erfolgte erst nach Erreichen des medianen progressionsfreien Überlebens. Ähnlich zum Gesamtüberleben ist hier zudem eine langfristige Wirksamkeit der Therapie nach 12 Monaten zu beobachten mit einer Verdreifachung des Anteils lebender Patienten ohne Progression (17,0% unter Durvalumab+EP im Vergleich zu 5,5% unter EP).

Das Risiko eine zweite Progression zu erleiden oder zu versterben war unter Durvalumab+EP im Vergleich zu EP ebenfalls statistisch signifikant und klinisch relevant um 29% verringert (HR [95%-KI]: 0,71 [0,603;0,845]; p<0,0001). Das mediane progressionsfreie Überleben 2 betrug im Durvalumab+EP-Arm 10,3 Monate, im EP-Arm waren es 8,9 Monate.

#### ***Tumoransprechen (Objektive Ansprechrage, ORR)***

Ein objektives Ansprechen erreichten in der CASPIAN-Studie 79,3% der Patienten aus dem Durvalumab+EP-Arm, im Vergleich zu 70,9% im EP-Arm. Der Anteil an Patienten mit einem objektiven Ansprechen war damit im Durvalumab+EP-Arm statistisch signifikant größer als der Anteil an Patienten im EP-Arm (OR [95%-KI]: 1,57 [1,10;2,25]; p=0,0131).

#### ***Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)***

Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug 7,1 Monate unter Durvalumab+EP und 6,7 Monate unter EP. Das Risiko, aufgrund fehlender Wirksamkeit der Erstlinientherapie eine Folgetherapie zu erhalten oder zu versterben, war unter Durvalumab+EP statistisch signifikant um 28% reduziert (HR [95%-KI]: 0,72 [0,611;0,847]; p<0,0001).

### ***Symptomatik und Gesundheitszustand***

Die Symptomatik und der Gesundheitszustand wurden über die Fragebögen European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 30-item Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) EORTC Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13 (QLQ-LC13) und die visuelle Analogskala (VAS) des EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index (EQ-5D-5L) erhoben.

Für alle Symptomskalen und Symptome des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-LC13 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch der über die VAS des EQ-5D-5L erhobene Gesundheitszustand zeigte keinen Unterschied zwischen der Behandlung mit Durvalumab+EP und der Behandlung mit EP allein.

Eine Zusammenschau der Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten zeigt die positiven Effekte einer Therapie mit Durvalumab+EP sehr eindrücklich:

Da für Patienten mit ES-SCLC eine kurative Therapie nicht mehr als Therapieziel formuliert werden kann, ist das vorrangige Ziel einer Erstlinientherapie – neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens - ein gutes und vergleichsweise dauerhaftes Ansprechen des Tumors sowie die Erhaltung einer guten Lebensqualität unter aktiver Therapie. Eng damit verbunden sind ein langes Aufrechterhalten eines möglichst guten Gesundheitszustands sowie das Hinauszögern von Krankheitsprogression und Folgetherapie. Die in der CASPIAN-Studie in beiden Studienarmen am häufigsten eingesetzte Folgetherapie war eine zytotoxische Chemotherapie. Diese verursacht meist Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenie, Leukopenie, Anämie) und dermatologische Symptome (Alopezie, Hautrötung). Diese Nebenwirkungen können unterschiedliche Ausprägungen haben und mit klinisch bedeutsamen Symptomen für den Patienten verbunden sein. Daher sollte eine erneute Chemotherapie und die damit verbundenen erneut auftretenden Nebenwirkungen soweit wie möglich hinausgezögert werden.

Ein verbessertes Ansprechen des Tumors auf die Therapie kann eine effektivere Kontrolle der Tumorlast und der damit verbundenen Symptome bedeuten. Je länger der Tumor stabil gehalten und ein Progress verhindert werden kann, umso wirksamer kann eine klinisch bedeutsame Verschlechterung des Patienten verzögert werden. Die Belastungen für den Patienten können physischer und psychischer Natur sein und stehen häufig in einem engen Zusammenhang mit dem Einsatz einer Folgetherapie nach Fortschreiten des Tumorwachstums.

Durch Durvalumab+EP wird gegenüber EP ein besseres Ansprechen des Tumors, eine Verzögerung der Zeit bis zur Progression oder zum Tod sowie eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie erreicht.

Insgesamt lässt sich demnach für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.

Ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Durvalumab+EP zeigte sich für die emotionale Funktion hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (HR [95%-KI]: 0,71 [0,52;0,98];  $p=0,042$ ). Das Risiko eine klinisch relevante Verschlechterung der emotionalen Funktion zu erleiden, war im Durvalumab+EP-Arm im Vergleich zum EP-Arm somit um 29% statistisch signifikant verringert. Eine klinisch relevante Verschlechterung der emotionalen Funktion lag im Durvalumab+EP-Arm bei 20,9% der Patienten vor, im EP-Arm waren es 26,2% der Patienten.

Hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus und allen anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion, physische Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erkennen.

Krebspatienten können einer Vielzahl von physischen und psychischen Belastungen ausgesetzt sein. Die Angst vor einem erneuten Tumorwachstum sowie vor Nebenwirkungen einer Folgetherapie kann ein ständiger Begleiter sein und stellt eine emotionale Belastung dar. Neben der Tatsache, dass bei Tumorprogression eine in der Regel zunächst sehr effektive Therapie als nicht mehr wirksam zu beschreiben ist, bedeutet das Fortschreiten der Erkrankung zudem oftmals eine Umstellung auf andere Chemotherapien, welche mit unangenehmen, langwierigen und nebenwirkungsreichen Behandlungen einhergehen können. Die unter der Therapie mit Durvalumab erreichte Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion ist gleichbedeutend mit einer Verzögerung der oft mit einer Behandlung einhergehenden Niedergeschlagenheit, Anspannung und Sorgen, die von großer Relevanz für den Patienten sein können.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Durvalumab+EP gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

## Sicherheit und Verträglichkeit

### *Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse*

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab+EP: 98,5% versus EP: 97,2%), die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95%-KI]: 0,99 [0,85;1,16];  $p=0,8898$ ). Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich für die Gepoolte Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,78 [0,60;1,02];  $p=0,0665$ ). Im Durvalumab+EP-Arm brachen 11,4% der Patienten in der Gepoolten Population die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, im EP-Arm waren es 9,8%. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 0,98 [0,60;1,60]; p=0,9381). Schwere unerwünschte Ereignisse gemäß der allgemeinen Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (CTCAE)-Grad  $\geq 3$  traten unter der Therapie mit Durvalumab+EP bei 67,4% der Patienten auf, im EP-Arm bei 67,9% der Patienten (HR [95%-KI]: 0,98 [0,81;1,18]; p=0,8010). Ein nicht schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 1 oder 2 erfuhren 31,1% der Patienten unter der Therapie mit Durvalumab+EP und 29,4% der Patienten unter der Therapie mit EP (HR [95%-KI]: 1,04 [0,79;1,38]; p=0,7842). Schwere und nicht schwere unerwünschte Ereignisse zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP ersichtlich (HR [95%-KI]: 1,62 [1,21;2,19]; p=0,0012). Ereignisse dieser Art traten bei 37,8% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm und bei 21,7% der Patienten im EP-Arm auf. Der Großteil der Ereignisse war jedoch nicht schwer (CTCAE-Grad 1+2). So wiesen im Durvalumab+EP-Arm 33,5% der Patienten ein nicht schweres unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse auf, im EP-Arm waren es 19,9% der Patienten. Das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse war nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***

Die typischen Nebenwirkungen einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren spiegelten sich in der CASPIAN-Studie hauptsächlich in endokrinen Erkrankungen und in Laborparametern wider und konnten sowohl bei den häufigen unerwünschten Ereignissen, als auch bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse beobachtet werden.

Die Nebenwirkungen Hyper-/ bzw. Hypothyreose (typisch für Immuncheckpoint-Inhibitoren), die sowohl in den häufigen unerwünschten Ereignissen, als auch bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse auftraten, wurden nur bei letzteren für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für den PT Hypertonie zeigte sich für die schweren unerwünschten Ereignisse ein Nachteil für die Therapie mit Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 5,46 [1,47;35,28]; p=0,0092).

Bei den nicht schweren unerwünschten Ereignissen war für die SOC Endokrine Erkrankungen (HR [95%-KI]: 8,77 [4,30;21,08]; p<0,0001) sowie die zugehörigen PT Hyper- und Hypothyreose, den PT Hämoptoe (HR [95%-KI]: 2,58 [1,12;6,63]; p=0,0248), den PT Leukopenie (HR [95%-KI]: 1,80 [1,14;2,88]; p=0,0113) und den PT Schmerzen Oberbauch (HR [95%-KI]: 2,6 [1,14;6,74]; p=0,0223) die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses im Durvalumab+EP-Arm statistisch signifikant kürzer. Unerwünschte Ereignisse zuungunsten von Durvalumab+EP traten zudem für den PT Gewicht erhöht (HR [95%-KI]: 7,88 [1,45;146,19]; p=0,0136) und das PT Amylase erhöht auf (HR [95%-KI]: 6,53 [1,80;41,75]; p=0,0026).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse waren durchgängig von milder bis moderater Schwere und zeigten in den Kategorien Dermatitis/Hautausschlag (HR [95%-KI]: 2,30 [1,30;4,25];  $p=0,0037$ ), Hyperthyreose (HR [95%-KI]: 16,17 [4,91;99,81];  $p<0,0001$ ) und Hypothyreose (HR [95%-KI]: 5,10 [2,15;15,01];  $p<0,0001$ ) einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Durvalumab+EP. Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse zuungunsten von Durvalumab+EP traten hingegen für keine der Kategorien auf.

Die in der CASPIAN-Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Durvalumab+EP waren überwiegend vom CTCAE-Grad 1 oder 2 und somit für den Patienten meist nur durch milde Symptome spürbar. Die in der Studie beobachtete höhere Gewichtszunahme der Patienten im Durvalumab+EP-Arm kann zudem ein Hinweis auf den positiven Effekt der Therapie sein und auf eine bessere Erholung der Patienten bei abnehmender Tumorlast hindeuten. Der innerhalb der unerwünschten Ereignisse dargestellte Nachteil für das PT Hämoptoe spiegelt sich zudem nicht in der erhobenen Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 wider. In der Gepoolten Analyse war für das Symptom Hämoptoe bis zu Zyklus 6 kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Zudem ist bereits bekannt, dass Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Inhibitoren wie Durvalumab verschiedene Immunreaktionen im Körper des Patienten auslösen und es so zu endokrinen Reaktionen wie Hyper- und Hypothyreose und erhöhten Amylase-Werten kommen kann. Sie sind jedoch in der Regel ebenfalls gut therapierbar, von reversibler Natur sowie ggf. therapeutisch auch gut behandelbar (Substitutionstherapien usw.).

Die Vorteile einer Durvalumab-Therapie zeigten sich eindrücklich hinsichtlich des Auftretens chemotherapieassoziiertes Nebenwirkungen, dargestellt durch die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: HR [95%-KI]: 0,55 [0,34;0,87];  $p=0,0098$  und schwere unerwünschte Ereignisse: HR [95%-KI]: 0,72 [0,57;0,91];  $p=0,0063$ ) sowie der PT Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie (schwere unerwünschte Ereignisse: HR [95%-KI]: 0,44 [0,28;0,68];  $p=0,0002$ ; 0,72 [0,54;0,97];  $p=0,0314$  bzw. 0,52 [0,28;0,92];  $p=0,0245$  und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: HR [95%-KI]: 0,35 [0,11;0,91];  $p=0,0303$ ; 0,30 [0,07;0,98];  $p=0,0466$  bzw. 0,10 [0,01;0,51];  $p=0,0030$ ). Unter Behandlung mit Durvalumab+EP konnte das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems um 45 bzw. 28% (schwerwiegende bzw. schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) verringert werden. Das Risiko für das Auftreten einer schwerwiegenden Anämie konnte durch die Behandlung mit Durvalumab um 65% verringert werden, für die schwerwiegenden Neutropenien waren es 70% und für die schwerwiegenden Thrombozytopenien waren es 90%.

Die genannten Nebenwirkungen der Chemotherapie können mit diversen Beschwerden einhergehen.

Typisch für eine Anämie sind Beschwerden, die aus einer reduzierten Sauerstofftransportkapazität resultieren. Dazu gehören u. a. Müdigkeit, verminderte geistige und körperliche Leistungsfähigkeit, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Kopfschmerzen, Schwindel (bis hin zur Ohnmacht), Sehstörungen, Ohrgeräusche sowie Herzklopfen und Brustschmerzen. Eine anhaltende Unterversorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff kann darüber hinaus zu einer

potenziell lebensbedrohlichen myokardialen Schädigung mit dem Leitsymptom der Angina Pectoris führen. Um die Symptome schnell zu verbessern, werden, insbesondere beim Auftreten einer schweren Anämie wie die in der CASPIAN-Studie vorliegenden, Bluttransfusionen durchgeführt, welche wiederum mit gewissen Risiken (z. B. Leberentzündungen als Folge einer Infektion, Schwächung der Immunabwehr, allergischen Reaktionen) einhergehen.

Neutropenien hingegen führen zu einer geschwächten Immunabwehr, was wiederum häufige und langanhaltende Infektionen (bakteriell oder mykotisch) zur Folge haben kann, und sich durch Fieber, Schüttelfrost und systemische Kreislaufreaktionen bemerkbar machen kann. Eine akute, schwere Neutropenie (insbesondere, wenn ein anderer Faktor vorliegt, wie z. B. eine Krebserkrankung) beeinträchtigt das Immunsystem erheblich und kann schnell zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. In solchen Fällen wird eine empirische, hoch dosierte, intravenöse (i.v.) Therapie mit Breitspektrumantibiotika und Mykotika unumgänglich. Es werden häufig myeloische Wachstumsfaktoren verwendet, um die Neutrophilenzahl zu erhöhen und Infektionen bei Patienten mit schwerer Neutropenie (z. B. nach intensiver Chemotherapie) zu verhindern. Letztendlich kann es bei schweren Neutropenien sogar notwendig sein, wirksame Therapiekonzepte aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen zu beenden, bzw. Dosisanpassungen vorzunehmen und/oder Therapieverzögerungen in Kauf zu nehmen.

Thrombozytopenien treten auf, wenn durch das Knochenmark ungenügend Thrombozyten gebildet werden, oder diese in zu großer Anzahl wieder zerstört werden. Dadurch können vermehrt Blutungen ausgelöst werden, die je nach Thrombozytenzahl von minimalen Hauteinblutungen bis zu schweren Organblutungen, vor allem im Gastrointestinaltrakt oder auch im zentralen Nervensystem (ZNS), reichen können. Werden die Thrombozytopenien durch Arzneimittel, wie z. B. onkologische Therapien, ausgelöst, kann eine Unterbrechung oder auch ein Absetzen der Therapie notwendig sein. Bei schweren Blutungen können teilweise auch Thrombozytentransfusionen und nachfolgende Anpassungen der Dosierungen bzw. Therapieabbrüche erforderlich werden.

Da es sich bei den hier betrachteten unerwünschten Ereignissen um schwerwiegende und schwere Symptome handelt, ist davon auszugehen, dass die Patienten durch diese unerwünschten Ereignisse stark beeinträchtigt sind und diese eine erhebliche Belastung darstellen. Ein Hinauszögern dieser Ereignisse stellt einen bedeutenden und großen Vorteil für die Patienten dar.

Ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil für die Behandlung mit Durvalumab+EP wurde zudem für den PT periphere Neuropathie bei nicht schweren unerwünschten Ereignissen deutlich (HR [95%-KI]: 0,25 [0,06;0,80]; p=0,0181). Das Risiko für eine periphere Neuropathie konnte hier um 75% verringert werden. Eine periphere Neuropathie ist eine schlecht therapierbare und häufig chronisch verlaufende Erkrankung, deren Symptome sich akkumulieren. Eine auftretende periphere Nervenschädigung kann zu sensorischem Verlust, Schmerzen und bei Auftreten von starker Schwäche zu Ganginstabilität mit Sturzrisiko führen. Eine schmerzhafte Neuropathie kann darüber hinaus zu Folgeerkrankungen wie komorbiden Depressionen, Angstzuständen und Schlafstörungen

führen. Entsprechend kann das Auftreten von peripheren Neuropathien eine erhebliche Belastung für den Patienten darstellen. Das Auftreten von peripheren Neuropathien der Schweregrade 1 und 2 kann sowohl asymptomatisch verlaufen, als auch mit milden Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden sein. Periphere Neuropathien können zu 30-40% in Folge einer Chemotherapie auftreten. Bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten geht dies mit dem Auftreten von Schmerzen einher und eine Vermeidung bzw. Reduktion dieser Nebenwirkung ist somit von großer Bedeutung für die Lebensqualität der Patienten.

Für die Kategorie Sonstige seltene/Diverses der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,00 [NE;0,61]; p=0,0182). Die aufgetretenen Ereignisse im EP-Arm waren die PT Vaskulitis und Perikarditis und gehörten zu den nicht schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 1+2).

In der Gesamtschau ergeben sich bei Betrachtung der Verträglichkeit sowohl Vorteile als auch Nachteile durch eine Therapie mit Durvalumab+EP, sodass sich für die unerwünschten Ereignisse **ein Zusatznutzen nicht belegen** lässt.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Mit der CASPIAN-Studie liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität) vor.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EP lassen sich vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung bedeutsame signifikante Vorteile in verschiedenen Kategorien der Nutzenbewertung beobachten:

- eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens,
- ein Hinauszögern der Krankheitsprogression, eine effektive Kontrolle der Tumorlast und eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie sowie
- eine längere Erhaltung der emotionalen Funktion.

Darüber hinaus erlaubt die Möglichkeit einer zugelassenen Kombination von Durvalumab mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin eine patientenindividualisierte Auswahl der Chemotherapiekomponenten.

In der Gesamtschau ergibt sich insbesondere aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen und nachhaltigen Verlängerung des Gesamtüberlebens, sowie unter Abwägung der konsistenten Vorteile (schwere/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) gegenüber den möglichen Nachteilen (nicht-schwere/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse) für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Dieser Zusatznutzen gilt für die Behandlung von Patienten mit ES-SCLC, die Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin erhalten, gefolgt von einer Durvalumab-Erhaltungstherapie als Erstlinientherapie.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Im vorliegenden Dossier wurden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Die Bewertung erfolgte auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu den laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) 2 Abs. 3 und 4, patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden die Daten der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CASPIAN (D419QC00001), im Speziellen der relevante Studienarm Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (Durvalumab+EP) der Studienpopulation, herangezogen.

Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgte im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin und Etoposid bzw. Carboplatin und Etoposid

(siehe Modul 3, Abschnitt 3.1). Mit der CASPIAN-Studie stand für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin somit eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zur Verfügung.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Um relevante Studien zur Beantwortung der Fragestellung im Abschnitt 4.2.1 zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Durchführung systematischer Recherchen definiert. Diese wurden nachfolgend tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Einschlusskriterium</b>		<b>Ausschlusskriterium</b>	
<b>Patientenpopulation</b>	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	<b>E1</b>	Patienten unter 18 Jahre Anderes Krankheitsstadium bzw. andere Erkrankung Andere Therapielinie	<b>A1</b>
<b>Intervention</b>	Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin	<b>E2</b>	(Kombinations-) Therapien mit anderen Wirkstoffen	<b>A2</b>
<b>Vergleichstherapie</b>	Etoposid mit entweder Carboplatin oder Cisplatin	<b>E3</b>	Abweichende Behandlung	<b>A3</b>

	<b>Einschlusskriterium</b>		<b>Ausschlusskriterium</b>	
<b>Endpunkte</b>	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidität (z. B. progressionsfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)	<b>E4</b>	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien	<b>A4</b>
<b>Studientyp</b>	RCT	<b>E5</b>	Andere Studientypen: Einarmige Studien Fall-Kontroll-Studien Anwendungsbeobachtungen Einzelfallberichte Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien Tierexperimentelle Studien	<b>A5</b>
<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	<b>E6</b>	-	<b>A6</b>
<b>Publikationstyp</b>	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, welches den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	<b>E7</b>	Reviews; Nachrichtenartikel; Meeting-Abstracts oder -Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse <sup>a</sup> etc.	<b>A7</b>
<p>a: In der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ES: Fortgeschrittenes Stadium; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom</p>				

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Für die systematische bibliografische Literaturrecherche wurden Daten aus den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane berücksichtigt. Der Zugang erfolgte über die Plattform

OVID. Für die Suche in jeder der Datenbanken wurde eine individuell auf die Suchoberfläche zugeschnittene Suchstrategie angewendet, getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp. Die Einschränkung nach Studientyp erfolgte für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE über den Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität. Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt.

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit dem Datum der Suche erfolgte in Anhang 4-A. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wurde in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen wurden in Anhang 4-C aufgeführt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Für die systematische Studienregistersuche wurden die im Folgenden genannten Studienregister herangezogen:

- ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>)
- EU-CTR ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu))
- ICTRP, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (<http://apps.who.int/trialsearch/>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine auf die Suchoberfläche individuell adaptierte Suchstrategie zum Einsatz. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Durch die verwendeten Suchstrategien wurden keine allgemeinen Einschränkungen vorgenommen.

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit Datum und Trefferzahl erfolgte in Anhang 4-B. Das Ergebnis der systematischen Suche in den Studienregistern wird in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die ausgeschlossenen Registereinträge wurden im Anhang 4-D aufgeführt.

Ergänzend wurde nach in diesen Studienregistern identifizierten und für das Anwendungsgebiet relevanten Studien auch in den folgenden Studienregistern gesucht:

- Clinical Data Suchportal der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>)

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche auf der Webseite des G-BA beschränkte sich auf RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin. Für Durvalumab wurde folgendes Nutzenbewertungsverfahren identifiziert:

- Durvalumab (Vorgangsnummer 2018-10-15-D-402)

Das auf der Webseite des G-BA identifizierte frühere Nutzenbewertungsverfahren zu Durvalumab enthält keine Daten zur relevanten Zulassungsstudie CASPIAN. Auch andere relevante Studien im Anwendungsgebiet wurden auf der Webseite des G-BA nicht identifiziert.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Zuge der systematischen Recherchen identifizierten Publikationen bzw. Einträge wurden anhand des Abstracts bzw. des Registereintrags von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Hierbei wurden die jeweils in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt. Potenziell relevante Publikationen wurden anschließend im Volltext gesichtet und entsprechend dem Studienpool zugewiesen, oder unter Angabe eines Ausschlussgrunds verworfen. Diskrepanzen hinsichtlich der Relevanz einzelner Publikationen oder Registereinträge wurden im Konsens durch Diskussion oder durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst. Nach weiteren Informationen zu identifizierten Studien wurde anschließend auch in den Studienregistern von EMA und AMIS sowie auf der Internetseite des G-BA gesucht.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der in diesem Dossier vorliegenden RCT wurde das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch untersucht. Die Bewertung der Studie erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht (CSR), dem Studienprotokoll (CSP) sowie dem statistischen Analyseplan (SAP).

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene richtete sich nach den Angaben der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Somit wurden folgende Verzerrungsaspekte untersucht:

#### **Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte auf Studienebene

**Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde tabellarisch zusammengefasst. Gemäß VerfO wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ lag vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ wurde in der Bewertung des Ergebnisses für den Endpunkt berücksichtigt. In diesem Fall wurden gegebenenfalls Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung diente zur Diskussion der Aussagesicherheit der vorliegenden Daten.

**4.2.5 Informationssynthese und -analyse****4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Das Design und die Methodik der für die Fragestellung relevanten Studie wurden extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Darstellung der RCT erfolgte dabei gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien wurden zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen, da mit der CASPIAN-Studie eine direkt vergleichende RCT vorlag.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

Die vorliegende Nutzenbewertung basierte auf den Daten der randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie CASPIAN.

#### **Patientencharakteristika**

Folgende Patientencharakteristika wurden zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Patienten herangezogen:

##### **Demografie**

- Alter (in Jahren und nach Altersgruppe [<50 Jahre, ≥50-<65 Jahre, ≥65-<75 Jahre, ≥75 Jahre])

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (kaukasisch, schwarz oder afro-amerikanisch, asiatisch, andere, fehlend)
- Ethnie (hispanisch oder Latino, nicht hispanisch oder Latino, fehlend)
- Gewicht (in kg und nach Gewichtsgruppe [<70 kg, 70-90 kg, >90 kg, fehlend])
- Größe (in cm)
- Body-Mass-Index (BMI) (in  $\text{kg/m}^2$  und nach BMI-Kategorien [ $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ - $<25,0 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ - $<30,0 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ , fehlend])
- Raucherstatus (aktiver Raucher, ehemaliger Raucher, Nichtraucher)

### ***Krankheitscharakteristika***

- WHO/European Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS): (0: normale Aktivität, 1: eingeschränkte Aktivität)
- Primäre Tumorlokalisation (Lunge)
- American Joint Committee on Cancer (AJCC) Stadieneinteilung (Stadium III, Stadium IIIA, Stadium IIIB, Stadium IV)
- Histologie (kleinzelliges Karzinom [neuroendokrin], kleinzelliges Karzinom [kombiniert], andere)
- Metastasen im Gehirn/ZNS (ja)
- Lebermetastasen (ja)

### ***Angaben zu Vorbehandlung***

- Zytotoxische Chemotherapie
- Radiotherapie (adjuvant, palliativ, definitiv)

### ***Stratifizierungsfaktoren***

- Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 bei Randomisierung (Interaktives Sprachdialogsystem [IVRS]) (Cisplatin, Carboplatin)
- Tatsächlich erhaltene platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 (Cisplatin, Carboplatin, keine)

Im Rahmen der Patientencharakteristika wurden stetige Merkmale anhand des Mittelwertes (MW) und der zugehörigen Standardabweichung (SD) sowie des Medians und der Angabe von Minimum (Min) und Maximum (Max) dargestellt. Kategoriale Merkmale wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben.

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Im vorliegenden Dossier wurden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse

berichtet. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der CASPIAN-Studie erhoben und berücksichtigt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben inkl. Anteil lebender Patienten 12 Monate bzw. 18 Monate (für die Globale Kohorte zusätzlich 24 Monate) nach Randomisierung
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben inkl. Anteil lebender Patienten ohne Progression 6 Monate bzw. 12 Monate nach Randomisierung und progressionsfreies Überleben 2
  - Tumoransprechen: Objektive Ansprechrates
  - Zeit bis zur ersten Folgetherapie
  - Symptomatik und Gesundheitszustand
    - EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen und Einzelsymptome
    - EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen
    - EQ-5D-5L VAS
    - Ergänzend: Patient's Global Impression of Change (PGIC)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
- Unerwünschte Ereignisse
  - Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:
    - Unerwünschte Ereignisse
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
    - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
    - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
    - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2)
  - Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse:
    - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
    - Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
    - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2)
  - Häufige unerwünschte Ereignisse; Auswertungen nach SOC und PT:
    - Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

- Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT
- Häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) nach SOC und PT
- Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie:
  - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie
  - Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach Kategorie
  - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2) nach Kategorie

### **Patientenrelevanz und Operationalisierung der Endpunkte**

Die Patientenrelevanz und die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte sowie die Validierung der Messinstrumente wurden im Folgenden dargestellt.

#### ***Mortalität: Gesamtüberleben***

##### *Operationalisierung und Validität*

In der CASPIAN-Studie wurde der primäre Endpunkt Gesamtüberleben als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund operationalisiert. Zusätzlich wurde der Anteil lebender Patienten 12 Monate und 18 Monate nach Randomisierung dargestellt. Für die Globale Kohorte wurde zusätzlich der Anteil lebender Patienten 24 Monate nach Randomisierung dargestellt. Die Interpretation dieses Endpunktes ist objektiv durchführbar und die Validität des Endpunktes ist gegeben.

##### *Patientenrelevanz*

Das Gesamtüberleben ist unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung ein herausragendes Therapieziel mit grundlegender Bedeutung für die Patienten (1, 2). Aufgrund der eindeutigen Definition, der objektiven Erhebung und der guten Messbarkeit, vor allem aber aufgrund der unmittelbaren Patientenrelevanz, wird das Gesamtüberleben häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen (3). Darüber hinaus ist dieser Endpunkt explizit in der VerFO des G-BA als patientenrelevant definiert (4).

Auch die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die objektive Ansprechrate werden von der EMA in Kombination mit dem Gesamtüberleben als wichtige Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels erachtet (1, 5, 6) und wurden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevante Endpunkte dargestellt.

### ***Morbidität: Progressionsfreies Überleben***

#### *Operationalisierung und Validität*

Die Endpunktkategorie progressionsfreies Überleben umfasste im vorliegenden Dossier progressionsfreies Überleben sowie progressionsfreies Überleben 2. Das progressionsfreie Überleben wurde in der CASPIAN-Studie operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, je nachdem welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist. Zusätzlich wurde der Anteil lebender Patienten ohne Progression 6 Monate bzw. 12 Monate nach Randomisierung dargestellt. Die Beurteilung, ob eine Progression stattgefunden hat, erfolgte durch den Prüfarzt anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST-Kriterien Version 1.1) (7). Progressionsfreies Überleben ist objektiv und eindeutig unter Anwendung definierter Beurteilungskriterien quantifizierbar und erfasst das Fortschreiten der Tumorerkrankung. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell verzerren, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss. Das progressionsfreie Überleben wird häufig auch als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet (8). Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt das progressionsfreie Überleben als klinisch und somit patientenrelevanten Endpunkt an, da dieser trotz kleiner Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht (9).

Das zusätzlich erhobene progressionsfreie Überleben 2 wurde in der CASPIAN-Studie operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Progression oder bis zum Eintreten des Todes aus jeglichem Grund ohne zweite Progression, je nachdem welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist. Die Beurteilung erfolgte durch den Prüfarzt mittels jeweiliger Routinemethoden (wie z. B. objektive radiologische Bildgebung, symptomatische Progression) gemäß der RECIST-Kriterien; Version 1.1 (7).

#### *Patientenrelevanz*

Patienten mit ES-SCLC haben nach erfolgter Erstlinientherapie ein hohes Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung in Form von lokaler Progression oder weiterer Ausbildung von Fernmetastasen (10, 11). Das Fortschreiten der Grunderkrankung ist für den Patienten immer ein einschneidendes Ereignis, denn es kann sowohl eine Verschlechterung der Symptomatik als auch der Lebensqualität bedeuten (12, 13). Eine zunehmende Raumforderung sowie eine fortschreitende Ausbreitung des Tumors verursacht eine Vielzahl von tumorbedingten Krankheitssymptomen, welche den Patienten in seinem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten können. Bei Patienten mit ES-SCLC ist eine Heilung in nur sehr wenigen Ausnahmefällen möglich. Ziel der individuellen (palliativen) Therapie ist im Wesentlichen ein möglichst langer Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität, die Linderung psychischer Beschwerden sowie eine Betreuung des sozialen Umfelds (9, 10). Diese Therapieziele können nur dann adäquat erreicht werden, wenn das Ansprechen des Tumors auf die Therapie regelmäßig kontrolliert wird und bei nachgewiesenem Progress sowohl weitere Maßnahmen eingeleitet werden als auch eine nicht mehr wirksame Therapie mit ihren verbundenen Nebenwirkungen gestoppt wird. Die zeitliche Verzögerung des

Tumorwachstums bzw. die effektive Kontrolle der Tumorlast, ausgedrückt über das progressionsfreie Überleben, ist somit für die Patienten von großer Relevanz, weil dadurch die Zeitspanne ohne zusätzliche belastende Nebenwirkungen einer Folgetherapie ausgedehnt werden kann. Darüber hinaus stellt die Angst vor dem Fortschreiten des Tumors eine starke psychosoziale Belastung für die Patienten dar. Wenn ein erneuter Progress auftritt, ist dies für die Patienten ein einschneidendes Ereignis mit Relevanz für die weitere Lebensgestaltung. Sie müssen sich dann erneut mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und sich reduzierenden Therapieoptionen auseinandersetzen. Die Furcht vor langwierigen und nebenwirkungsreichen Behandlungen und daraus resultierendem starkem psychischem und physischem Stress belastet die Patienten sehr. Deshalb ist der Zeitraum, in dem die Patienten ohne Progress und damit ohne akute Todesängste und fortschreitende Symptome leben können, als unmittelbar klinisch und patientenrelevant zu werten (14).

Zusammenfassend sind die Endpunkte progressionsfreies Überleben bzw. progressionsfreies Überleben 2 aufgrund des möglichst langen Hinauszögerns der Krankheitsverschlechterung, der Vermeidung von Therapienebenwirkungen möglicher Folgetherapien sowie durch das Hinauszögerns der großen psychischen Belastung der Patienten als patientenrelevant zu erachten. Zudem erlaubt das progressionsfreie Überleben eine frühe Abschätzung der Wirksamkeit der Therapie, welche nicht durch Folgetherapien verzerrt wird.

### ***Morbidität: Tumoransprechen***

#### *Operationalisierung und Validität*

Die objektive Ansprechrateschreibt den direkten Effekt einer Behandlung auf den Tumor. Sie wurde in der CASPIAN-Studie definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen und basierte auf der Teilpopulation aller Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine messbare Erkrankung aufwiesen. Die Beurteilung des Ansprechens der Tumoren erfolgte durch den Prüfarzt gemäß der RECIST-Kriterien; Version 1.1 (7).

#### *Patientenrelevanz*

Eine schnelle und effektive Kontrolle respektive Reduktion der Tumorlast, gemessen anhand der objektiven Ansprechrates, ist von immenser Bedeutung für die Patienten. Ein Fortschreiten der Erkrankung verursacht eine Vielzahl von tumorassoziierten Symptomen, welche die Patienten körperlich stark einschränken und zusätzlich psychisch belasten können – insbesondere wenn Schmerzen und Atemnot auftreten. Ein schnelles Ansprechen des Tumors ist ein wichtiges klinisches Maß für die Ermittlung der Wirksamkeit der Therapie. Die Erhebung der objektiven Ansprechrates ist in der Onkologie ein etabliertes Vorgehen und stellt bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen im metastasierten Stadium ein valides Messinstrument sowie ein bedeutsames Therapieziel dar (3). Darüber hinaus stellt die EMA fest, dass die objektive Ansprechrates bei den meisten Krebserkrankungen als überzeugendes Maß für die Antitumoraktivität eines Wirkstoffes betrachtet werden kann (1). Ziel der palliativen Therapie ist es zudem, das Fortschreiten der Erkrankung über möglichst lange Zeit

hinauszuzögern sowie eine Verlängerung der Lebenszeit bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität durch Verminderung tumorbedingter Symptome zu erreichen (9, 10).

Das Tumoransprechen ist somit in hohem Maße patientenrelevant. Dementsprechend wurde die objektive Ansprechrates als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

### ***Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie***

#### *Operationalisierung und Validität*

Der Endpunkt wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Start der ersten Folgetherapie nach Abbruch der Behandlung oder bis zum Tod. Der Zeitpunkt des Beginns einer Folgetherapie lässt sich unverzerrt und objektiv bestimmen und definiert in der Praxis den Zeitraum von der Randomisierung bis zu dem Zeitpunkt, ab dem der behandelnde Arzt und der Patient die Progression und die Krankheitssituation als klinisch so relevant einstufen, dass eine Folgetherapie eingeleitet werden muss. Die Entscheidung zur Initiierung der Folgetherapie wird demzufolge aus klinischer Notwendigkeit sowie unter Berücksichtigung der individuellen Krankheitssituation getroffen, und spiegelt somit den Behandlungsalltag wider. Eine Folgetherapie wird in der Regel dann etabliert, wenn durch ein laufendes Therapiekonzept kein weiterer klinischer Nutzen mehr für Patienten abgeleitet werden kann.

#### *Patientenrelevanz*

Neben den negativen Auswirkungen einer Krankheitsprogression auf die Lebensqualität und Symptomatik der Patienten, stellt auch die Folgetherapie eine Belastung für viele Patienten dar. Welche Folgetherapie ein Patient nach einer Progression erhält, hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Generell kommen im Stadium ES des SCLC verschiedene zytotoxische Chemotherapien sowie auch immunonkologische Therapien infrage (9). In der CASPIAN-Studie bekamen in der Globalen Kohorte insgesamt 46,2% der Patienten und in der Chinesischen Kohorte 65% der Patienten nach Absetzen der verblindeten Studienmedikation mindestens eine anschließende antineoplastische Therapie. Die am häufigsten verordnete Folgetherapie war dabei eine zytotoxische Chemotherapie; das Einzel-Regime kam dabei häufiger zum Einsatz als die Platin-Dublette oder andere Kombinationen. Der Anteil an Patienten mit nachfolgender Immuntherapie oder anderen Therapien war nur gering (siehe Tabelle 4-27). Dies zeigt, dass die Chemotherapie bei der Behandlung einer Progression im vorliegenden Indikationsgebiet weiterhin eine übergeordnete Rolle spielt.

Chemotherapien sind häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Sehr häufig kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenie, Leukopenie und Anämie). Zudem treten dermatologische Symptome, wie beispielsweise Alopezie, auf (15). Diese Nebenwirkungen können zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität führen. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um Patienten, die bereits eine systemische Chemotherapie als Erstlinienbehandlung erhalten und die damit einhergehenden Nebenwirkungen überstanden haben. Daher ist es von entscheidender Bedeutung für diese

Patienten, die erneute Behandlung mit ebensolchen nebenwirkungsträchtigen, zytotoxischen Therapien in der Zweitlinie hinauszuzögern. Neben der physischen Belastung durch die Nebenwirkungen dieser Therapien kann auch die alleinige Tatsache, dass eine zytotoxische Folgetherapie eingeleitet werden muss, eine psychische Belastung für die Patienten darstellen. Der Patient muss sich damit auseinandersetzen, dass sich mit jeder erneuten Therapieanwendung in einer höheren Therapielinie die Prognose verschlechtert und das Leben bedroht ist.

Folglich kann sich das Hinauszögern nachfolgender Therapien durch eine Krankheitsstabilisierung positiv auf den körperlichen und emotionalen Gesundheitszustand und damit auf die Lebensqualität des Patienten auswirken und ist damit direkt patientenrelevant.

### ***Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand/Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Symptomatik der Erkrankung und der Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten können in klinischen Studien anhand von Fragebögen erfasst werden. In der CASPIAN-Studie wurde die patientenberichtete Symptomatik anhand der validierten Fragebögen QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) und QLQ-LC13 (Symptomskalen), die beide von der EORTC entwickelt wurden, erfasst. Die Messung des Gesundheitszustandes erfolgte über die VAS des validierten Fragebogens EQ-5D-5L der internationalen Forschungsgruppe EuroQol. Ergänzend wurde der PGIC dargestellt. Die gesundheitsbezogene patientenberichtete Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des QLQ-C30 bewertet.

### ***Operationalisierung und Validität***

#### **EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-LC13**

Der EORTC QLQ-C30 ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patienten (16). Er wurde unter anderem für das Lungenkarzinom validiert (17, 18) und dort vielfach zur Erhebung von Symptomen und der Lebensqualität eingesetzt (19, 20). In der CASPIAN-Studie wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet.

Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, die die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen. Der Fragebogen ist wie folgt gegliedert:

- Fünf Funktionsskalen: physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion
- Drei Symptomskalen: Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen
- Fünf einzelne Symptome: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö
- Eine Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung: finanzielle Schwierigkeiten

- Eine Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität: globaler Gesundheitsstatus

Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus. Im Rahmen der Symptomatik wurden, wie bereits zu Beginn erwähnt, die Symptomskalen und die Einzelsymptome sowie zusätzlich die finanzielle Auswirkung der Erkrankung betrachtet, im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstatus.

Der EORTC QLQ-LC13 wurde speziell für das Lungenkarzinom entwickelt und in diesem Anwendungsgebiet validiert (21). Er umfasst 13 Fragen zu lungenkarzinomspezifischen und behandlungsbedingten Symptomen sowie zur Schmerzmedikation. Niedrigere Werte stehen für eine weniger ausgeprägte Symptomatik. Folgende Symptome werden betrachtet:

- Dyspnoe
- Schmerzen in der Brust
- Schmerzen im Arm oder in der Schulter
- Schmerzen an anderen Stellen des Körpers
- Husten
- Hämoptoe
- Wunden Mund
- Dysphagie
- Periphere Neuropathie
- Alopezie

Die Auswertung der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 erfolgt jeweils durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen (22). Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im Vergleich zum Ausgangswert wird für beide Fragebögen als klinisch relevant angesehen (Minimale klinisch relevante Veränderung [MID]) (23, 24).

#### EQ-5D-5L VAS – Gesundheitszustand

Der Fragebogen EQ-5D ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Er wurde von der internationalen Forschungsgruppe EuroQol entwickelt und stellt ein in onkologischen Studien weit verbreitetes (25) und valides Instrument zur Messung des patientenberichteten Gesundheitszustands dar (26, 27). Der EQ-5D ist für die deutsche Bevölkerung validiert (28). In der Vergangenheit wurde dieser Fragebogen bereits in

zahlreichen Studien mit Krebspatienten sowie speziell bei Patienten mit Lungenkarzinom eingesetzt (20, 29). In der CASPIAN-Studie wurde die Version EQ-5D-5L verwendet (26).

Der EQ-5D-5L besteht aus der VAS und einem deskriptiven System. Anhand der VAS beurteilt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). In einer Studie von Pickard et al. wurde für die EQ-5D-5L VAS bei onkologischen Patienten, einschließlich Patienten mit Lungenkarzinom, eine MID von 7 oder 10 bestimmt (30). Das deskriptive System des EQ-5D-5L beinhaltet fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus, welche zusammengefasst als Nutzwert für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden können. Im vorliegenden Dossier wurden nur die Ergebnisse der VAS dargestellt.

### PGIC – Gesundheitszustand

Der PGIC ist ein indikationsübergreifendes Erhebungsinstrument, der den Behandlungserfolg beurteilt und so einen Rückschluss auf den gegenwärtigen Gesundheitszustand des Patienten zulässt. Der PGIC gibt die Einschätzung des Patienten hinsichtlich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes seit Beginn der Behandlung an, die Beurteilung der Behandlung erfolgt dabei anhand von sieben Kategorien (31):

1. Sehr viel besser
2. Viel besser
3. Wenig besser
4. Keine Veränderung
5. Wenig schlechter
6. Viel schlechter
7. Sehr viel schlechter

Der PGIC wurde ergänzend zu den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L VAS dargestellt.

### *Patientenrelevanz*

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome und die Bewahrung einer guten Lebensqualität sind Haupttherapieziele bei der Behandlung von Patienten mit Lungenkarzinom, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern. Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen die meisten Patienten mit ES-SCLC bereits Symptome auf (9, 10). Zu den häufigsten tumorbedingten Symptomen dieser Patienten zählen z. B. Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Hämoptoe, darüber hinaus treten häufig paraneoplastische Syndrome mit endokrinen, autoimmunen und hämatologischen Krankheitsbildern auf (10). Bei zunehmender Schwere der Symptome können diese die Patienten stark belasten und einen erheblichen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausüben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist hierbei ein Sammelbegriff für den von den Patienten

wahrgenommenen Einfluss einer Erkrankung oder ihrer Therapie auf den Alltag sowie auf physische, psychologische und soziale Funktionen sowie das Wohlbefinden (32).

Bei der Nutzenbewertung eines Arzneimittels für die Therapie von Patienten mit ES-SCLC sollte daher ein Behandlungseffekt in Bezug auf die Symptome und die Lebensqualität in besonderem Maße berücksichtigt werden. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stuft die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression einer Erkrankung ein (2).

### ***Unerwünschte Ereignisse***

#### *Operationalisierung und Validität*

In der CASPIAN-Studie wurden alle unerwünschten Ereignisse erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie (exklusive palliative/adjuvante Radiotherapie) gefolgt von einem Abbruch der Studienbehandlung auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.1. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde anhand CTCAE (Version 4.03) eingestuft. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der CASPIAN-Studie nach internationalem Standard sowie detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

Die Darstellung unerwünschter Ereignisse erfolgte sowohl in der Gesamtschau als auch auf der Ebene einzelner MedDRA-SOC und -PT bzw. auf Kategorieebene:

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:
  - Unerwünschte Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Schwere unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$
  - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 1+2
- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse:
  - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
  - Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$
  - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE-Grad 1+2
- Häufige unerwünschte Ereignisse; Auswertungen nach SOC und PT:

- Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT
- Häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) nach SOC und PT
- Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie:
  - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie
  - Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach Kategorie
  - Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2) nach Kategorie

### *Patientenrelevanz*

Die Relevanz von unerwünschten Ereignissen wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) unterstrichen (33, 34). Eine detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Ereignisse können zum Beispiel zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patienten führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden unerwünschte Ereignisse als patientenrelevant erachtet (35).

## **Statistische Methoden**

### *In der Nutzenbewertung berücksichtigte Kohorten*

Für die CASPIAN-Studie lagen zwei separate Kohorten vor, die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte, die beide in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden. Die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte wurden basierend auf dem gleichen Studienprotokoll und SAP durchgeführt, allerdings war eine separate Auswertung der

Chinesischen Kohorte gemäß den Anforderungen der China Food and Drug Administration (CFDA) vorgesehen. Die CASPIAN-Studie wurde nicht für den Vergleich der Wirksamkeitsendpunkte in der Chinesischen Kohorte konzipiert, daher wurden alle statistischen Analysen für die Chinesische Kohorte als explorativ angesehen.

Die Chinesische Kohorte bestand aus allen Patienten, die an Zentren in China (inklusive Taiwan) behandelt wurden und vor der letzten Visite des letzten Patienten der Globalen Kohorte in die Studie eingeschlossen wurden. Nach Abschluss der Rekrutierung für die Globale Kohorte wurde die Rekrutierung in China fortgesetzt. Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, nachdem der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden ausschließlich in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen.

Die Globale Kohorte bestand aus allen Patienten, die an Zentren außerhalb von China (inklusive Taiwan) behandelt wurden sowie den Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde.

Die Gepoolte Analyse bestand aus allen Patienten der Chinesischen und der Globalen Kohorte, wobei Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, für die Gepoolte Analyse der Chinesischen Kohorte zugeordnet wurden. Dies betraf 2 Patienten. Insgesamt wurden in der Globalen Kohorte 537 Patienten in die Behandlungsgruppen Durvalumab+EP oder EP randomisiert, in der Chinesischen Kohorte waren es 123 Patienten.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden primär die Ergebnisse der Gepoolten Analyse beider Kohorten herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Zusätzlich erfolgte eine separate Darstellung der Ergebnisse für beide Kohorten.

### ***Analysepopulationen***

Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) gemäß ITT-Prinzip ausgewertet. Das FAS umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, welche Behandlung die Patienten tatsächlich erhielten.

Für die patientenberichteten Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierte die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung auf allen Patienten aus dem FAS. Für den PGIC erfolgte die Auswertung basierend auf allen Patienten des FAS mit einer PGIC-Bewertung zum Analysezeitpunkt. Für alle Analysen mussten jedoch Daten von Patienten aus einem Zentrum in der Ukraine aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenqualität aus der Analyse ausgeschlossen werden.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem Safety Analysis Set (SAS). Das SAS umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

### ***Darstellung der Analysen***

Für Ereigniszeitanalysen wurden als Effektschätzer HR inklusive KI und p-Wert dargestellt. Darüber hinaus wurde für jeden Behandlungsarm die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI angegeben. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Für unerwünschte Ereignisse wurden primär Ereigniszeitanalysen herangezogen. Neben den Ereigniszeitanalysen wurden aus Gründen der Vollständigkeit zusätzlich auch Häufigkeitsauswertungen (OR, RR und ARR inklusive 95%-KI und p-Wert) präsentiert. Die Kaplan-Meier-Kurven für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT bzw. nach Kategorie wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit sowie der Navigierbarkeit des Dokuments in Anhang 4-G abgelegt.

Für dichotome Endpunkte wurden OR, RR und ARR (in %) mit zugehörigem KI und p-Wert dargestellt, sofern diese berichtet wurden.

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die Veränderung des mittleren Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn mittels MMRM wurde ergänzend in Anhang 4-G abgelegt.

Detailliertere Angaben zu den verwendeten statistischen Modellen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde für die objektive Ansprechrate das OR herangezogen, für alle anderen Endpunkte wurden Ereigniszeitanalysen verwendet, sofern diese berechenbar waren. Für den Fall, dass in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftraten und die Ereigniszeitanalysen nicht berechenbar waren, wurde das OR mit einer Nullzellenkorrektur (Addition des Wertes 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel) zur Beurteilung der statistischen Signifikanz herangezogen.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Für die Nutzenbewertung von Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin lagen zwei separate Kohorten der CASPIAN-Studie vor – die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte. Diese beiden Kohorten wurden basierend auf dem gleichen Studienprotokoll und SAP durchgeführt, allerdings war eine separate Auswertung

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

der Chinesischen Kohorte gemäß den Anforderungen der CFDA vorgesehen. Aufgrund des identischen Studiendesigns und der durch die Ein- und Ausschlusskriterien definierten homogenen Populationen war eine meta-analytische Auswertung der beiden Kohorten grundsätzlich sinnvoll. Daher wurden die beiden Kohorten zusätzlich gemeinsam auf Basis individueller Patientendaten ausgewertet. Diese Auswertung wird im Folgenden als Gepoolte Analyse bezeichnet.

Die Auswertung der Daten auf Patientenebene erfolgte gemäß den Empfehlungen der allgemeinen Methoden des IQWiG im Rahmen eines allgemeinen statistischen Modells mit festen Effekten, in das die Kohorte als Effekt, nicht als Beobachtungseinheit, einging (35). Dazu wurden für die Ereigniszeitanalysen stratifizierte Cox-Proportional-Hazard-Modelle verwendet, die Stratifizierung erfolgte nach der geplanten platinbasierten Chemotherapie sowie nach der Kohorte; für die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurde nur nach der Kohorte stratifiziert. Die p-Werte wurden für Ereigniszeitanalysen basierend auf stratifizierten Log-Rank-Tests bzw. für die unerwünschten Ereignisse basierend auf Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Tests berechnet. Für die Analyse binärer Endpunkte wurden logistische Regressionsmodelle, Log-binomial-Modelle bzw. Binomial-Modelle verwendet, die die Kohorte als Kovariable im Modell beinhalteten.

Forest-Plots wurden zur Visualisierung der Analysen dargestellt. Neben den Effektschätzern und KI der Globalen Kohorte und der Chinesischen Kohorte wurde der Effektschätzer und das KI der Gepoolten Analyse grafisch dargestellt.

Zur Beurteilung der Heterogenität wurden im Rahmen der Gepoolten Analyse Interaktionstests zwischen der Kohorte und der Behandlung durchgeführt. Im Falle einer nicht bedeutsamen Heterogenität (p-Wert des Interaktionstests  $\geq 0,05$ ) wurde die Gepoolte Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Beim Vorliegen eines Hinweises auf bedeutsame Heterogenität (p-Wert des Interaktionstests  $< 0,05$ ) erfolgte eine qualitative Gegenüberstellung der Ergebnisse der einzelnen Kohorten und der gepoolten Analyse.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der darauf basierenden Schlussfolgerungen bei einer Variation methodischer Faktoren. Solche Analysen ergeben sich z. B. bezüglich des gewählten statistischen Modells, hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte, der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation.

Für das vorliegende Dossier wurden bei einem hohen Verzerrungspotenzial eines Endpunktes möglichst weitere Operationalisierungen, sofern verfügbar, analysiert. Für diese zusätzlichen Operationalisierungen wurden verschiedene statistische Analyseverfahren verwendet, um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen wurden im Detail im jeweiligen Abschnitt der betreffenden Endpunkte beschrieben.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Für die CASPIAN-Studie wurden die Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Potenzielle Effektmodifikationen wurden mittels Interaktionstests ermittelt. Diese wurden gemäß der Dossievorlage anhand der Ergebnisse aus Regressionsanalysen basierend auf der Gepoolten Analyse mit entsprechendem Interaktionsterm berechnet. Beim Vorliegen eines Hinweises auf bedeutsame Heterogenität in der Gesamtpopulation (p-Wert des Interaktionstests  $<0,05$ ) wurde die Subgruppenanalyse separat für die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte durchgeführt. Für die Auswertungen zu häufigen unerwünschten Ereignissen wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn der Effekt in der Gesamtpopulation der Gepoolten Analyse statistisch signifikant war.

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppen für alle Endpunkte betrachtet:

- Alter ( $<65$  Jahre versus  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Abstammung (asiatisch versus nicht asiatisch)
- ECOG PS (normal [0] versus abnormal [ $\geq 1$ ])
- AJCC Stadium (Stadium III versus Stadium IV)
- Raucherstatus (Raucher versus Nichtraucher)
- Region (Nord- und Südamerika versus Asien versus Europa)
- Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 (Cisplatin versus Carboplatin)
- Metastasen im ZNS (ja versus nein)

Gemäß VerFO sollen neben den im CSP präspezifizierten Subgruppenanalysen auch die Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte berücksichtigt werden. Anstelle der durch die VerFO vorgeschriebenen Subgruppen Länder und Zentren wurde aufgrund der großen Anzahl an kleinen Zentren und Ländern die im CSP präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Region dargestellt.

Für die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Abstammung, ECOG PS, AJCC Stadium, Raucherstatus, Region, geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 und Metastasen im ZNS wurde die im SAP präspezifizierte Kategorisierung verwendet (36).

### **Generelles Vorgehen bei Subgruppenanalysen**

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend großer Patienten- und Fallzahl durchgeführt. Dazu müssen gemäß des Methodenpapiers des IQWiG in jeder der Subgruppen mindestens 10 Patienten vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sein (35). Andernfalls wurden keine p-Werte aus Interaktionstests dargestellt und auf eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppe verzichtet.

Bei Vorliegen eines Interaktionstests mit einem p-Wert  $<0,05$  kann von einem unterschiedlichen Effekt zwischen den Subgruppen ausgegangen werden. In diesem Fall erfolgte eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppen. Die Beurteilung und Interpretation der Ergebnisse von Subgruppenanalysen erfolgte in Hinblick auf die Validität (multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion). Alle Subgruppenanalysen wurden als exploratorisch angesehen, d. h. es erfolgte keine Adjustierung der p-Werte für das multiple Testen. Falls keine Effektmodifikation zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal bestand, wurde keine nach Subgruppen getrennte Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert. Im Falle von Effektmodifikationen wurden die Einzelergebnisse separat für alle Subgruppen in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert und deren Relevanz diskutiert. Eine Effektmodifikation wurde nur dann als fazitrelevant angesehen, wenn entgegengerichtete statistisch signifikante Effekte in den einzelnen Subgruppen vorlagen.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen sowie eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen kann vermehrt zu zufälligen statistisch signifikanten Ergebnissen führen (35). Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

Für alle Ereigniszeitanalysen basierten die p-Werte der Interaktionstests auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm  $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenmerkmal}$  als Kovariablen. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Für den Endpunkt objektive Ansprechrates basierte der p-Wert des Interaktionstests auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm  $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenmerkmal}$  als Kovariablen. Für den PGIC wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da dieser Fragebogen lediglich ergänzend zu den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L VAS dargestellt wurde.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da mit der CASPIAN-Studie eine direkt vergleichende RCT vorlag. Daher wurde auf eine Beschreibung der Methodik zu indirekten Vergleichen verzichtet.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CASPIAN (D419QC00001)	Ja	Ja	Laufend	Bis zur Progression	<p>Arm A<sup>a</sup>: Durvalumab 1.500 mg i.v. alle drei Wochen für vier Zyklen, anschließend alle vier Wochen als Monotherapie</p> <p>plus</p> <p>Tremelimumab 75 mg i.v. alle drei Wochen für vier Zyklen und einmal in Woche 16</p> <p>plus</p> <p>Carboplatin AUC 5-6 i.v. alle drei Wochen für vier Zyklen</p> <p>oder</p> <p>Cisplatin 75-80 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. alle drei Wochen für vier Zyklen</p> <p>plus</p> <p>Etoposid 80-100 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. über drei Tage alle drei Wochen für vier Zyklen</p> <p>Arm B: Durvalumab 1.500 mg i.v. alle drei Wochen für vier Zyklen, anschließend alle vier Wochen als Monotherapie</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					plus Carboplatin AUC 5-6 i.v. alle drei Wochen für vier Zyklen oder Cisplatin 75- 80 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. alle drei Wochen für vier Zyklen plus Etoposid 80- 100 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. über drei Tage alle drei Wochen für vier Zyklen  Arm C: Carboplatin AUC 5-6 i.v. alle drei Wochen für vier bis sechs Zyklen oder Cisplatin 75- 80 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. alle drei Wochen für vier bis sechs Zyklen plus Etoposid 80- 100 mg/m <sup>2</sup> KOF i.v. über drei Tage alle drei Wochen für vier bis sechs Zyklen
a: Studienarm A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. AUC: Fläche unter der Kurve; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in der Tabelle 4-3 haben den Stand vom 09.07.2020.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

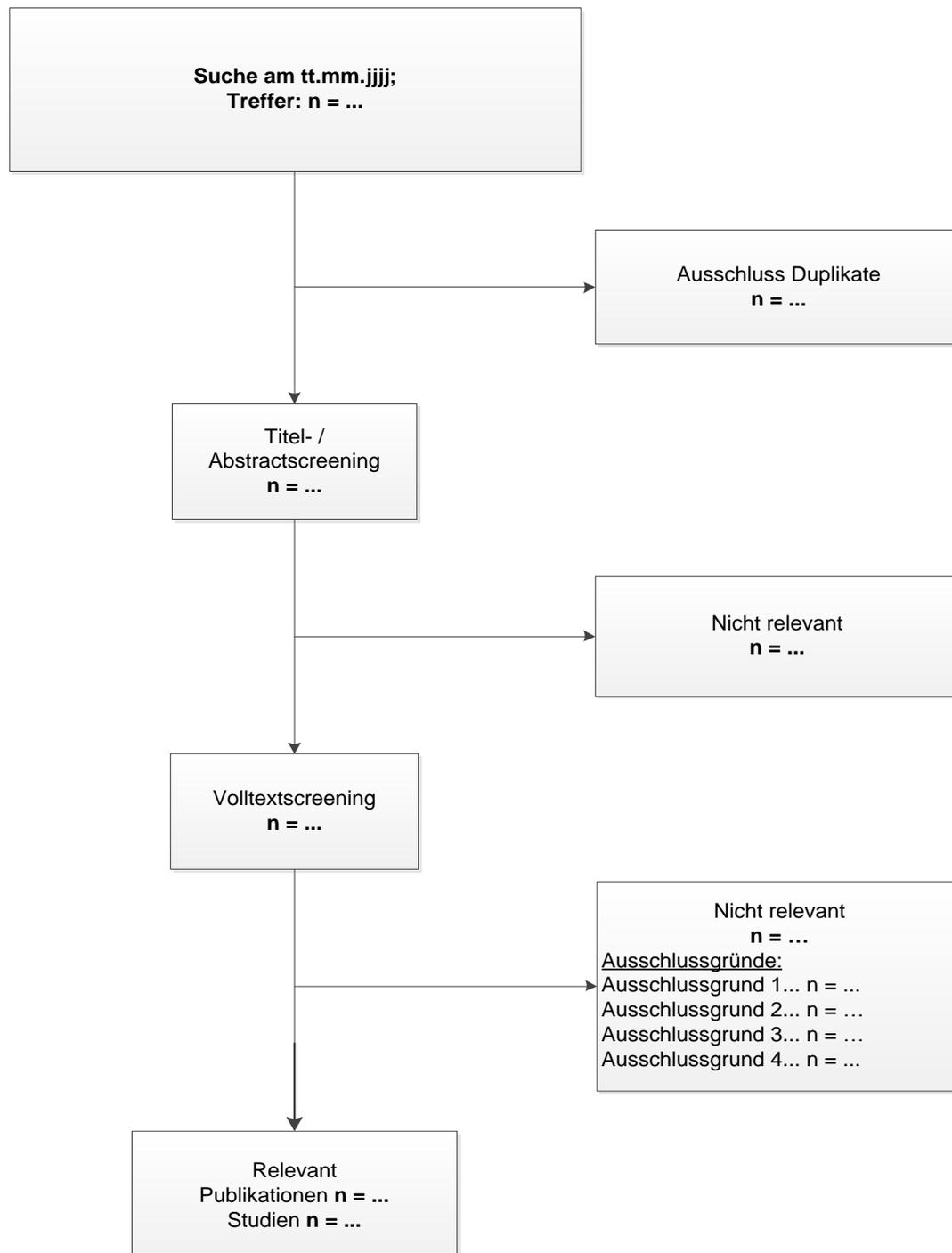


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin wurde am 22.07.2020 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 661 Treffer, die nach Ausschluss der Duplikate zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

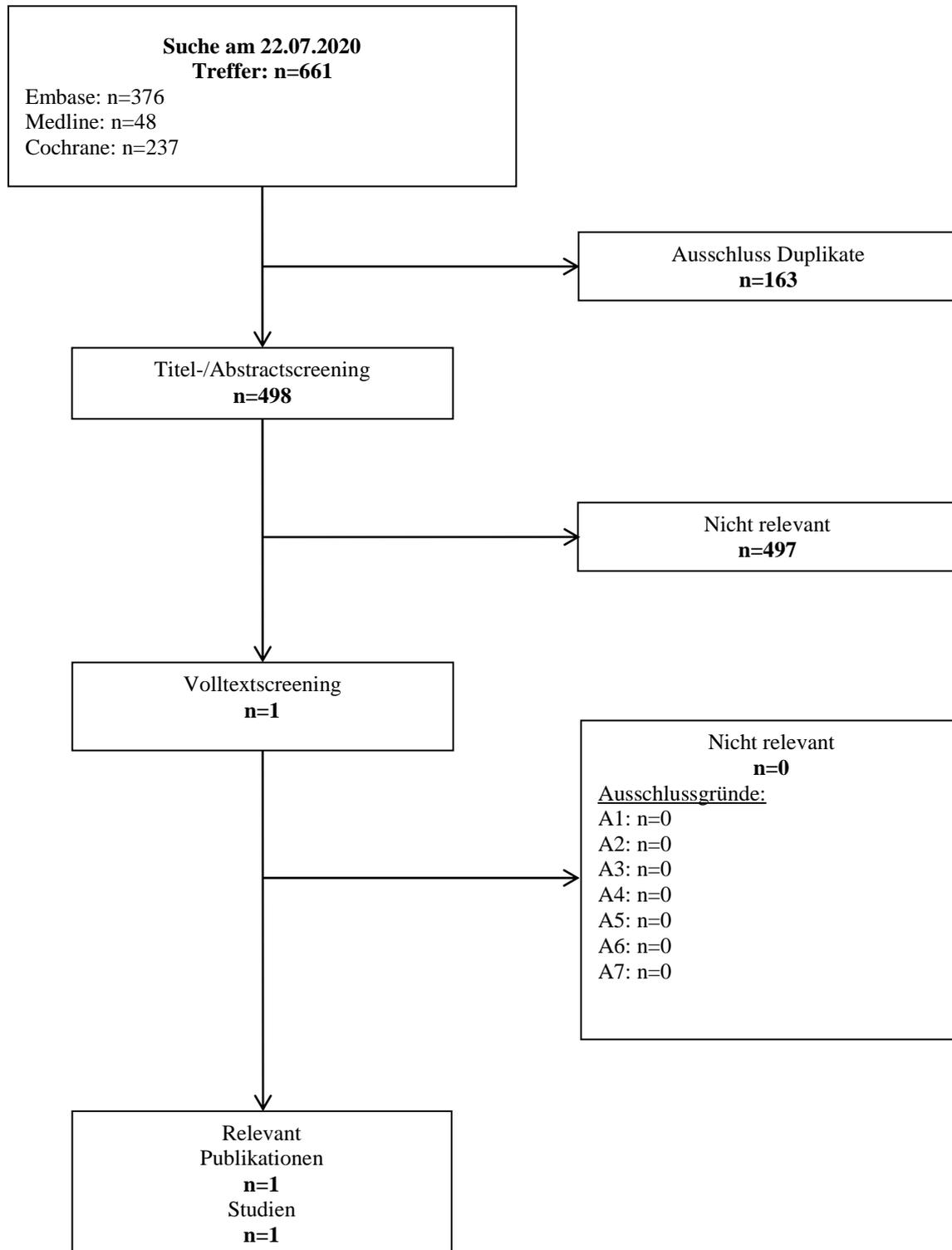


Abbildung 2: Flussdiagramm der systematischen bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Es konnte die Publikation von Paz-Ares et al. zur CASPIAN-Studie identifiziert werden (37). Diese Publikation ist für die Bewertung von Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin relevant.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CASPIAN (D419QC0001)	ClinicalTrials.gov (NCT03043872) (38) EU-CTR (2016-001203-23) (39) WHO-ICTRP (JPRN-JapicCTI-173635, NCT03043872) (40, 41)	Ja	Ja	Laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform;  
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben in der Tabelle 4-5 haben den Stand vom 23.07.2020.

#### **4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Relevante Quellen<sup>a</sup></b>	<b>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)</b>	<b>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)</b>	<b>Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)</b>
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Es wurden keine relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 23.07.2020.

**4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebo-kontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>Aktiv-kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
CASPIAN (D419QC0 0001)	Ja	Ja	Nein	Ja (42-44)	Ja (38-41)	Ja (37)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CASPIAN	Randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1	Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit ES-SCLC <sup>a</sup> ohne vorhergehende Behandlung	<p><u>Globale Kohorte:</u> <b>Durvalumab+ EP (n=268)</b>  <b>EP (n=269)</b></p> <p>Durvalumab+ Tremelimumab+ EP (n=268)</p> <p><u>Chinesische Kohorte:</u> <b>Durvalumab+ EP (n=61)</b>  <b>EP (n=62)</b></p> <p>Durvalumab+ Tremelimumab+ EP (n=65)</p>	<p><u>Screening-Phase:</u> 21 Tage <u>Behandlungsdauer:</u> Behandlung mit EP: bis zu 6 Zyklen im EP-Arm, maximal 4 Zyklen in den anderen beiden Studienarmen. Die Immuntherapie erfolgt bis zur bestätigten Progression oder inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder bis ein anderes Abbruchkriterium erfüllt war. Eine Behandlung über die Progression hinaus war möglich, solange der Patient einen klinischen Nutzen gemäß Einschätzung des Prüfarztes aufweist (EP wurde jedoch auf maximal 4 Zyklen bzw. 6 Zyklen beschränkt). <u>Follow-up:</u> Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben (unabhängig vom</p>	<p><u>Ort der Durchführung:</u> 209 Studienzentren in 23 Ländern in Nord- und Lateinamerika, Europa und Asien/Pazifik (Argentinien, Österreich, Brasilien, Bulgarien, China, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Italien, Japan, Südkorea, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Spanien, Taiwan, Türkei, Ukraine und USA) <u>Zeitraum der Durchführung:</u> <u>Globale Kohorte:</u> Randomisierung des ersten Patienten: 07.04.2017 Randomisierung des letzten Patienten: 29.05.2018 <u>Chinesische Kohorte:</u> Randomisierung des</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> OS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> PFS (inkl. APF6 und APF12), ORR, OS12, OS18 bzw. OS24, PFS 2, TFST, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS, PGIC, UE</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Grund), wurden in das Follow-up eingeschlossen. <u>1. Datenschnitt Globale Kohorte:</u> 11.03.2019 (geplante Interimanalyse der Globalen Kohorte) <u>2. Datenschnitt Globale Kohorte:</u> 27.01.2020 (finale OS-Analyse der Globalen Kohorte) <u>Chinesische Kohorte:</u> 06.01.2020 (OS-Analyse der Chinesischen Kohorte)	ersten Patienten: 23.05.2018 Randomisierung des letzten Patienten: 07.11.2018 Voraussichtliches Studienende: 03/2021	
<p>Die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme wurden durch Fettdruck gekennzeichnet.</p> <p>a: AJCC, 7. Edition, Stadium IV [jegliche T, jegliche N, M1a oder M1b], oder T3–4 durch mehrere zu ausgedehnte Lungenknötchen oder durch ein zu großes Tumor- oder Knotenvolumen, das nicht in einen tolerierbaren Bestrahlungsplan einbezogen werden kann.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; APF6/APF12: Anteil lebender Patienten ohne Progression 6 Monate bzw. 12 Monate nach Randomisierung; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; ES: Fortgeschrittenes Stadium; ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; OS12/OS18/OS24: Anteil lebender Patienten 12 Monate, 18 Monate bzw. 24 Monate nach Randomisierung; PFS 2: Progressionsfreies Überleben 2; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient’s Global Impression of Change; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Durvalumab+EP	EP	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
CASPIAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Durvalumab</b> (1.500 mg)</li> <li>• <b>Etoposid</b> (80-100 mg/m<sup>2</sup>) und entweder <b>Carboplatin</b> (AUC 5-6) oder <b>Cisplatin</b> (75-80 mg/m<sup>2</sup>)</li> </ul> <p>Alle drei Wochen zu Woche 0, 3, 6 und 9.</p> <p>Ab Woche 12 wurde Durvalumab allein alle vier Wochen bis zur bestätigten Progression (oder bis zum Eintreten eines anderen Abbruchkriteriums) verabreicht.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Etoposid</b> (80-100 mg/m<sup>2</sup>) und entweder <b>Carboplatin</b> (AUC 5-6) oder <b>Cisplatin</b> (75-80 mg/m<sup>2</sup>)</li> </ul> <p>Alle drei Wochen zu Woche 0, 3, 6 und 9.</p> <p>Zu Woche 12 und 15 konnten zwei zusätzliche Dosen EP verabreicht werden (nach Ermessen des Prüfarztes, wenn dies klinisch angezeigt war).</p>	<p>Patienten durften keine Vorbehandlung im Stadium ES-SCLC aufweisen.</p> <p>Die Wahl zwischen Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid lag im Ermessen des Prüfarztes.</p> <p>EP wurde jeweils an den Tagen 1, 2 und 3 als i.v. Infusion über 120 min eines jeden Zyklus verabreicht. Durvalumab wurde als i.v. Infusion über 60 min verabreicht.</p> <p>Für Patienten mit einem Gewicht ≤30 kg war eine gewichtsabhängige Dosierung von 20 mg/kg für Durvalumab vorgesehen.</p> <p>Eine Behandlung über die Progression hinaus war möglich, solange der Patient einen klinischen Nutzen gemäß Einschätzung des Prüfarztes aufwies (EP wurde jedoch auf maximal 4 Zyklen bzw. 6 Zyklen beschränkt).</p> <p>PCI war für Patienten im EP-Arm nach Ermessen des Prüfarztes zugelassen, wenn klinisch indiziert. Für Patienten des Durvalumab+EP-Arms war dies nicht erlaubt aufgrund der unbekanntenen Risiken der Kombination von PCI mit einer Immuntherapie.</p>
<p>Es wurden nur die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme Durvalumab+EP und EP in dieser Tabelle aufgenommen. AUC: Fläche unter der Kurve; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; ES: Fortgeschrittenes Stadium; i.v.: Intravenös; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom</p>			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie	Globale Kohorte		Chinesische Kohorte		Gepoolte Analyse	
	Durvalu- mab+EP (N=268)	EP (N=269)	Durvalu- mab+EP (N=61)	EP (N=62)	Durvalu- mab+EP (N=328)	EP (N=330)
<b>Angaben zur Demografie</b>						
<b>Alter (in Jahren):</b>						
MW (SD)	62,4 (8,12)	62,4 (8,32)	61,2 (7,67)	60,6 (9,05)	62,2 (8,04)	62,1 (8,49)
Median (Min-Max)	62,0 (28-82)	63,0 (35-82)	62,0 (44-79)	61,5 (41-81)	62,0 (28-82)	63,0 (35-82)
<b>Altersgruppen: n (%)</b>						
<50 Jahre	10 (3,7)	20 (7,4)	3 (4,9)	8 (12,9)	13 (4,0)	28 (8,5)
≥50-<65 Jahre	157 (58,6)	137 (50,9)	39 (63,9)	33 (53,2)	195 (59,5)	169 (51,2)
≥65-<75 Jahre	82 (30,6)	90 (33,5)	16 (26,2)	20 (32,3)	98 (29,9)	110 (33,3)
≥75 Jahre	19 (7,1)	22 (8,2)	3 (4,9)	1 (1,6)	22 (6,7)	23 (7,0)
<b>Geschlecht: n (%)</b>						
Männlich	190 (70,9)	184 (68,4)	52 (85,2)	52 (83,9)	242 (73,8)	235 (71,2)
Weiblich	78 (29,1)	85 (31,6)	9 (14,8)	10 (16,1)	86 (26,2)	95 (28,8)
<b>Abstammung: n (%)</b>						
Kaukasisch	229 (85,4)	221 (82,2)	0	0	229 (69,8)	221 (67,0)
Schwarz oder Afro- amerikanisch	2 (0,7)	3 (1,1)	0	0	2 (0,6)	3 (0,9)
Asiatisch	36 (13,4)	42 (15,6)	61 (100)	62 (100)	96 (29,3)	103 (31,2)
Andere	1 (0,4)	2 (0,7)	0	0	1 (0,3)	2 (0,6)
Fehlend	0	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,3)
<b>Ethnie: n (%)</b>						
Hispanisch oder Latino	10 (3,7)	6 (2,2)	0	0	10 (3,0)	6 (1,8)
Nicht hispanisch oder Latino	255 (95,1)	261 (97,0)	61 (100)	62 (100)	315 (96,0)	322 (97,6)
Fehlend	3 (1,1)	2 (0,7)	0	0	3 (0,9)	2 (0,6)
<b>Gewicht (in kg):</b>						
N	267	269	61	62	327	330
MW (SD)	73,55 (15,885)	72,59 (15,094)	63,57 (11,118)	64,07 (11,394)	71,71 (15,613)	71,03 (14,841)
Median (Min-Max)	72,50 (31,0- 128,0)	71,00 (41,0- 128,0)	65,00 (42,0- 85,0)	62,50 (42,0- 94,0)	70,20 (31,0- 128,0)	70,00 (41,0- 128,0)

CASPIAN-Studie	Globale Kohorte		Chinesische Kohorte		Gepoolte Analyse	
	Durvalu- mab+EP (N=268)	EP (N=269)	Durvalu- mab+EP (N=61)	EP (N=62)	Durvalu- mab+EP (N=328)	EP (N=330)
<b>Gewichtsgruppe (in kg): n (%)</b>						
<70	113 (42,2)	120 (44,6)	36 (59,0)	42 (67,7)	148 (45,1)	161 (48,8)
70-90	116 (43,3)	122 (45,4)	25 (41,0)	19 (30,6)	141 (43,0)	141 (42,7)
>90	38 (14,2)	27 (10,0)	0	1 (1,6)	38 (11,6)	28 (8,5)
Fehlend	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,3)	0
<b>Größe (in cm):</b>						
N	266	269	60	61	325	329
MW (SD)	169,27 (9,180)	168,17 (9,261)	165,96 (7,468)	166,28 (8,104)	168,68 (8,977)	167,83 (9,089)
Median (Min-Max)	169,85 (121,9- 189,0)	168,00 (144,0- 192,0)	168,00 (141,0- 180,0)	168,00 (145,0- 186,00)	169,00 (121,9- 189,0)	168,00 (144,0- 192,0)
<b>BMI (in kg/m<sup>2</sup>):</b>						
N	266	269	60	61	325	329
MW (SD)	25,57 (4,726)	25,63 (4,845)	23,04 (3,372)	23,01 (3,171)	25,10 (4,616)	25,15 (4,692)
Median (Min-Max)	25,46 (13,5-44,6)	25,11 (16,0-46,7)	23,46 (15,2-29,3)	22,84 (16,4-31,0)	25,00 (13,5-44,6)	24,69 (16,0-46,7)
<b>BMI-Kategorie (in kg/m<sup>2</sup>): n (%)</b>						
Untergewicht (<18,5)	15 (5,6)	13 (4,8)	7 (11,5)	6 (9,7)	22 (6,7)	19 (5,8)
Normalgewicht (≥18,5-<25,0)	105 (39,2)	118 (43,9)	35 (57,4)	40 (64,5)	140 (42,7)	157 (47,6)
Übergewicht (≥25,0-<30,0)	99 (36,9)	98 (36,4)	18 (29,5)	14 (22,6)	116 (35,4)	112 (33,9)
Adipositas (≥30,0)	47 (17,5)	40 (14,9)	0	1 (1,6)	47 (14,3)	41 (12,4)
Fehlend	2 (0,7)	0	1 (1,6)	1 (1,6)	3 (0,9)	1 (0,3)
<b>Raucherstatus: n (%)</b>						
Aktive Raucher	120 (44,8)	126 (46,8)	13 (21,3)	11 (17,7)	133 (40,5)	136 (41,2)
Ehemalige Raucher	126 (47,0)	128 (47,6)	40 (65,6)	34 (54,8)	166 (50,6)	162 (49,1)
Nichtraucher	22 (8,2)	15 (5,6)	8 (13,1)	17 (27,4)	29 (8,8)	32 (9,7)

CASPIAN-Studie	Globale Kohorte		Chinesische Kohorte		Gepoolte Analyse	
	Durvalu- mab+EP (N=268)	EP (N=269)	Durvalu- mab+EP (N=61)	EP (N=62)	Durvalu- mab+EP (N=328)	EP (N=330)
<b>Krankheitscharakteristika</b>						
<b>WHO/ECOG PS: n (%)</b>						
0: Normale Aktivität	99 (36,9)	90 (33,5)	15 (24,6)	15 (24,2)	114 (34,8)	105 (31,8)
1: Eingeschränkte Aktivität	169 (63,1)	179 (66,5)	46 (75,4)	47 (75,8)	214 (65,2)	225 (68,2)
<b>Primäre Tumor- lokalisierung<sup>a</sup>: n (%)</b>						
Lunge	268 (100,0)	269 (100,0)	61 (100)	62 (100)	328 (100)	330 (100)
<b>AJCC Stadien- einteilung<sup>a,b</sup>: n (%)</b>						
Stadium III <sup>c</sup>	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,3)	0
Stadium IIIA	5 (1,9)	3 (1,1)	1 (1,6)	0	6 (1,8)	3 (0,9)
Stadium IIIB	22 (8,2)	21 (7,8)	4 (6,6)	4 (6,5)	26 (7,9)	25 (7,6)
Stadium IV	240 (89,6)	245 (91,1)	56 (91,8)	58 (93,5)	295 (89,9)	302 (91,5)
<b>Histologie<sup>a</sup>: n (%)</b>						
Kleinzelliges Karzinom (neuroendokrin)	39 (14,6)	48 (17,8)	1 (1,6)	3 (4,8)	40 (12,2)	50 (15,2)
Kleinzelliges Karzinom (kombiniert) <sup>d</sup>	229 (85,4)	220 (81,8)	60 (98,4)	59 (95,2)	288 (87,8)	279 (84,5)
Andere	0	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,3)
<b>Metastasen im Gehirn/ZNS: n (%)</b>						
Ja	28 (10,4)	27 (10,0)	9 (14,8)	10 (16,1)	37 (11,3)	37 (11,2)
<b>Lebermetastasen: n (%)</b>						
Ja	108 (40,3)	104 (38,7)	17 (27,9)	26 (41,9)	125 (38,1)	130 (39,4)

CASPIAN-Studie	Globale Kohorte		Chinesische Kohorte		Gepoolte Analyse	
	Durvalu- mab+EP (N=268)	EP (N=269)	Durvalu- mab+EP (N=61)	EP (N=62)	Durvalu- mab+EP (N=328)	EP (N=330)
<b>Vorbehandlung<sup>e</sup></b>						
<b>Zytotoxische Chemotherapie: n (%)</b>	3 (1,1)	3 (1,1)	0	0	3 (0,9)	3 (0,9)
<b>Radiotherapie: n (%)</b>	8 (3,0)	10 (3,7)	0	0	8 (2,4)	10 (3,0)
Adjuvant	0	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,3)
Palliativ	8 (3,0)	8 (3,0)	0	0	8 (2,4)	8 (2,4)
Definitiv	0	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,3)
<b>Stratifizierungsfaktor</b>						
<b>Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 bei Randomisierung (IVRS): n (%)</b>						
Cisplatin	67 (25,0)	68 (25,3)	31 (50,8)	32 (51,6)	97 (29,6)	99 (30,0)
Carboplatin	201 (75,0)	201 (74,7)	30 (49,2)	30 (48,4)	231 (70,4)	231 (70,0)
<b>Tatsächlich erhaltene platin- basierte Chemotherapie zu Zyklus 1: n (%)</b>						
Cisplatin	65 (24,3)	67 (24,9)	32 (52,5)	32 (51,6)	96 (29,3)	98 (29,7)
Carboplatin	200 (74,6)	199 (74,0)	29 (47,5)	30 (48,4)	229 (69,8)	229 (69,4)
Keine	3 (1,1)	3 (1,1)	0	0	3 (0,9)	3 (0,9)

CASPIAN-Studie	Globale Kohorte		Chinesische Kohorte		Gepoolte Analyse	
	Durvalumab+EP (N=268)	EP (N=269)	Durvalumab+EP (N=61)	EP (N=62)	Durvalumab+EP (N=328)	EP (N=330)
<p>Es wurden nur die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme Durvalumab+EP und EP in dieser Tabelle aufgenommen.</p> <p>Analysepopulation: FAS (ITT)</p> <p>Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020</p> <p>Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>a: Primäre Tumorlokalisierung, Histologie und AJCC Stadieneinteilung bei Diagnose.</p> <p>b: AJCC Stadieneinteilung: Stadium IV kombiniert Stadium IV/Stadium IVA/Stadium IVB aus dem eCRF.</p> <p>c: Für den einen Patienten mit Stadium III deutet die TNM-Einteilung auf Stadium IIIb hin, allerdings wurden die Daten nicht auf diese Weise berichtet.</p> <p>d: Die Kategorie kleinzelliges Karzinom (kombiniert) enthält die Kategorien SCLC, SCC, SCC Haferzell-Typ/intermediärer Typ/kombiniert Haferzell-Typ aus dem eCRF.</p> <p>e: Vortherapien können auch andere Erkrankungen als Lungenkrebs abdecken.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BMI: Body-Mass-Index; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronischer Patientenfragebogen; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCC: Kleinzelliges Karzinom; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; SD: Standardabweichung; TNM: Tumor, Lymphknoten, Metastasen; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p> <p>Quelle: (44-46)</p>						

Tabelle 4-11: Beobachtungsdauern in der CASPIAN-Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP	EP
<b>Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben<sup>a</sup> (Tage)</b>		
<b>Globale Kohorte</b>		
n	268	269
Median	386,0	310,0
Min; Max	3; 1.026	3; 902
<b>Chinesische Kohorte</b>		
n	61	62
Median	431,0	328,5
Min; Max	13; 589	13; 566

<b>CASPIAN-Studie Endpunkt Population</b>	<b>Durvalumab+EP</b>	<b>EP</b>
<b>Gepoolte Analyse</b>		
n	328	330
Median	399,5	319,5
Min; Max	3; 1.026	3; 902
<b>Beobachtungsdauer für progressionsfreies Überleben<sup>a</sup> (Tage)</b>		
<b>Globale Kohorte</b>		
n	268	269
Median	148,5	147,0
Min; Max	1; 927	1; 856
<b>Chinesische Kohorte</b>		
n	61	62
Median	147,0	150,5
Min; Max	1; 529	1; 477
<b>Gepoolte Analyse</b>		
n	328	330
Median	148,0	148,5
Min; Max	1; 927	1; 856
<b>Beobachtungsdauer für progressionsfreies Überleben 2<sup>a</sup> (Tage)</b>		
<b>Globale Kohorte</b>		
n	268	269
Median	300,5	252,0
Min; Max	3; 927	1; 856
<b>Chinesische Kohorte</b>		
n	61	62
Median	282,0	260,0
Min; Max	13; 529	1; 477
<b>Gepoolte Analyse</b>		
n	328	330
Median	293,5	251,5
Min; Max	3; 927	1; 856
<b>Beobachtungsdauer für objektive Ansprechrates<sup>b</sup> (Tage)</b>		
<b>Globale Kohorte</b>		
n	268	269
Median	198,0	171,0
Min; Max	1; 927	1; 856

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP	EP
<b>Chinesische Kohorte</b>		
n	61	62
Median	176,0	162,0
Min; Max	1; 529	1; 477
<b>Gepoolte Analyse</b>		
n	328	330
Median	197,0	171,0
Min; Max	1; 927	1; 856
<b>Beobachtungsdauer für Zeit bis zur ersten Folgetherapie<sup>a</sup> (Tage)</b>		
<b>Globale Kohorte</b>		
n	268	269
Median	224,5	207,0
Min; Max	3; 1.026	1; 902
<b>Chinesische Kohorte</b>		
n	61	62
Median	180,0	173,5
Min; Max	13; 536	13; 502
<b>Gepoolte Analyse</b>		
n	328	330
Median	213,5	204,0
Min; Max	3; 1.026	1; 902
<b>Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30<sup>c</sup> (Tage)</b>		
<b>Globale Kohorte</b>		
n	234	234
Median	222,5	145,5
Min; Max	2; 953	2; 871
<b>Chinesische Kohorte</b>		
n	58	56
Median	185,0	172,0
Min; Max	2; 530	2; 477
<b>Gepoolte Analyse</b>		
n	291	289
Median	213,0	149,0
Min; Max	2; 953	2; 871

<b>CASPIAN-Studie Endpunkt Population</b>	<b>Durvalumab+EP</b>	<b>EP</b>
<b>Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-LC13<sup>c</sup> (Tage)</b>		
<b>Globale Kohorte</b>		
n	233	233
Median	225,0	147,0
Min; Max	2; 953	2; 871
<b>Chinesische Kohorte</b>		
n	58	56
Median	185,0	172,0
Min; Max	2; 530	2; 477
<b>Gepoolte Analyse</b>		
n	290	288
Median	213,0	149,5
Min; Max	2; 953	2; 871
<b>Beobachtungsdauer für EQ-5D-5L<sup>c</sup> (Tage)</b>		
<b>Globale Kohorte</b>		
n	230	229
Median	227,0	150,0
Min; Max	2; 953	2; 871
<b>Chinesische Kohorte</b>		
n	58	56
Median	185,0	172,0
Min; Max	2; 530	2; 477
<b>Gepoolte Analyse</b>		
n	287	284
Median	222,0	150,5
Min; Max	2; 953	2; 871
<b>Beobachtungsdauer für PGIC<sup>c</sup> (Tage)</b>		
<b>Globale Kohorte</b>		
n	239	231
Median	227,0	150,0
Min; Max	21; 953	16; 871
<b>Chinesische Kohorte</b>		
n	56	54
Median	193,0	176,0
Min; Max	23; 530	21; 477

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP	EP
<b>Gepoolte Analyse</b>		
n	294	284
Median	222,0	155,0
Min; Max	21; 953	16; 871
<b>Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse<sup>d</sup> (Tage)</b>		
<b>Globale Kohorte</b>		
Behandelte Patienten	265	266
Median	211,0	184,0
Min; Max	2; 971	3; 253
<b>Chinesische Kohorte</b>		
Behandelte Patienten	61	62
Median	178,0	161,0
Min; Max	13; 536	12; 224
<b>Gepoolte Analyse</b>		
n	325	327
Median	207,0	176,0
Min; Max	2; 971	3; 253
<p>Analysepopulation: FAS (ITT)  Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020  Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020  Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>a: Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des jeweiligen Ereignisses oder bis zur Zensierung.  b: Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Tumorerhebung. Patienten ohne messbare Erkrankungen zu Baseline wurden ausgeschlossen. Bei Patienten ohne post-baseline Tumorerhebung wurde die Beobachtungsdauer auf 1 Tag gesetzt.  c: Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung des Fragebogens.  d: Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Minimum aus: 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation; Datum des Starts der ersten Folgetherapie; Datum des Todes oder letztes Datum zu dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war.</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PGIC: Patient's Global Impression of Change; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>Quelle: (45-47)</p>		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.*

*Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### **Studiendesign**

Die CASPIAN-Studie ist eine randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (Durvalumab+EP) und Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (Durvalumab+Tremelimumab+EP) im Vergleich zu Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (EP). In die Studie wurden erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit ES-SCLC eingeschlossen, die keine Vortherapie erhalten haben. Im vorliegenden Dossier wurden nur die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme dargestellt; diese sind Durvalumab+EP und EP. Der Studienarm Durvalumab+Tremelimumab+EP wurde im Weiteren nicht berücksichtigt.

Die CASPIAN-Studie bestand aus einer Globalen Kohorte und einer separaten Chinesischen Kohorte. Die separate Auswertung der Chinesischen Kohorte basierte auf den Anforderungen der CFDA. Die CASPIAN-Studie wurde nicht für den Vergleich der Wirksamkeitsendpunkte in der Chinesischen Kohorte konzipiert, daher wurden alle statistischen Analysen für die Chinesische Kohorte als explorativ angesehen. Die Chinesische Kohorte bestand aus allen Patienten, die an Zentren in China (inklusive Taiwan) behandelt wurden und die vor der letzten Visite des letzten Patienten der Globalen Kohorte in die Studie eingeschlossen wurden. Nach Abschluss der Rekrutierung für die Globale Kohorte wurde die Rekrutierung in China fortgesetzt. Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, nachdem der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden ausschließlich in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Insgesamt betraf dies 2 Patienten. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen sowohl Daten für die Globale Kohorte als auch separate Ergebnisse für die Chinesische Kohorte vor. Daher wurden im Rahmen dieses Dokuments die Ergebnisse beider Kohorten präsentiert sowie die Ergebnisse der Gepoolten Analyse. Für die Globale Kohorte basierten die im Dossier vorliegenden Analysen auf dem aktuellen Datenschnitt vom 27.01.2020, für die Chinesische Kohorte wurde der aktuelle Datenschnitt

vom 06.01.2020 herangezogen. Die Gepoolte Analyse basierte entsprechend auf den Datenschnitten vom 06.01.2020 und 27.01.2020.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte sowie weitere Endpunkte waren der Anteil lebender Patienten 18 Monate nach Randomisierung, das progressionsfreie Überleben, der Anteil lebender Patienten ohne Progression 6 bzw. 12 Monate nach Randomisierung, die objektive Ansprechrate, progressionsfreies Überleben 2, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Symptomatik und Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit.

Die Patienten erhielten 1.500 mg Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin oder nur Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin. Für Patienten mit einem Gewicht  $\leq 30$  kg war eine gewichtsabhängige Dosierung von 20 mg/kg für Durvalumab vorgesehen. Die platinbasierte Chemotherapie bestand aus Carboplatin (Fläche unter der Kurve [AUC] 5-6) oder Cisplatin (75-80 mg/m<sup>2</sup>), Etoposid wurde in der Dosierung 80-100 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 2 und 3 eines jeden Zyklus verabreicht. Die Wahl zwischen Cisplatin oder Carboplatin lag im Ermessen des Prüfarztes. Sowohl Durvalumab+EP als auch EP wurden zunächst alle drei Wochen zu Woche 0, 3, 6 und 9 verabreicht. Nach Ende der Chemotherapie (ab Woche 12) wurde Durvalumab im Durvalumab+EP-Arm alle vier Wochen bis zur bestätigten Progression (oder bis zum Eintreten eines anderen Abbruchkriteriums) verabreicht. Im EP-Arm konnten zu Woche 12 und 15 zwei zusätzliche Dosen EP verabreicht werden (nach Ermessen des Prüfarztes, wenn dies klinisch angezeigt war). Prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) war für Patienten im EP-Arm nach Ermessen des Prüfarztes zugelassen, wenn dies klinisch angezeigt war. Für Patienten des Durvalumab+EP-Arms war dies gemäß CSP aufgrund der unbekanntenen Risiken der Kombination von PCI mit einer Immuntherapie nicht erlaubt.

Die CASPIAN-Studie wurde in 23 Ländern und in 209 Zentren durchgeführt. Der erste Patient wurde am 07.04.2017 randomisiert, der letzte Patient wurde am 07.11.2018 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der durch den Prüfarzt geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 (Cisplatin oder Carboplatin). In der Globalen Kohorte wurden 537 Patienten in die Behandlungsgruppen Durvalumab+EP oder EP randomisiert (Durvalumab+EP: 268; EP: 269), in der Chinesischen Kohorte waren es 123 Patienten (Durvalumab+EP: 61; EP: 62). In der Globalen Kohorte erhielten in beiden Behandlungsarmen 3 Patienten (1,1%) keine Behandlung, jeweils 98,9% der Patienten erhielten eine Behandlung. In der Chinesischen Kohorte erhielten alle Patienten eine Behandlung.

## **Studienpopulation**

### ***Globale Kohorte***

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 27.01.2020 hatten im Durvalumab+EP-Arm 233 Patienten (87,9%) die Behandlung mit Durvalumab beendet; die am häufigsten genannten Gründe für die Beendigung der Behandlung mit Durvalumab waren die Progression der Erkrankung (70,2%) und unerwünschte Ereignisse (7,5%).

Insgesamt 223 (84,2%) der Patienten im Durvalumab+EP-Arm und 190 (71,4%) Patienten im EP-Arm beendeten die Behandlung mit EP (maximale Anzahl an Zyklen mit EP wurde erreicht). Die Behandlung mit EP brachen 42 Patienten (15,8%) im Durvalumab+EP-Arm und 76 Patienten (28,6%) im EP-Arm ab. Die am häufigsten genannten Gründe für den Abbruch der Behandlung mit EP im Durvalumab+EP-Arm bzw. im EP-Arm waren die Progression der Erkrankung (6,4% bzw. 11,3%), unerwünschte Ereignisse (4,5% bzw. 6,8%) und Rückzug der Einverständniserklärung durch den Patienten (1,5% und 7,1%).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich im Durvalumab+EP-Arm noch 56 Patienten (20,9%) in der Studie, im EP-Arm waren es 33 (12,3%). 32 Patienten (11,9%) im Durvalumab+EP-Arm erhielten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch die Studienmedikation, im Vergleichsarm erhielt kein Patient mehr die Studienmedikation. Nach Beendigung der Studie verstarben 3 Patienten (1,1%) im Durvalumab+EP-Arm und 8 Patienten (3,0%) im EP-Arm.

Hinsichtlich der demografischen Variablen Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnie, BMI und Raucherstatus waren die beiden Behandlungsarme der Globalen Kohorte vergleichbar. Das mittlere Alter lag in beiden Studienarmen bei 62,4 Jahren; in beiden Behandlungsarmen waren ca. 70% der Patienten männlich (Durvalumab+EP: 70,9% versus EP 68,4%). Zudem waren etwa drei Viertel der Patienten kaukasischer Abstammung (Durvalumab+EP: 85,4% versus EP 82,2%) und nahezu alle Patienten nicht hispanisch oder Latino (Durvalumab+EP: 95,1% versus EP 97%). Beim Großteil der Patienten handelte es sich um ehemalige oder aktive Raucher (Durvalumab+EP 91,8% versus EP 94,4%).

Auch die Krankheitscharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Im Durvalumab+EP-Arm hatten 63,1% der Patienten einen WHO/ECOG PS von 1, im EP-Arm waren es 66,5%. Bei allen Patienten konnte ein Primärtumor in der Lunge nachgewiesen werden. Im Durvalumab+EP-Arm trat bei 85,4% der Patienten ein kleinzelliges Karzinom (kombiniert) auf und bei 14,6% der Patienten ein neuroendokrines kleinzelliges Karzinom, im EP-Arm waren es 81,8% bzw. 17,8%. Gemäß AJCC Stadieneinteilung befanden sich 89,6% der Patienten im Durvalumab-EP-Arm im Stadium IV, 8,2% im Stadium IIIB und 1,9% im Stadium IIIA. Im EP-Arm wiesen 91,1% der Patienten Stadium IV auf, 7,8% der Patienten Stadium IIIB und 1,1% Stadium IIIA. Metastasen im Gehirn/ZNS wurden bei 10,4% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm und bei 10,0% der Patienten im EP-Arm festgestellt. Lebermetastasen zeigten 40,3% der Patienten des Durvalumab+EP-Arm und 38,7% der Patienten des EP-Arms. In beiden Studienarmen bekamen 1,1% der Patienten eine zytotoxische Chemotherapie als Vortherapie; die Vortherapie konnte auch andere Erkrankungen als Lungenkrebs abdecken. Jeweils 3,0% der Patienten in jedem Studienarm erhielt eine palliative Radiotherapie, im EP-Arm erhielt jeweils 1 Patient (0,4%) eine adjuvante bzw. definitive Radiotherapie.

Zur Randomisierung war bei etwa einem Viertel der Patienten in beiden Behandlungsarmen eine Behandlung mit Cisplatin geplant und bei ca. drei Viertel der Patienten eine Behandlung mit Carboplatin. Dies entspricht auch größtenteils der tatsächlich erhaltenen platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1.

### **Chinesische Kohorte**

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 06.01.2020 hatten im Durvalumab+EP-Arm 52 Patienten (85,2%) die Behandlung mit Durvalumab beendet; die am häufigsten genannten Gründe für die Beendigung der Behandlung mit Durvalumab waren wie in der Globalen Kohorte die Progression der Erkrankung (65,6%) und unerwünschte Ereignisse (9,8%).

Insgesamt 53 (86,9%) der Patienten im Durvalumab+EP-Arm und 42 (67,7%) Patienten im EP-Arm beendeten die Behandlung mit EP (maximale Anzahl an Zyklen mit EP wurde erreicht). Die Behandlung mit EP brachen 8 Patienten (13,1%) im Durvalumab+EP-Arm und 20 Patienten (32,3%) im EP-Arm ab. Die am häufigsten genannten Gründe für den Abbruch der Behandlung mit EP im Durvalumab+EP-Arm bzw. im EP-Arm waren die Progression der Erkrankung (4,9% bzw. 6,5%), unerwünschte Ereignisse (3,3% bzw. 8,1%) und Rückzug der Einverständniserklärung durch den Patienten (4,9% und 11,3%).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich im Durvalumab+EP-Arm noch 26 Patienten (42,6%) in der Studie, im EP-Arm waren es 17 (27,4%). 9 Patienten (14,8%) im Durvalumab+EP-Arm erhielten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch die Studienmedikation, im Vergleichsarm erhielt kein Patient mehr die Studienmedikation.

Hinsichtlich der demografischen Variablen Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnie und BMI waren die beiden Behandlungsarme der Chinesischen Kohorte vergleichbar. Das mittlere Alter lag im Durvalumab+EP-Arm bei 61,2 Jahren und im EP-Arm bei 60,6 Jahren und war damit etwas geringer als in der Globalen Kohorte. Im Vergleich zur Globalen Kohorte war der Anteil an männlichen Patienten in der Chinesischen Kohorte mit über 80% in beiden Behandlungsarmen größer. In der Chinesischen Kohorte handelte es sich bei einem Großteil der Patienten um ehemalige Raucher (Durvalumab+EP 65,6% versus EP 54,8%), wohingegen in der Globalen Kohorte das Verhältnis zwischen aktiven und ehemaligen Rauchern etwa gleich war. Zudem gab es in der Chinesischen Kohorte mehr Nichtraucher (Durvalumab+EP 13,1% versus EP 27,4%) als in der Globalen Kohorte (Durvalumab+EP 8,2% versus EP 5,6%). Der mittlere BMI lag in beiden Behandlungsarmen bei ca. 23 kg/m<sup>2</sup> und war damit etwas niedriger als der BMI der Patienten in der Globalen Kohorte, bei der er ca. 25,6 kg/m<sup>2</sup> betrug.

Auch die Krankheitscharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen der Chinesischen Kohorte ausgeglichen. Etwa drei Viertel der Patienten hatten einen WHO/ECOG PS von 1, in der Globalen Kohorte waren es etwa zwei Drittel der Patienten. Bei allen Patienten konnte ein Primärtumor in der Lunge nachgewiesen werden. Nahezu alle Patienten wiesen ein kleinzelliges Karzinom (kombiniert) auf, ein neuroendokrines kleinzelliges Karzinom lag seltener als in der Globalen Kohorte vor. Über 90% der Patienten befanden sich gemäß AJCC Stadieneinteilung im Stadium IV. Damit war der Anteil vergleichbar zur Globalen Kohorte. Metastasen im Gehirn/ZNS wurden bei 14,8% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm und bei 16,1% der Patienten im EP-Arm festgestellt, der Anteil war etwas größer als in der Globalen Kohorte. Lebermetastasen zeigten 27,9% der Patienten des Durvalumab+EP-Arms und 41,9% der Patienten des EP-Arms, über beide

Studienarme betrachtet war der Anteil an Patienten mit Lebermetastasen in der Globalen Kohorte etwas größer.

Zur Randomisierung war bei etwa der Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen eine Behandlung mit Cisplatin geplant, in der Globalen Kohorte waren es mit ca. einem Viertel der Patienten deutlich weniger. Die geplante platinbasierte Chemotherapie entsprach auch größtenteils der tatsächlich erhaltenen platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1.

Zusammenfassend zeigten sich teilweise Unterschiede zwischen der Globalen Kohorte und der Chinesischen Kohorte in demografischen Variablen wie Geschlecht und Raucherstatus sowie in den Krankheitscharakteristika wie ECOG PS, Histologie, Metastasen sowie der platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1. Die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte wurden jedoch basierend auf dem gleichen Studienprotokoll und SAP durchgeführt. Damit wurden zur Selektion der Patientenpopulation dieselben Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die beiden Patientenpopulationen hinreichend ähnlich für eine gepoolte Auswertung der Daten sind.

### ***Gepoolte Analyse***

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten im Durvalumab+EP-Arm 284 Patienten (87,4%) die Behandlung mit Durvalumab beendet; die am häufigsten genannten Gründe für die Beendigung der Behandlung mit Durvalumab waren die Progression der Erkrankung (69,2%) und unerwünschte Ereignisse (8,0%).

Insgesamt 275 (84,6%) der Patienten im Durvalumab+EP-Arm und 231 (70,6%) Patienten im EP-Arm beendeten die Behandlung mit EP (maximale Anzahl an Zyklen mit EP wurde erreicht). Die Behandlung mit EP brachen 50 Patienten (15,4%) im Durvalumab+EP-Arm und 96 Patienten (29,4%) im EP-Arm ab. Die am häufigsten genannten Gründe für den Abbruch der Behandlung mit EP im Durvalumab+EP-Arm bzw. im EP-Arm waren die Progression der Erkrankung (6,2% bzw. 10,4%), unerwünschte Ereignisse (4,3% bzw. 7,0%) und der Rückzug der Einverständniserklärung durch den Patienten (2,2% und 8,0%).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich im Durvalumab+EP-Arm noch 81 Patienten (24,7%) in der Studie, im EP-Arm waren es 50 (15,2%). 41 Patienten (12,5%) im Durvalumab+EP-Arm erhielten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch die Studienmedikation, im Vergleichsarm erhielt kein Patient mehr die Studienmedikation.

Auch für die Gepoolte Analyse waren die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der demografischen Variablen Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnie, BMI und Raucherstatus vergleichbar. Das mittlere Alter lag bei 62,2 im Durvalumab+EP-Arm bzw. bei 62,1 Jahren im EP-Arm; in beiden Behandlungsarmen waren etwas mehr als 70% der Patienten männlich (Durvalumab+EP: 73,8% versus EP 71,2%). Zudem waren etwa zwei Drittel der Patienten kaukasischer Abstammung (Durvalumab+EP: 69,8% versus EP 67,0%) und nahezu alle Patienten nicht hispanisch oder Latino (Durvalumab+EP: 96,0% versus EP 97,6%). Der mittlere BMI lag bei 25,10 kg/m<sup>2</sup> bzw. 25,15 kg/m<sup>2</sup>. Beim Großteil der Patienten handelte es sich um ehemalige oder aktive Raucher (Durvalumab+EP 91,2% versus EP 90,3%).

Auch die Krankheitscharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Etwa zwei Drittel der Patienten hatten einen WHO/ECOG PS von 1. Bei allen Patienten konnte ein Primärtumor in der Lunge nachgewiesen werden. Im Durvalumab+EP-Arm trat bei 87,8% der Patienten ein kleinzelliges Karzinom (kombiniert) auf und bei 12,2% der Patienten ein neuroendokrines kleinzelliges Karzinom, im EP-Arm waren es 84,5% bzw. 15,2%. Gemäß AJCC Stadieneinteilung befanden sich knapp 90% der Patienten in beiden Studienarmen um Stadium IV, rund 8% der Patienten im Stadium IIIB. Metastasen im Gehirn/ZNS wurden bei ca. 11% der Patienten in beiden Studienarmen festgestellt. Lebermetastasen hingegen zeigten 38,1% der Patienten des Durvalumab+EP-Arm und 39,4% der Patienten des EP-Arms. In beiden Studienarmen bekamen 0,9% der Patienten eine zytotoxische Chemotherapie als Vortherapie; die Vortherapie konnte auch andere Erkrankungen als Lungenkrebs abdecken. Jeweils 2,4% der Patienten in jedem Studienarm erhielt eine palliative Radiotherapie, im EP-Arm erhielt jeweils 1 Patient (0,3%) eine adjuvante bzw. definitive Radiotherapie.

Zur Randomisierung war bei etwa 30% der Patienten in beiden Behandlungsarmen eine Behandlung mit Cisplatin geplant und bei ca. 70% der Patienten eine Behandlung mit Carboplatin. Dies entspricht auch größtenteils der tatsächlich erhaltenen platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1.

## **Beobachtungsdauer**

### ***Globale Kohorte***

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug unter Durvalumab+EP 386 Tage, unter EP betrug sie 310 Tage. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben 2 (300,5 Tage vs. 252 Tage), objektive Ansprechrates (198 Tage vs. 171 Tage) und die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (224 Tage vs. 207 Tage) zeigte sich im Durvalumab+EP-Arm ebenfalls eine längere mediane Beobachtungsdauer als im EP-Arm. Für das progressionsfreie Überleben waren die Beobachtungsdauern vergleichbar. Unter Durvalumab+EP betrug die mediane Beobachtungsdauer 148,5 Tage, für den EP-Arm waren es 147 Tage.

Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, PGIC und EQ-5D VAS waren die medianen Beobachtungsdauern im Durvalumab+EP-Arm länger als die des EP-Arms. Im Durvalumab+EP-Arm lagen sie zwischen 222,5 und 227 Tagen, im EP-Arm waren es zwischen 145,5 und 150 Tage.

Die mediane Beobachtungsdauer für die unerwünschten Ereignisse betrug 211 Tage im Durvalumab+EP-Arm und 184 Tage im EP-Arm.

### ***Chinesische Kohorte***

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug unter Durvalumab+EP 431 Tage, unter EP betrug sie 328 Tage. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben 2 (282,0 Tage vs. 260 Tage), objektive Ansprechrates (176 Tage vs. 162 Tage) und Zeit bis zur ersten Folgetherapie (180 Tage vs. 173,5 Tage) zeigte sich im Durvalumab+EP-Arm ebenfalls eine längere mediane Beobachtungsdauer als im EP-Arm. Für das progressionsfreie Überleben

waren die Beobachtungsdauern vergleichbar. Unter Durvalumab+EP betrug die mediane Beobachtungsdauer 147 Tage, für den EP-Arm waren es 150,5 Tage.

Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, PGIC und EQ-5D VAS waren die medianen Beobachtungsdauern im Durvalumab+EP-Arm länger als die des EP-Arms. Im Durvalumab+EP-Arm lagen sie zwischen 185 und 193 Tagen, im EP-Arm waren es zwischen 172 und 176 Tage.

Die mediane Beobachtungsdauer für die unerwünschten Ereignisse betrug 178 Tage im Durvalumab+EP-Arm und 161 Tage im EP-Arm.

### ***Gepoolte Analyse***

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug unter Durvalumab+EP 399,5 Tage, unter EP betrug sie 319,5 Tage. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben 2 (293,5 Tage vs. 251,5 Tage), objektive Ansprechrates (197 Tage vs. 171 Tage) und die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (213,5 Tage vs. 204 Tage) zeigte sich im Durvalumab+EP-Arm ebenfalls eine längere mediane Beobachtungsdauer als im EP-Arm. Für das progressionsfreie Überleben waren die Beobachtungsdauern vergleichbar. Unter Durvalumab+EP betrug die mediane Beobachtungsdauer 148,0 Tage, für den EP-Arm waren es 148,5 Tage.

Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, PGIC und EQ-5D VAS waren die medianen Beobachtungsdauern im Durvalumab+EP-Arm länger als die des EP-Arms. Im Durvalumab+EP-Arm lagen sie zwischen 213 und 222 Tagen, im EP-Arm waren es zwischen 149 und 155 Tage.

Die mediane Beobachtungsdauer für die unerwünschten Ereignisse betrug 207 Tage im Durvalumab+EP-Arm und 176 Tage im EP-Arm.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Gepoolte Analyse der CASPIAN-Studie ist größtenteils mit den epidemiologischen Charakteristika der Patienten dieser Indikation in Deutschland vergleichbar. Der Anteil an Patienten kaukasischer Abstammung war mit 69,8% (Durvalumab+EP) bzw. 67,0% (EP) groß. In beiden Behandlungsarmen waren die meisten Patienten Männer (73,8% im Durvalumab+EP-Arm versus 71,2% im EP-Arm). Auch in Deutschland ist die Mehrheit der SCLC-Patienten männlich (48). Die meisten Patienten waren aktive oder ehemalige Raucher (Durvalumab+EP 91,2% versus EP 90,3%). Dies entspricht in etwa den Angaben des Robert Koch-Instituts, laut denen bei Männern bis zu 90%, bei Frauen mindestens 60% der Lungenkarzinome auf das Rauchen zurückzuführen sind (49).

Das mediane Erkrankungsalter für SCLC liegt in Deutschland bei 66 Jahren für Frauen und bei 68 Jahren für Männer (50). Das mediane Alter der Patienten in der Studienpopulation lag bei 62,0 Jahren im Durvalumab+EP-Arm bzw. bei 63,0 Jahren im EP-Arm und somit etwas unter dem Median der deutschen Patientenpopulation mit SCLC, allerdings vergleichbar mit dem medianen Alter in klinischen Studien mit ähnlicher Studienpopulation (51, 52).

Der Gesundheitszustand der Patienten in der CASPIAN-Studie ließ eine Chemotherapie und damit die derzeitige Standardtherapie für Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinie zu. Der Großteil der Patienten befand sich in Stadium IV (89,9% versus 91,5%) und hatte histologisch ein SCLC vom kombinierten Typ (87,8% versus 84,5%).

Die meisten Patienten erhielten während der Studie eine Chemotherapie mit Etoposid und Carboplatin (69,8% versus 69,4%). Beide Therapien werden von den Leitlinien empfohlen. Die Therapie mit Carboplatin ist dabei verträglicher für die Patienten (10, 15). Nahezu alle Patienten erhielten die Studienmedikation als Erstlinientherapie. Eine zytotoxische Chemotherapie als Vortherapie erhielten nur 0,9%, wobei diese Vortherapie auch für andere Erkrankungen als Lungenkrebs durchgeführt worden sein konnte.

Die Umsetzung der Chemotherapie mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin erfolgte für die Patienten in der CASPIAN-Studie leitlinienkonform. Als Standard für die Erstlinientherapie des ES-SCLC hat sich eine medikamentöse Tumorthherapie mit in der Regel palliativer Intention etabliert. Es wird für diese Patienten grundsätzlich eine Chemotherapie mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin empfohlen, wobei Carboplatin für die Patienten verträglicher ist (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2) (10, 15).

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse der CASPIAN-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CASPIAN	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte nach der Einwilligungserklärung des Patienten und der Festlegung einer Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) durch den Prüfarzt oder einen entsprechend ausgebildeten Delegierten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 mithilfe eines IVRS/Interaktives Webdialogsystem (IWRS). Die Blockrandomisierung erfolgte stratifiziert nach der geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 (Cisplatin oder Carboplatin).

Eine Verblindung des Patienten und der behandelnden Personen war nicht gegeben, was jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hat. Der mögliche Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial der jeweiligen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Da für die CASPIAN-Studie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität			Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>c</sup>	Unerwünschte Ereignisse
		Progressionsfreies Überleben	Tumoransprechen	Zeit bis zur ersten Folgetherapie		
CASPIAN <sup>a</sup>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

a: Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse.  
b: Anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS und ergänzend durch den PGIC  
c: Anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30  
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; PGIC: Patient's Global Impression of Change; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### **4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben - RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
CASPIAN <sup>a</sup>	<p><b>Gesamtüberleben inkl. Anteil lebender Patienten 12 Monate, 18 Monate bzw. 24 Monate nach Randomisierung</b></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, zu dem sie noch am Leben waren.</p> <p>Das Gesamtüberleben war primärer Endpunkt der CASPIAN-Studie. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktor: geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach der geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) berechnet. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.</p> <p>Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Zusätzlich wurde der Anteil lebender Patienten 12 Monate und 18 Monate nach Randomisierung dargestellt (mittels Kaplan-Meier-Methode). Für die Globale Kohorte wurde zusätzlich der Anteil lebender Patienten 24 Monate nach Randomisierung dargestellt.</p>
<p>a: Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse. FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CASPIAN <sup>a</sup>	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>a: Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse. ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der CASPIAN-Studie primärer Endpunkt und definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Das Ereignis „Tod“ ist jedoch stets objektiv feststellbar, daher ergab sich durch die fehlende Verblindung für den Endpunkt Gesamtüberleben kein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Per Definition schloss das FAS alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ein Cross-over zwischen den Behandlungsarmen war nicht gestattet.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Globale Kohorte	268	210 (78,4)	12,9 [11,3;14,7]	269	231 (85,9)	10,5 [9,3;11,2]	<b>0,75 [0,625;0,910]; 0,0032</b>
Chinesische Kohorte	61	35 (57,4)	14,4 [12,3;NE]	62	43 (69,4)	10,9 [8,9;14,0]	0,65 [0,414;1,029]; 0,0664
<b>Gepoolte Analyse</b>	328	245 (74,7)	13,4 [11,9;14,7]	330	273 (82,7)	10,6 [9,5;11,2]	<b>0,74 [0,625;0,884]; 0,0008</b>

Analysepopulation: FAS (ITT)  
 Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020  
 Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020  
 Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)  
 Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.

a: Analyse mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells (Adjustierung nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.

b: Kaplan-Meier-Methode. Das KI für das mediane Überleben wurde anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet unter Verwendung der log-log-Transformation.

c: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt (Adjustierung nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung des Rank-Tests of Association Ansatzes. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.

EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus

Quelle: (45-47)

### Globale Kohorte

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab+EP im Vergleich zu EP statistisch signifikant um 25% reduziert (HR [95%-KI]: 0,75 [0,625;0,910]; p=0,0032). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren in der Globalen Kohorte 78,4% (210 Patienten) im Durvalumab+EP-Arm im Vergleich zu 85,9% (231 Patienten) im EP-Arm verstorben. Damit zeigte sich unter Durvalumab+EP ein deutlicher Rückgang der Sterblichkeit. Die mediane Überlebenszeit betrug im Durvalumab+EP-Arm zum Zeitpunkt der Auswertung 12,9 Monate, im EP-Arm waren es 10,5 Monate. Damit war das mediane Überleben im Durvalumab+EP-Arm um 2,4 Monate verlängert im Vergleich zum EP-Arm.

12 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten unter einer Therapie mit Durvalumab+EP bei 52,8% ([95%-KI]: [46,6%;58,5%]) im Vergleich zu 39,3% unter EP ([95%-KI]: [33,4%;45,1%]). 18 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten unter einer Therapie mit Durvalumab+EP bei 32,0% ([95%-KI]: [26,5%;37,7%]) im Vergleich zu 24,8% unter EP ([95%-KI]: [19,7%;30,1%]). 24 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten unter einer Therapie mit Durvalumab+EP bei 22,2% ([95%-KI]: [17,3%;27,5%]) im Vergleich zu 14,4% unter EP ([95%-KI]: [10,3%;19,2%]) (53).

### Chinesische Kohorte

In der Chinesischen Kohorte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR [95%-KI]: 0,65 [0,414;1,029];  $p=0,0664$ ). Im Durvalumab+EP-Arm waren 57,4% (35 Patienten) im Vergleich zu 69,4% (43 Patienten) im EP-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug im Durvalumab+EP-Arm 14,4 Monate, im EP-Arm waren es 10,9 Monate. Damit war das mediane Überleben im Durvalumab+EP-Arm um 3,5 Monate verlängert im Vergleich zum EP-Arm.

12 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten unter einer Therapie mit Durvalumab+EP bei 63,9% ([95%-KI]: [50,6%;74,6%]) im Vergleich zu 45,1% unter EP ([95%-KI]: [32,2%;57,0%]). 18 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten unter einer Therapie mit Durvalumab+EP bei 41,8% ([95%-KI]: [28,6%;54,5%]) im Vergleich zu 19,5% unter EP ([95%-KI]: [7,3%;36,0%]).

### Gepoolte Analyse

In der Gepoolten Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,74 [0,625;0,884];  $p=0,0008$ ). Im Durvalumab+EP-Arm waren 74,7% (245 Patienten) im Vergleich zu 82,7% (273 Patienten) im EP-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug im Durvalumab+EP-Arm 13,4 Monate, im EP-Arm waren es 10,6 Monate. Damit war das mediane Überleben im Durvalumab+EP-Arm um 2,8 Monate verlängert im Vergleich zum EP-Arm.

12 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten unter einer Therapie mit Durvalumab+EP bei 54,7% ([95%-KI]: [49,1%;59,9%]) im Vergleich zu 40,5% unter EP ([95%-KI]: [35,1%;45,8%]). 18 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten unter einer Therapie mit Durvalumab+EP bei 33,2% ([95%-KI]: [28,0%;38,4%]) im Vergleich zu 24,7% unter EP ([95%-KI]: [20,1%;29,7%]).

In Abbildung 3 bis Abbildung 5 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben dargestellt.

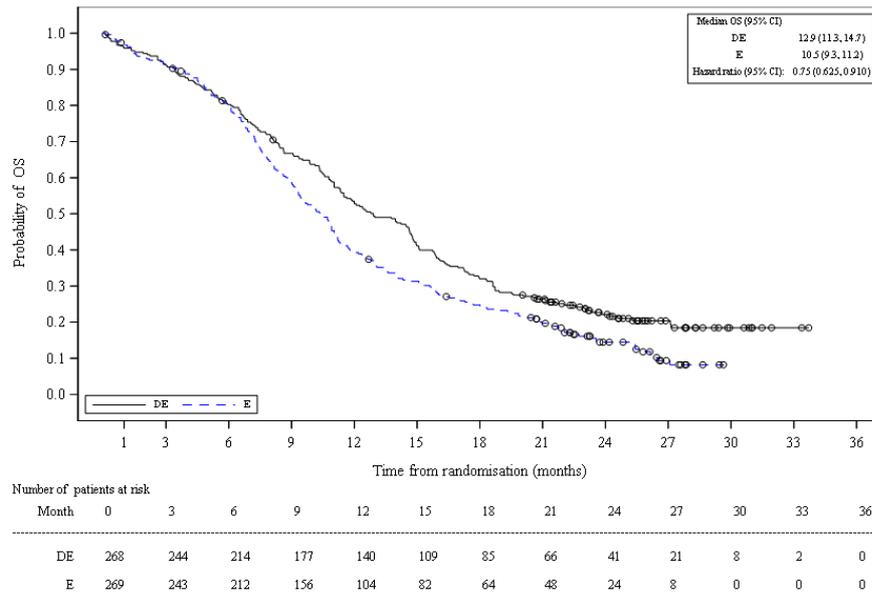


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

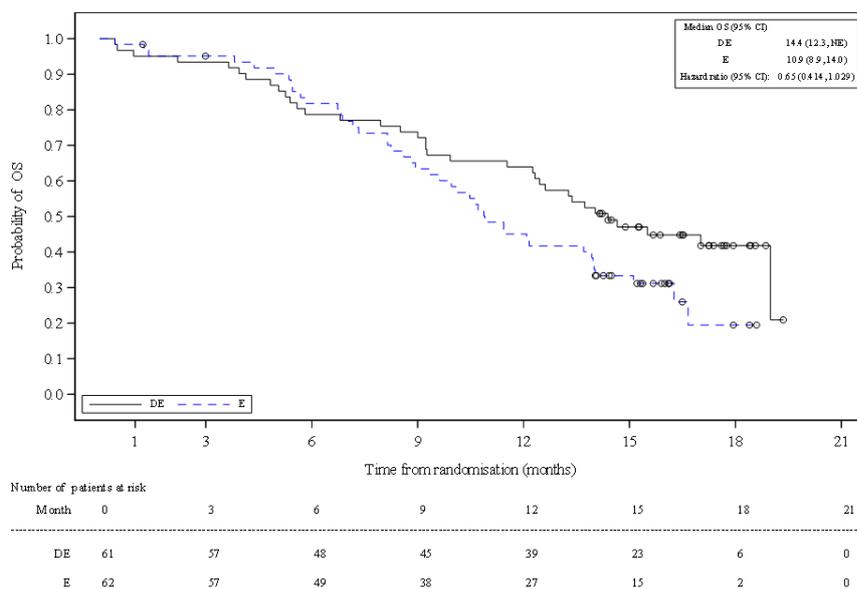


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

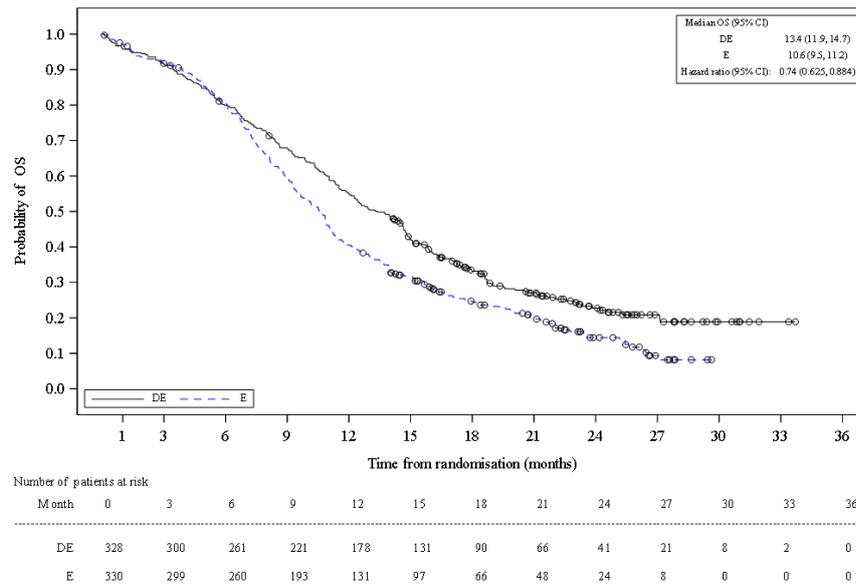


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Tabelle 4-16 dargestellt.

Die grafische Darstellung der Analysen in Form eines Forest-Plots befindet sich in Abbildung 6. Dieser beinhaltet die Effektschätzer inkl. KI der Globalen Kohorte, Chinesischen Kohorte und der Gepoolten Analyse. Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutet auf eine homogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p=0,6407$ ).

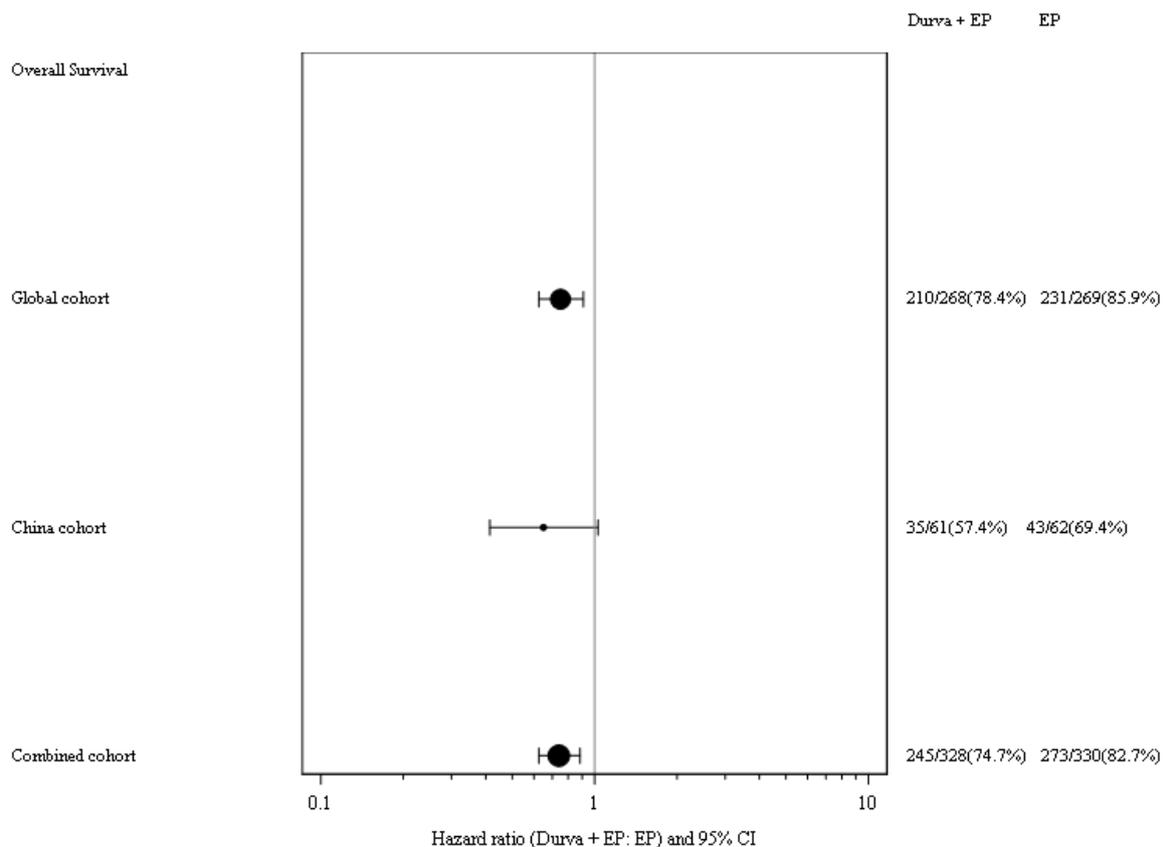


Abbildung 6: Forest-Plot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
CASPIAN <sup>a</sup>	<p><b>Progressionsfreies Überleben inkl. Anteil lebender Patienten ohne Progression 6 Monate bzw. 12 Monate nach Randomisierung</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Endpunkt der CASPIAN-Studie und wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob der Patient die randomisierte Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt.</p> <p>Patienten, die keine Progression aufwiesen und nicht verstarben, wurden zur letzten durchgeführten RECIST-Erhebung (Version 1.1) zensiert. Falls der Patient nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine Progression aufwies oder verstarb, wurde er zur letzten durchgeführten RECIST-Erhebung (Version 1.1) vor den zwei verpassten Visiten zensiert. Patienten, die keine durchgeführte Visite oder keine Baseline-Daten hatten, wurden zum Tag der Randomisierung zensiert, außer sie verstarben innerhalb von zwei Visiten nach Randomisierung.</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien (RECIST-Kriterien Version 1.1). Zusätzlich wurde der Anteil lebender Patienten ohne Progression 6 Monate bzw. 12 Monate nach Randomisierung dargestellt (mittels Kaplan-Meier-Methode).</p> <p>Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktor: geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach der geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) berechnet. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.</p> <p>Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p><b>Progressionsfreies Überleben 2</b></p> <p>Progressionsfreies Überleben 2 war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression (Beurteilung durch den Prüfarzt mittels jeweiliger Routinemethoden z. B. objektive radiologische Bildgebung, symptomatische Progression) oder Tod aus jeglichem Grund ohne zweite Progression.</p> <p>Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne eine zweite Progression am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite, zu der bekannt war, dass keine zweite Progression vorlag, zensiert. Patienten, deren erstes PFS-Ereignis der Tod war, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten ohne erstes PFS-Ereignis wurden zum letzten verfügbaren Scan zensiert.</p> <p>Die Analyse erfolgte analog zur Analyse des Endpunktes progressionsfreies Überleben.</p>
a:	<p>Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse.</p> <p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CASPIAN <sup>a</sup>	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
a: Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse. ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war in der CASPIAN-Studie definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob der Patient die randomisierte Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben 2 wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder Tod aus jeglichem Grund ohne zweite Progression.

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Die Erhebung der Endpunkte progressionsfreies Überleben und progressionsfreies Überleben 2 erfolgte durch den Prüfarzt. Aufgrund der fehlenden Verblindung kann für diese Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens und des progressionsfreien Überlebens 2 wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Per Definition schloss das FAS alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

### Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-19: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
Globale Kohorte	268	234 (87,3)	5,1 [4,7;6,2]	269	236 (87,7)	5,4 [4,8;6,2]	<b>0,80 [0,665;0,959]; 0,0157</b>
Chinesische Kohorte	61	54 (88,5)	4,9 [4,7;5,5]	62	50 (80,6)	5,5 [4,9;6,3]	1,00 [0,677;1,478]; 0,9981
<b>Gepoolte Analyse</b>	328	287 (87,5)	5,0 [4,7;5,6]	330	285 (86,4)	5,4 [4,9;6,1]	<b>0,83 [0,703;0,980]; 0,0273</b>

Analysepopulation: FAS (ITT)  
 Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020  
 Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020  
 Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)  
 Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.

a: Analyse mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells (Adjustierung nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.

b: Patienten, die keine Progression aufwiesen oder verstarben oder Patienten, die nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine Progression aufwiesen oder verstarben, wurden zur letzten auswertbaren RECIST-Bewertung oder zur Randomisierung zensiert, wenn es keine auswertbaren Visiten gab. Patienten mit einer RECIST-Progression innerhalb von zwei Visiten nach Baseline, die keine auswertbaren Visiten oder keine Bewertung zu Baseline hatten, wurden zur Randomisierung zensiert.

c: Kaplan-Meier-Methode. Das KI für das mediane progressionsfreie Überleben wurde anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet unter Verwendung der log-log-Transformation.

d: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt (Adjustierung nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung des Rank-Tests of Association Ansatzes. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.

EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; vs.: Versus

Quelle: (45-47)

### Globale Kohorte

In der Globalen Kohorte hatten zum Zeitpunkt der Auswertung 87,3% (234 Patienten) im Durvalumab+EP-Arm eine Progression oder verstarben, im Vergleich zu 87,7% (236 Patienten) im EP-Arm. Dieser Unterschied war mit einem HR von 0,80 statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,80 [0,665;0,959]; p=0,0157). Das

Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben war unter Durvalumab+EP somit um 20% verringert. Die Patienten im Durvalumab+EP-Arm hatten ein solches Ereignis im Median nach 5,1 Monaten, im EP-Arm waren es 5,4 Monate.

Sechs Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten ohne Progression unter einer Therapie mit Durvalumab+EP bei 45,4% ([95%-KI]: [39,3%;51,3%]) und unter EP bei 45,8% ([95%-KI]: [39,5%;51,9%]). Der Anteil lebender Patienten ohne Progression 12 Monate nach Randomisierung lag unter einer Therapie mit Durvalumab+EP bei 17,9% ([95%-KI]: [13,5%;22,8%]) und unter EP bei 5,3% ([95%-KI]: [2,9%;8,8%]).

### Chinesische Kohorte

In der Chinesischen Kohorte hatten 88,5% (54 Patienten) im Durvalumab+EP-Arm eine Progression oder verstarben im Vergleich zu 80,6% (50 Patienten) im EP-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,00 [0,677;1,478]; p=0,9981). Die Patienten im Durvalumab+EP-Arm hatten ein solches Ereignis im Median nach 4,9 Monaten, im EP-Arm waren es 5,5 Monate.

Sechs Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten ohne Progression unter einer Therapie mit Durvalumab+EP bei 35,2% ([95%-KI]: [23,3%;47,4%]) und unter EP bei 43,1% ([95%-KI]: [29,8%;55,7%]). Der Anteil lebender Patienten ohne Progression 12 Monate nach Randomisierung lag unter einer Therapie mit Durvalumab+EP bei 12,3% ([95%-KI]: [5,4%;22,2%]) und unter EP bei 6,2% ([95%-KI]: [1,6%;15,3%]).

### Gepoolte Analyse

In der Gepoolten Analyse hatten zum Zeitpunkt der Auswertung 87,5% (287 Patienten) im Durvalumab+EP-Arm eine Progression oder verstarben im Vergleich zu 86,4% (285 Patienten) im EP-Arm. Dieser Unterschied war mit einem HR von 0,83 statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,83 [0,703;0,980]; p=0,0273). Das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben war unter Durvalumab+EP somit um 17% verringert. Die Patienten im Durvalumab+EP-Arm hatten ein solches Ereignis im Median nach 5,0 Monaten, im EP-Arm waren es 5,4 Monate.

Sechs Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patienten ohne Progression unter einer Therapie mit Durvalumab+EP bei 43,7% ([95%-KI]: [38,3%;49,1%]) und unter EP bei 45,2% ([95%-KI]: [39,5%;50,7%]). Der Anteil lebender Patienten ohne Progression 12 Monate nach Randomisierung lag unter einer Therapie mit Durvalumab+EP bei 17,0% ([95%-KI]: [13,0%;21,3%]) und unter EP bei 5,5% ([95%-KI]: [3,2%;8,6%]).

In Abbildung 7 bis Abbildung 9 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben dargestellt.

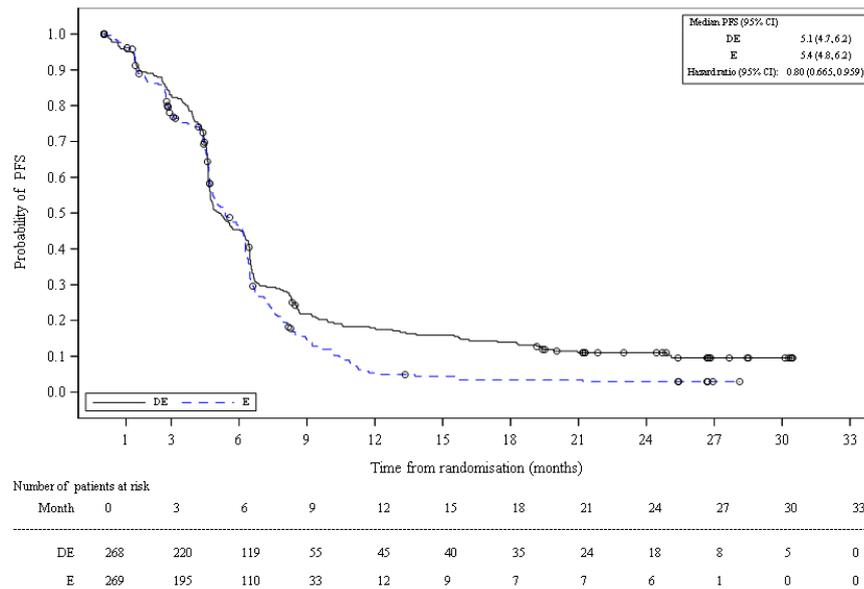


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

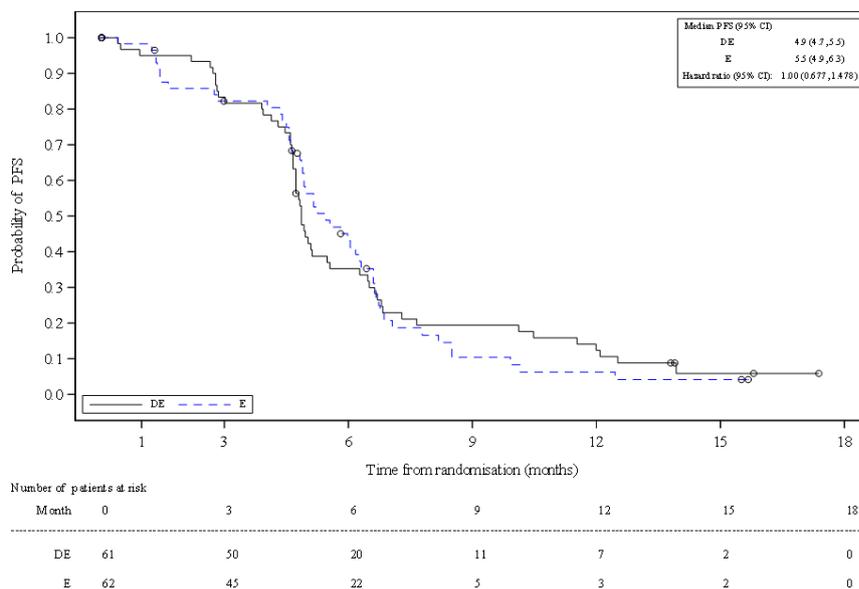


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

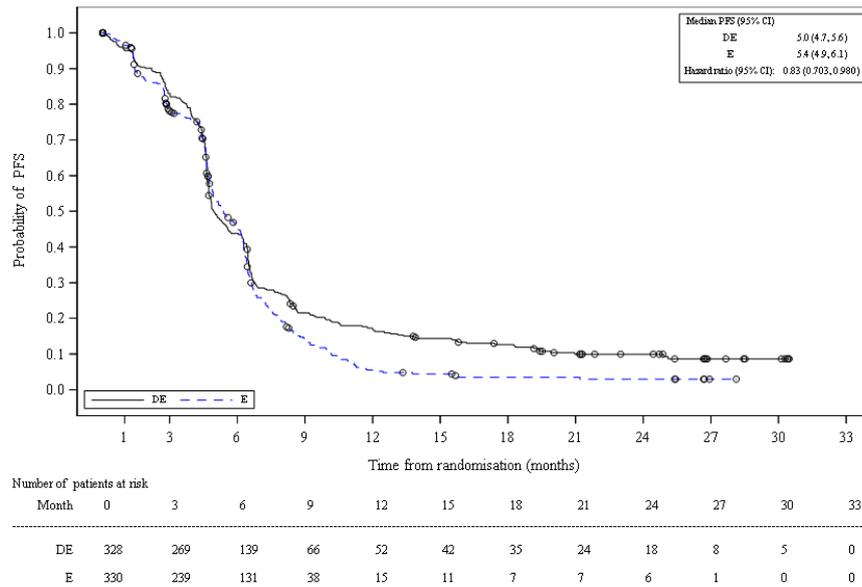


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

## Progressionsfreies Überleben 2

Tabelle 4-20: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
Globale Kohorte	268	224 (83,6)	10,3 [8,6;11,6]	269	241 (89,6)	8,8 [7,9;9,4]	<b>0,73 [0,604;0,872]; 0,0006</b>
Chinesische Kohorte	61	44 (72,1)	10,4 [9,0;13,0]	62	48 (77,4)	9,3 [8,1;10,2]	<b>0,64 [0,419;0,980]; 0,0389</b>
<b>Gepoolte Analyse</b>	328	267 (81,4)	10,3 [9,0;11,5]	330	288 (87,3)	8,9 [8,1;9,5]	<b>0,71 [0,603;0,845]; &lt;0,0001</b>

Analysepopulation: FAS (ITT)  
 Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020  
 Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020  
 Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)  
 Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.  
 a: Analyse mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells (Adjustierung nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.  
 b: Patienten, die eine erste Progression aber kein zweites Ereignis aufwiesen, wurden zur letzten verfügbaren PFS- oder PFS 2-Bewertung zensiert. Patienten, deren erstes PFS-Ereignis der Tod war, wurden für die PFS 2-Erhebung zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, die eine Progression als erstes PFS-Ereignis aufwiesen und danach verstarben, wurden zum Todeszeitpunkt als Ereignis für das PFS 2 gewertet. Patienten ohne erstes PFS-Ereignis werden zum letzten verfügbaren Scan zensiert.  
 c: Kaplan-Meier-Methode. Das KI für das mediane progressionsfreie Überleben 2 wurde anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet unter Verwendung der log-log-Transformation.  
 d: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt (Adjustierung nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung des Rank-Tests of Association Ansatzes. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.  
 EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS 2: Progressionsfreies Überleben 2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus  
 Quelle: (45-47)

### Globale Kohorte

Durvalumab+EP war im Vergleich zu EP mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens 2 assoziiert (HR [95%-KI]: 0,73 [0,604;0,872]; p=0,0006). Das Risiko eine zweite Progression zu erleiden oder zu versterben war unter Durvalumab+EP somit um 27% verringert. Das mediane progressionsfreie Überleben 2 betrug im Durvalumab+EP-Arm 10,3 Monate, im EP-Arm waren es 8,8 Monate. Insgesamt 224 (83,6%) und 241 (89,6%) Ereignisse traten unter Durvalumab+EP bzw. EP auf. Der Großteil der Ereignisse waren Todesfälle in Abwesenheit der zweiten Progression.

## Chinesische Kohorte

In der Chinesischen Kohorte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 2 (HR [95%-KI]: 0,64 [0,419;0,980];  $p=0,0389$ ). Das Risiko eine zweite Progression zu erleiden oder zu versterben war unter Durvalumab+EP somit um 36% verringert. Das mediane progressionsfreie Überleben 2 betrug im Durvalumab+EP-Arm 10,4 Monate, im EP-Arm waren es 9,3 Monate. Der Großteil der Ereignisse waren Todesfälle in Abwesenheit der zweiten Progression.

## Gepoolte Analyse

Für die Gepoolte Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Durvalumab+EP hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens 2 (HR [95%-KI]: 0,71 [0,603;0,845];  $p<0,0001$ ). Das Risiko eine zweite Progression zu erleiden oder zu versterben war unter Durvalumab+EP somit um 29% verringert. Das mediane progressionsfreie Überleben 2 betrug im Durvalumab+EP-Arm 10,3 Monate, im EP-Arm waren es 8,9 Monate. Insgesamt 267 (81,4%) und 288 (87,3%) Ereignisse traten unter Durvalumab+EP bzw. EP auf. Der Großteil der Ereignisse waren Todesfälle in Abwesenheit der zweiten Progression.

In Abbildung 10 bis Abbildung 12 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben 2 dargestellt.

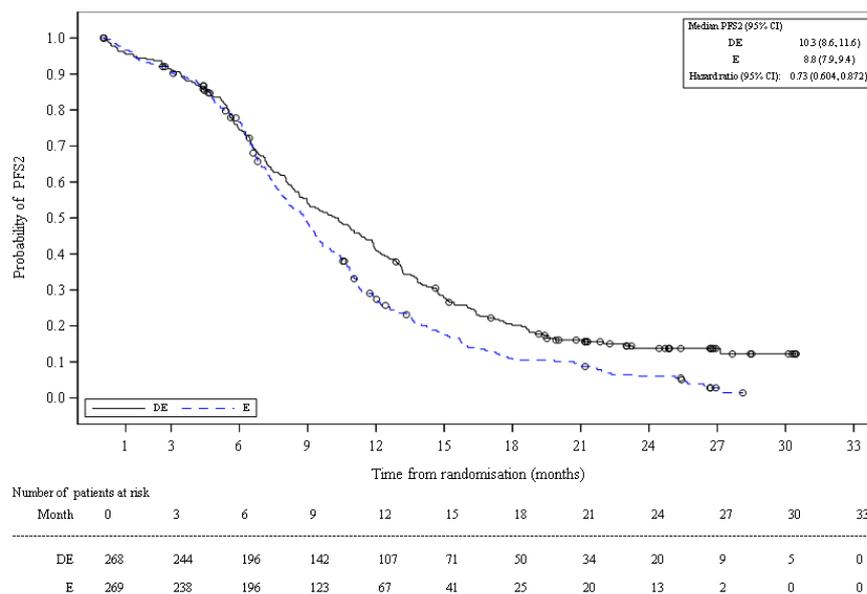


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; PFS 2: Progressionsfreies Überleben 2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

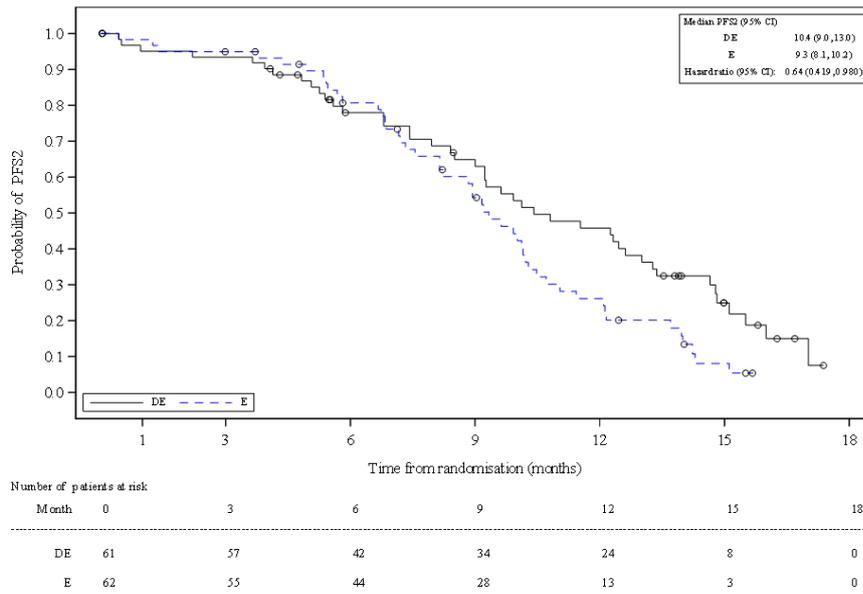


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; PFS 2: Progressionsfreies Überleben 2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

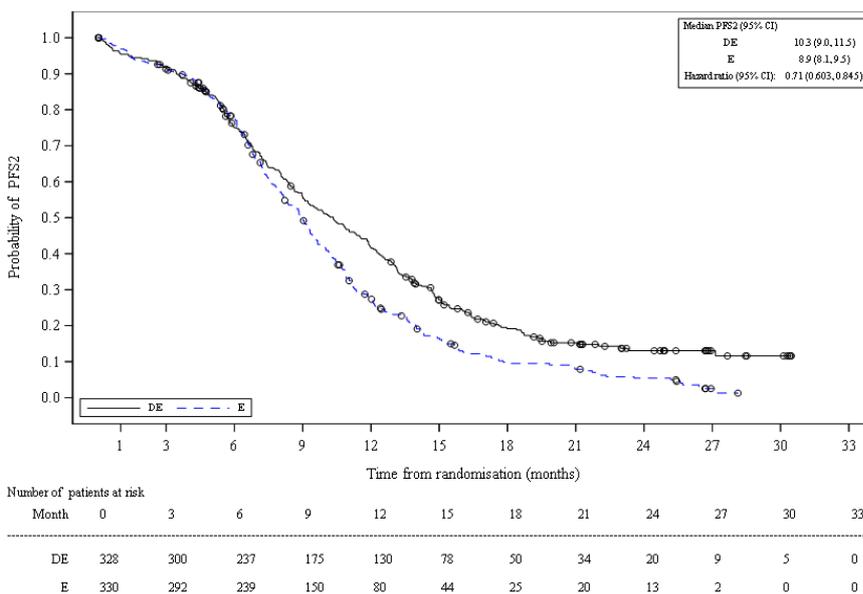


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; PFS 2: Progressionsfreies Überleben 2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und progressionsfreies Überleben 2 wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20 dargestellt.

Die grafischen Darstellungen der Analysen in Form eines Forest-Plots finden sich in Abbildung 13 und Abbildung 14. Dieser beinhaltet jeweils die Effektschätzer inkl. KI der Globalen Kohorte, der Chinesischen Kohorte und der Gepoolten Analyse. Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutet für beide Endpunkte auf eine homogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p=0,4027$  bzw.  $p=0,9707$ ).

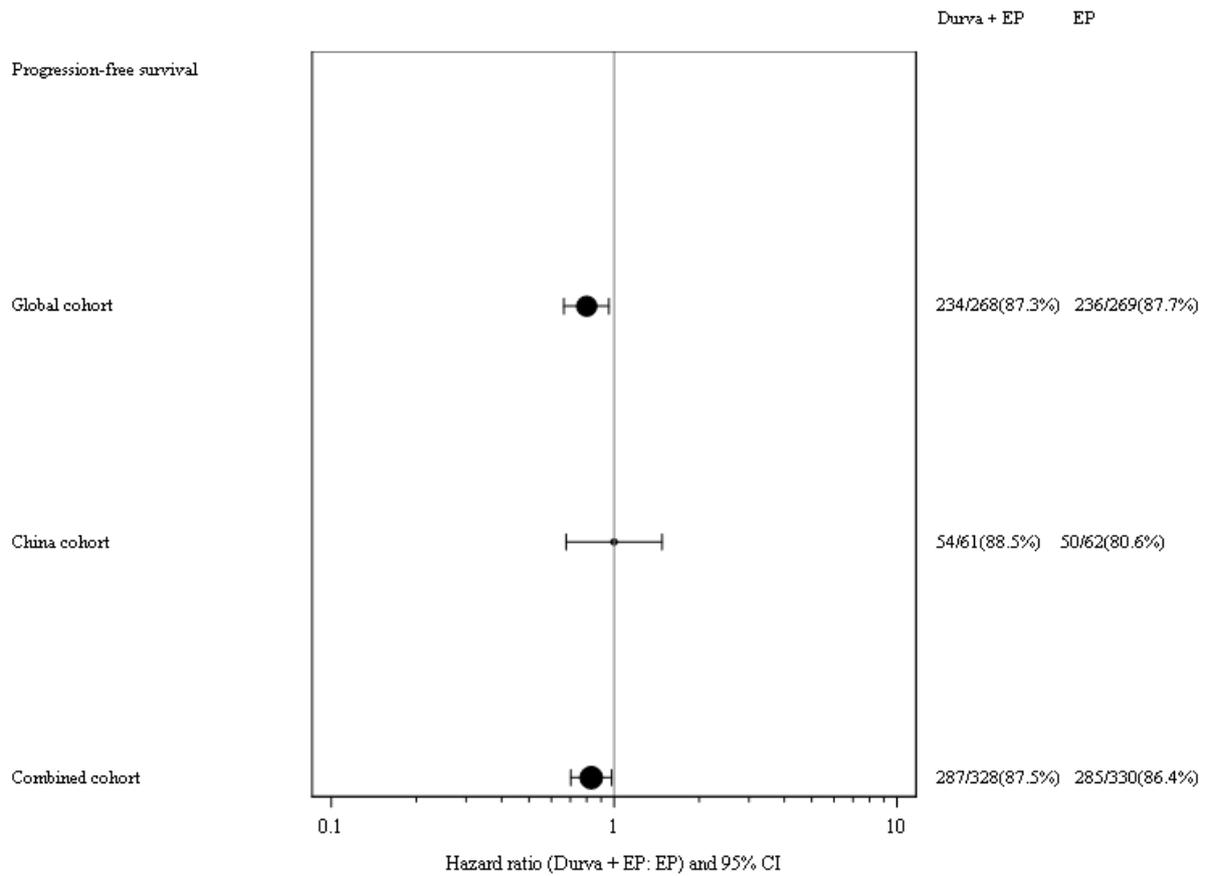


Abbildung 13: Forest-Plot für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

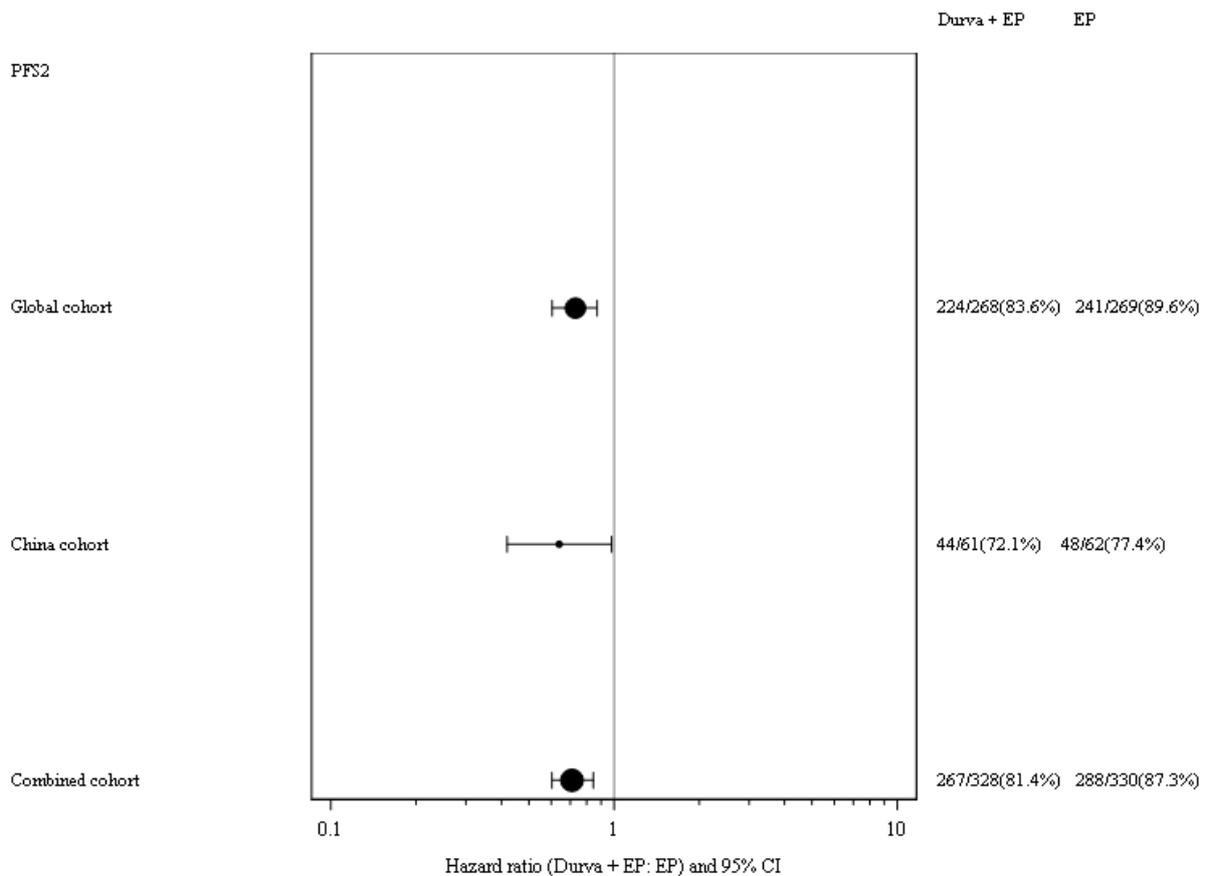


Abbildung 14: Forest-Plot für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)  
 CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; PFS2: Progressionsfreies Überleben 2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

#### 4.3.1.3.1.3 Morbidität: Tumoransprechen - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
CASPIAN <sup>a</sup>	<p><b>Objektive Ansprechrates</b></p> <p>Die objektive Ansprechrates wurde definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen (CR oder PR definiert gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) und basierte auf der Teilpopulation aller randomisierten Patienten, die zu Beginn eine messbare Erkrankung (definiert als mindestens eine messbare Läsion <math>\geq 10</math> mm im längsten Durchmesser mittels CT oder MRT; ausgenommen Lymphknoten, die <math>\geq 15</math> mm im kleinsten Durchmesser sein mussten) aufwiesen. Die Erhebung der objektiven Ansprechrates erfolgte durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien (RECIST-Kriterien Version 1.1).</p> <p>In die Bewertung der objektiven Ansprechrates gingen alle Daten bis zur Progression ein oder bis zur letzten auswertbaren Bewertung bei Fehlen einer Progression. Patienten, die die Behandlung ohne Progression abgebrochen haben, eine anschließende Folgetherapie erhielten und dann darauf ansprechen, wurden nicht als Responder eingestuft.</p> <p>Die Analyse der objektiven Ansprechrates erfolgte für das OR, das RR und die ARR unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells mit Adjustierung bezüglich der geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 (Cisplatin oder Carboplatin). Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich bezüglich der Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) adjustiert. Der p-Wert war zweiseitig. Das Likelihood-Ratio KI und der Test basierten auf einem Profil-Likelihood-Ansatz.</p>
<p>a: Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Vollständiges Ansprechen; CT: Computertomografie; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; OR: Odds Ratio; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CASPIAN <sup>a</sup>	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
<p>a: Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse.</p> <p>ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die objektive Ansprechrate wurde definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit einem vollständigen Ansprechen oder partiellen Ansprechen als bestes Ansprechen.

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Die Erhebung des Tumoransprechens erfolgte durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien. Aufgrund der fehlenden Verblindung kann für diesen Endpunkt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse der objektiven Ansprechrate wurde basierend auf allen Patienten des FAS durchgeführt, die zu Beginn eine messbare Erkrankung aufwiesen. Da dies für alle Patienten des FAS zutraf, wurde somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-23: Ergebnisse für objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP		
	N	n <sup>b</sup> (%)	N	n <sup>b</sup> (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
<b>Objektive Ansprechrate</b>							
Globale Kohorte	268	213 (79,5)	269	190 (70,6)	<b>1,61</b> [1,09;2,40]; <b>0,0177</b>	<b>1,13</b> [1,02;1,24]; <b>0,0169</b>	<b>8,88</b> [1,59;16,13]; <b>0,0171</b>
Chinesische Kohorte	61	48 (78,7)	62	45 (72,6)	1,39 [0,61;3,24]; 0,4320	1,07 [0,87;1,33]; 0,5033	5,48 [-9,78;20,76]; 0,4810
<b>Gepoolte Analyse</b>	328	260 (79,3)	330	234 (70,9)	<b>1,57</b> [1,10;2,25]; <b>0,0131</b>	<b>1,12</b> [1,02;1,22]; <b>0,0142</b>	<b>8,28</b> [1,70;14,84]; <b>0,0138</b>

CASPIAN- Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP		
	N	n <sup>b</sup> (%)	N	n <sup>b</sup> (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	ARR [95%-KI]; p-Wert
<p>Analysepopulation: Teilpopulation des FAS (ITT), Patienten mit messbarer Erkrankung</p> <p>Das Ansprechen wurde durch den Prüfarzt mittels RECIST-Kriterien festgestellt (RECIST Version 1.1).</p> <p>Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020</p> <p>Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>a: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell (Adjustierung nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]). Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich bezüglich der Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) adjustiert. Der p-Wert war zweiseitig. Das Likelihood-Ratio KI und der Test basierten auf einem Profil-Likelihood-Ansatz.</p> <p>b: Die objektive Ansprechrates war definiert als der Anteil an Patienten mit CR oder PR zu mindestens einer Visite. Patienten ohne messbare Erkrankung zu Baseline wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Patienten, die die Behandlung ohne Progression abgebrochen haben, eine Folgetherapie erhielten und dann darauf ansprechen, wurden nicht als Responder eingestuft.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Vollständiges Ansprechen; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus</p> <p>Quelle: (45-47)</p>							

### Globale Kohorte

Die objektive Ansprechrates unter der Durvalumab+EP-Therapie war gegenüber einer Therapie mit EP statistisch signifikant größer (OR [95%-KI]: 1,61 [1,09;2,40]; p=0,0177). Insgesamt erreichten 79,5% der Patienten aus dem Durvalumab+EP-Arm ein objektives Ansprechen, im EP-Arm waren es 70,6%.

### Chinesische Kohorte

Für die Chinesische Kohorte zeigte sich für die objektive Ansprechrates kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,39 [0,61;3,24]; p=0,4320). Insgesamt erreichten 78,7% der Patienten aus dem Durvalumab+EP-Arm ein objektives Ansprechen, im EP-Arm waren es 72,6%.

### Gepoolte Analyse

Für die Gepoolte Analyse war die objektive Ansprechrates unter der Durvalumab+EP-Therapie gegenüber einer Therapie mit EP statistisch signifikant größer (OR [95%-KI]: 1,57 [1,10;2,25]; p=0,0131). Insgesamt erreichten 79,3% der Patienten aus dem Durvalumab+EP-Arm ein objektives Ansprechen, im EP-Arm waren es 70,9%.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse für den Endpunkt objektive Ansprechrate wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Tabelle 4-23 dargestellt.

Die grafische Darstellung der Analysen in Form eines Forest-Plots befindet sich in Abbildung 15. Dieser beinhaltet die Effektschätzer inkl. KI der Globalen Kohorte, Chinesischen Kohorte und der Gepoolten Analyse. Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutet auf eine homogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p=0,7587$ ).

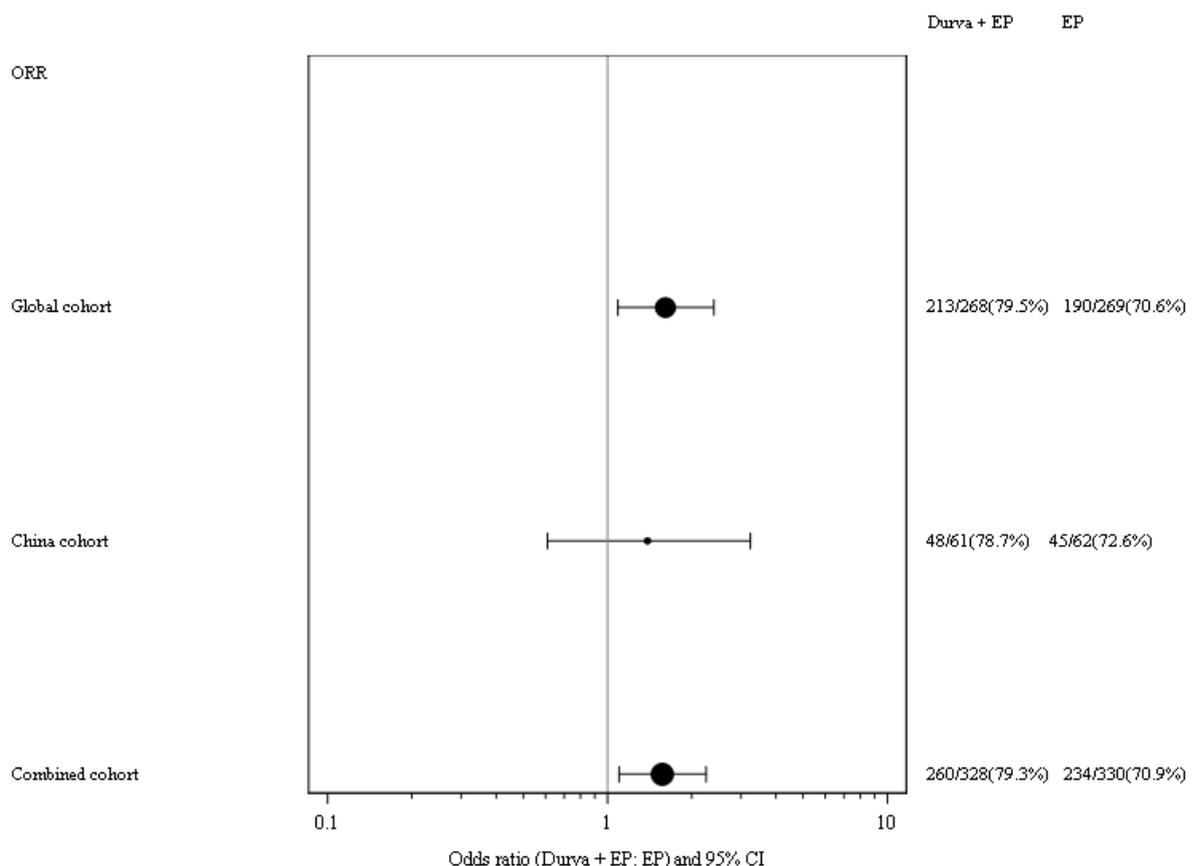


Abbildung 15: Forest-Plot für objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; ORR: Objektive Ansprechrate; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

**4.3.1.3.1.4 Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie - RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
CASPIAN <sup>a</sup>	<p><b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</b></p> <p>Der Endpunkt wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Start der ersten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod.</p> <p>Patienten, von denen nicht bekannt war, dass sie eine erste Folgetherapie erhielten, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass sie keine erste Folgetherapie erhalten haben. Patienten, die die Studie aus einem anderen Grund als dem Tod vor der ersten Folgetherapie beendet haben, wurden zum früheren Zeitpunkt zensiert, zu dem bekannt war, dass sie am Leben waren oder zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie. Für Patienten, die keine randomisierte Behandlung erhalten haben, wurde der Endpunkt ebenfalls als die Zeit von der Randomisierung bis zur Folgetherapie oder dem Tod berechnet.</p> <p>Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktor: geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach der geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) berechnet. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.</p> <p>Die Analyse des Endpunktes basierte auf dem FAS. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p>
<p>a: Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse. FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CASPIAN <sup>a</sup>	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
a: Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse. ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie war in der CASPIAN-Studie definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Start der ersten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod.

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde nach der Beendigung der Studientherapie erfasst und wurde nicht durch das CSP geregelt, sondern ist rein von der therapeutischen Notwendigkeit abhängig. Aus diesem Grund wird nicht davon ausgegangen, dass die fehlende Verblindung einen Einfluss auf die Ergebnisse des Endpunktes hat.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Per Definition schloss das FAS alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
Globale Kohorte	268	228 (85,1)	7,4 [6,7;8,3]	269	252 (93,7)	7,0 [6,5;7,3]	<b>0,70 [0,583;0,838]; 0,0001</b>
Chinesische Kohorte	61	55 (90,2)	5,9 [5,1;7,2]	62	57 (91,9)	5,8 [5,2;6,7]	0,80 [0,546;1,161]; 0,2441
<b>Gepoolte Analyse</b>	328	282 (86,0)	7,1 [6,6;7,8]	330	308 (93,3)	6,7 [6,3;7,1]	<b>0,72 [0,611;0,847]; &lt;0,0001</b>

Analysepopulation: FAS (ITT)  
 Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020  
 Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020  
 Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)  
 Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.

a: Analyse mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells (Adjustierung nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.

b: Patienten, von denen nicht bekannt war, dass sie eine erste Folgetherapie erhielten, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass sie keine erste Folgetherapie erhalten haben. Patienten, die die Studie aus einem anderen Grund als dem Tod vor der ersten Folgetherapie beendet haben, wurden zum früheren Zeitpunkt zensiert, zu dem bekannt war, dass sie am Leben waren oder zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie.

c: Kaplan-Meier-Methode. Das KI für die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet unter Verwendung der log-log-Transformation.

d: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt (Adjustierung nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung des Rank-Tests of Association Ansatzes. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.

EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus

Quelle: (45-47)

### Globale Kohorte

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Durvalumab+EP im Vergleich zu EP (HR [95%-KI]: 0,70 [0,583;0,838]; p=0,0001). Das Risiko eine Folgetherapie zu bekommen oder zu versterben war unter Durvalumab+EP somit um 30% verringert. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder bis zum Tod betrug 7,4 Monate unter Durvalumab+EP und 7,0 Monate unter EP.

### Chinesische Kohorte

Für die Chinesische Kohorte zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]:

0,80 [0,546;1,161];  $p=0,2441$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder bis zum Tod betrug 5,9 Monate unter Durvalumab+EP und 5,8 Monate unter EP.

### Gepoolte Analyse

Für die Gepoolte Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Durvalumab+EP im Vergleich zu EP (HR [95%-KI]: 0,72 [0,611;0,847];  $p<0,0001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder bis zum Tod betrug 7,1 Monate unter Durvalumab+EP und 6,7 Monate unter EP.

In Abbildung 16 bis Abbildung 18 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie dargestellt.

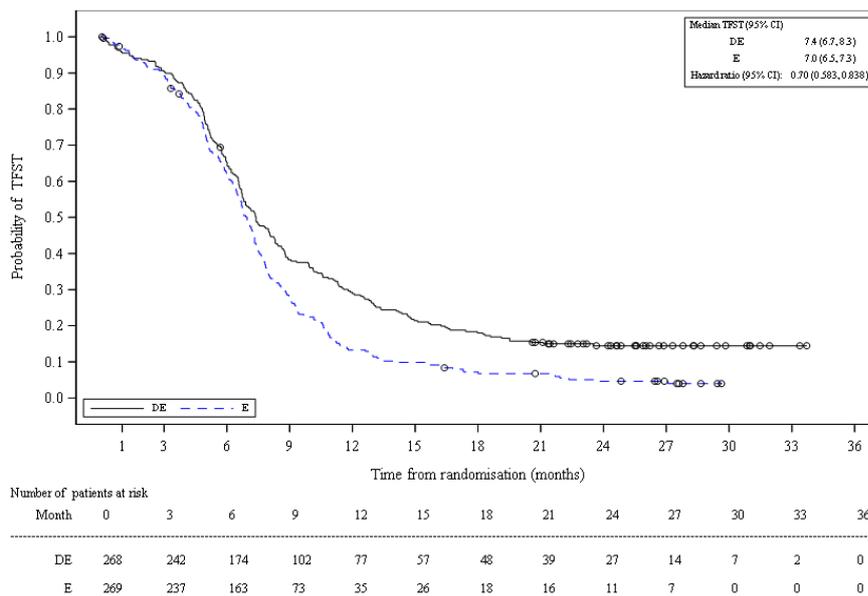


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; Quelle: (47)

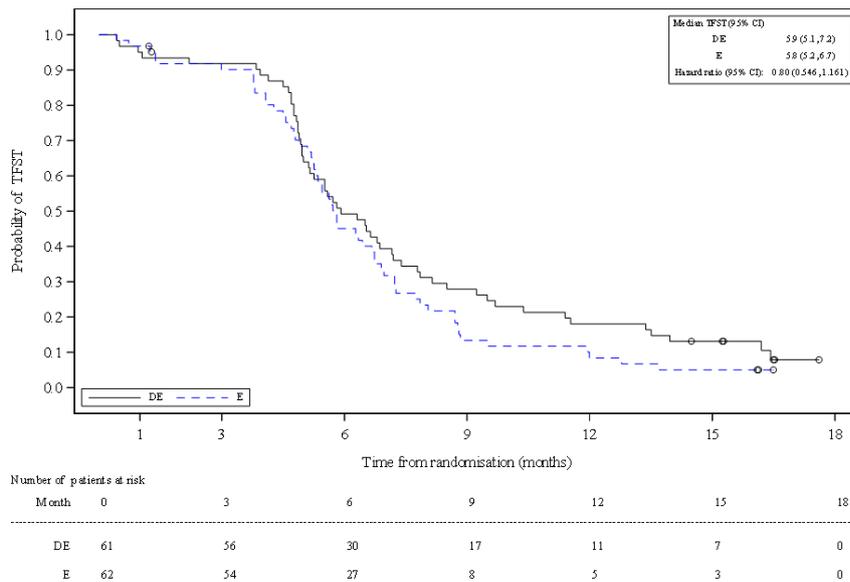


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; Quelle: (45)

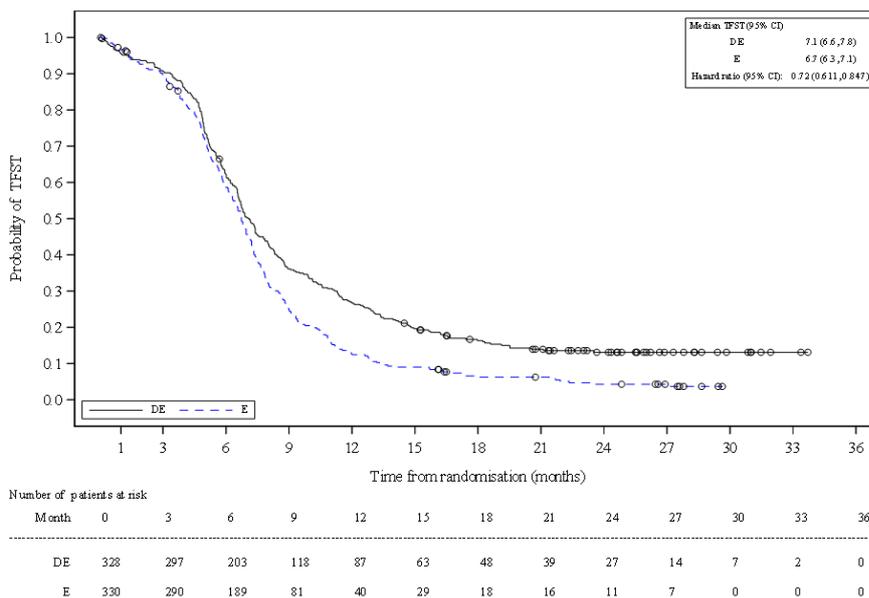


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; Quelle: (46)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für nachfolgende antineoplastische Therapie nach Absetzen der Studienmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Population Nachfolgende antineoplastische Therapie	Durvalumab+EP n (%)	EP n (%)
<b>Globale Kohorte</b>		
<b>Anzahl an Patienten mit einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie nach Absetzen der Studienmedikation</b>	N=268	N=269
	123 (45,9)	125 (46,5)
<b>Regime<sup>a</sup></b>		
<b>Zytotoxische Chemotherapie</b>	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)
<b>Immuntherapie</b>	6 (2,2)	17 (6,3)
IO Einzel-Regime	1 (0,4)	5 (1,9)
IO+IO Kombination	2 (0,7)	3 (1,1)
IO+Chemotherapie	1 (0,4)	3 (1,1)
Prüfpräparat	3 (1,1)	7 (2,6)
<b>Andere</b>	4 (1,5)	5 (1,9)
<b>Behandlungslinie</b>		
Zweitlinie	122 (45,5)	125 (46,5)
Drittlinie	51 (19,0)	49 (18,2)
>Drittlinie	16 (6,0)	13 (4,8)
<b>Radiotherapie</b>	79 (29,5)	112 (41,6)
Ort/Region (grouped term) <sup>b</sup>		
Gehirn	55 (20,5)	57 (21,2)
Thoraxbereich	20 (7,5)	47 (17,5)
Knochen	15 (5,6)	11 (4,1)
PCI <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	22 (8,2)
Andere Bereiche	7 (2,6)	3 (1,1)
<b>Chinesische Kohorte</b>		
<b>Anzahl an Patienten mit einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie nach Absetzen der Studienmedikation</b>	N=61	N=62
	40 (65,6)	40 (64,5)

<b>CASPIAN-Studie Population Nachfolgende antineoplastische Therapie</b>	<b>Durvalumab+EP n (%)</b>	<b>EP n (%)</b>
<b>Regime<sup>a</sup></b>		
<b>Zytotoxische Chemotherapie</b>	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)
<b>Immuntherapie</b>	0	5 (8,1)
IO Einzel-Regime	0	1 (1,6)
IO+Chemotherapie	0	4 (6,5)
<b>Andere</b>	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	2 (3,2)
<b>Behandlungslinie</b>		
Zweitlinie	39 (63,9)	37 (59,7)
Drittlinie	11 (18,0)	10 (16,1)
>Drittlinie	2 (3,3)	3 (4,8)
Nicht zutreffend <sup>d</sup>	4 (6,6)	3 (4,8)
<b>Radiotherapie</b>	17 (27,9)	17 (27,4)
Ort/Region (grouped term) <sup>b</sup>		
Gehirn	10 (16,4)	7 (11,3)
Thoraxbereich	9 (14,8)	10 (16,1)
Knochen	1 (1,6)	2 (3,2)
PCI <sup>c</sup>	0	0
Andere Bereiche	1 (1,6)	2 (3,2)
<b>Gepoolte Analyse</b>		
<b>Anzahl an Patienten mit einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie nach Absetzen der Studienmedikation</b>	N=328	N=330
	162 (49,4)	164 (49,7)
<b>Regime<sup>a</sup></b>		
<b>Zytotoxische Chemotherapie</b>	156 (47,6)	145 (43,9)
Einzel-Regime	82 (25,0)	86 (26,1)
Platin-Dublette	75 (22,9)	62 (18,8)
Andere Kombination	36 (11,0)	35 (10,6)

<b>CASPIAN-Studie Population Nachfolgende antineoplastische Therapie</b>	<b>Durvalumab+EP n (%)</b>	<b>EP n (%)</b>
<b>Immuntherapie</b>	6 (1,8)	22 (6,7)
IO Einzel-Regime	1 (0,3)	6 (1,8)
IO+IO Kombination	2 (0,6)	3 (0,9)
IO+Chemotherapie	1 (0,3)	7 (2,1)
Prüfpräparat	3 (0,9)	7 (2,1)
<b>Andere</b>	9 (2,7)	19 (5,8)
TCM/Pflanzliche Wirkstoffe	3 (0,9)	4 (1,2)
Tyrosinkinase-Inhibitor	3 (0,9)	10 (3,0)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	0	2 (0,6)
Nicht klassifiziert	3 (0,9)	4 (1,2)
<b>Behandlungslinie</b>		
Zweitlinie	160 (48,8)	161 (48,8)
Drittlinie	61 (18,6)	59 (17,9)
>Drittlinie	18 (5,5)	16 (4,8)
Nicht zutreffend <sup>d</sup>	4 (1,2)	3 (0,9)
<b>Radiotherapie</b>	95 (29,0)	128 (38,8)
Ort/Region (grouped term) <sup>b</sup>		
Gehirn	64 (19,5)	63 (19,1)
Thoraxbereich	29 (8,8)	57 (17,3)
Knochen	16 (4,9)	13 (3,9)
PCI <sup>c</sup>	0	22 (6,7)
Andere Bereiche	8 (2,4)	5 (1,5)

<b>CASPIAN-Studie Population Nachfolgende antineoplastische Therapie</b>	<b>Durvalumab+EP n (%)</b>	<b>EP n (%)</b>
<p>Analysepopulation: FAS (ITT)            Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020            Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020            Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)            Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>a: Die Kategorien der Regime wurden durch einen medizinischen Review von PT kombiniert und mit der Regimenummer identifiziert. Die Behandlungslinie wurde durch einen medizinischen Review des Behandlungsstatus und der Reihenfolge der Behandlung anhand von Datumsangaben der Behandlung identifiziert. Kombinationstherapien mit traditionellen pflanzlichen Arzneimitteln wurden nach dem Schema der Chemotherapie oder Immuntherapie kategorisiert.</p> <p>b: Ort/Region der Radiotherapie (grouped term) wurde durch einen medizinischen Review des im eCRF gesammelten Freitextes identifiziert.</p> <p>c: PCI war nur im EP-Arm erlaubt.</p> <p>d: Nicht zutreffende Einträge sind auf Medikamente ohne anerkannte Therapielinie beschränkt, zum Beispiel auf traditionelle pflanzliche Arzneimittel.</p> <p>eCRF: Elektronischer Patientenfragebogen; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; IO: Immuntherapie; ITT: Intention to Treat; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TCM: Traditionelle Chinesische Medizin</p> <p>Quelle: (43, 44, 46)</p>		

### Globale Kohorte

Insgesamt bekamen 45,9% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm (123 Patienten) und 46,5% der Patienten im EP-Arm (125 Patienten) mindestens eine nachfolgende antineoplastische Therapie nach Absetzen der Studienmedikation. Die am häufigsten verordnete Folgetherapie war über beide Studienarme hinweg eine zytotoxische Chemotherapie (Durvalumab+EP: 44,8%, EP: 43,9%). Das Einzel-Regime kam dabei etwas häufiger zum Einsatz als die Platin-Dublette oder andere Kombinationen. Der Anteil an Patienten mit nachfolgender Immuntherapie betrug im Durvalumab+EP-Arm 2,2% und im EP-Arm 6,3%. Andere Therapien kamen bei 1,5% bzw. 1,9% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm bzw. im EP-Arm nach Absetzen der Studienmedikation zum Einsatz.

45,5% bzw. 46,5% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm bzw. EP-Arm erhielten eine Zweitlinientherapie, 19,0% bzw. 18,2% eine Drittlinientherapie und 6,0% bzw. 4,8% eine höhere Therapielinie als die Drittlinie. 29,5% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm und 41,6% der Patienten im EP-Arm erhielten eine Radiotherapie nach Beendigung der Studienmedikation. Eine PCI war innerhalb der CASPIAN-Studie gemäß CSP nur für den EP-Arm erlaubt, und sollte nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. Insgesamt 8,2% der Patienten im EP-Arm erhielten eine PCI.

### Chinesische Kohorte

In der Chinesischen Kohorte bekamen 65,6% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm (40 Patienten) und 64,5% der Patienten im EP-Arm (40 Patienten) mindestens eine

nachfolgende antineoplastische Therapie nach Absetzen der Studienmedikation. Damit war der Anteil größer als in der Globalen Kohorte. Die am häufigsten verordnete Folgetherapie war über beide Studienarme hinweg eine zytotoxische Chemotherapie (Durvalumab+EP: 60,7%, EP: 43,5%). Das Einzel-Regime kam dabei etwas häufiger zum Einsatz als die Platin-Dublette oder andere Kombinationen. Der Anteil an Patienten mit nachfolgender Immuntherapie betrug im EP-Arm 8,1%, im Durvalumab+EP-Arm erhielt kein Patient eine nachfolgende Immuntherapie. Andere Therapien kamen bei 9,8% bzw. 24,2% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm bzw. im EP-Arm nach Absetzen der Studienmedikation zum Einsatz; die meisten Patienten erhielten entweder einen Tyrosinkinase-Inhibitor oder Traditionelle Chinesische Medizin (TCM)/Pflanzliche Wirkstoffe.

63,9% bzw. 59,7% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm bzw. EP-Arm erhielten eine Zweitlinientherapie, 18,0% bzw. 16,1% eine Drittlinientherapie und 3,3% bzw. 4,8% eine höhere Therapielinie als die Drittlinie. 27,9% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm und 27,4% der Patienten im EP-Arm erhielten eine Radiotherapie nach Beendigung der Studienmedikation.

### **Gepoolte Analyse**

Insgesamt bekamen 49,4% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm (162 Patienten) und 49,7% der Patienten im EP-Arm (164 Patienten) mindestens eine nachfolgende antineoplastische Therapie nach Absetzen der Studienmedikation. Die am häufigsten verordnete Folgetherapie war über beide Studienarme hinweg eine zytotoxische Chemotherapie (Durvalumab+EP: 47,6%, EP: 43,9%). Das Einzel-Regime kam dabei etwas häufiger zum Einsatz als die Platin-Dublette oder andere Kombinationen. Der Anteil an Patienten mit nachfolgender Immuntherapie betrug im Durvalumab+EP-Arm 1,8% und im EP-Arm 6,7%. Andere Therapien wie TCM/Pflanzliche Wirkstoffe, Tyrosinkinase-Inhibitoren und andere antineoplastische Wirkstoffe kamen bei 2,7% bzw. 5,8% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm bzw. im EP-Arm nach Absetzen der Studienmedikation zum Einsatz.

Jeweils 48,8% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm bzw. EP-Arm erhielten eine Zweitlinientherapie, 18,6% bzw. 17,9% eine Drittlinientherapie und 5,5% bzw. 4,8% eine höhere Therapielinie als die Drittlinie. 29,0% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm und 38,8% der Patienten im EP-Arm erhielten eine Radiotherapie nach Beendigung der Studienmedikation. Eine PCI war innerhalb der CASPIAN-Studie gemäß CSP nur für den EP-Arm erlaubt, und sollte nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. Insgesamt 6,7% der Patienten im EP-Arm erhielten eine PCI.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Tabelle 4-26 dargestellt.

Die grafische Darstellung der Analysen in Form eines Forest-Plots befindet sich in Abbildung 19. Dieser beinhaltet die Effektschätzer inkl. KI der Globalen Kohorte, Chinesischen Kohorte und der Gepoolten Analyse. Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutet auf eine homogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p=0,6520$ ).

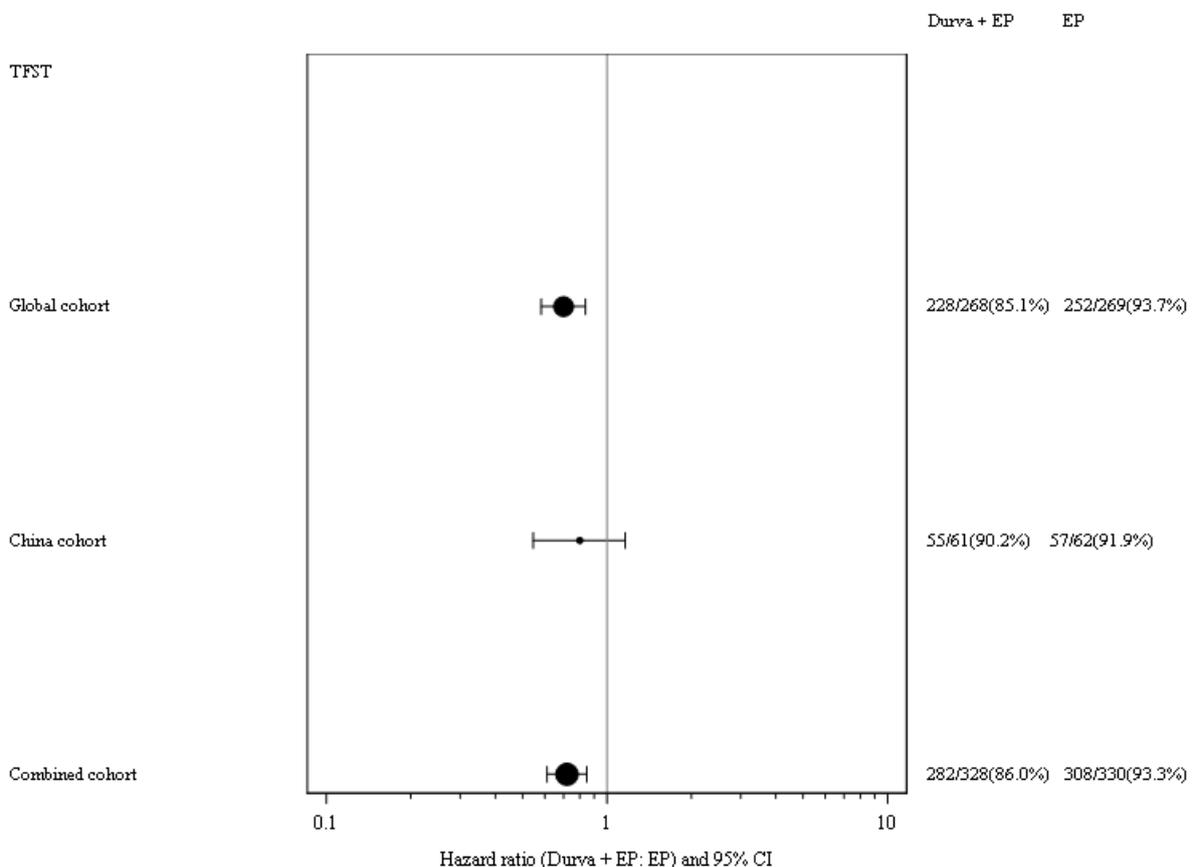


Abbildung 19: Forest-Plot für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)  
 CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; Quelle: (46)

#### 4.3.1.3.1.5 Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand - RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Symptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
CASPIAN <sup>a</sup>	<p><b>EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</b></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können, sowie zu einem globalen Gesundheitsstatus. Die Auswertung der Fragen erfolgt gemäß EORTC Scoring Manual (22). Die Skalen werden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen sind mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome sind höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen Version 3.0 wurde zu Baseline, zu den Zyklen 1-7, dann alle vier Wochen bis zur Krankheitsprogression, zu Tag 28 nach der Progression, zwei Monate nach der Progression und dann alle acht Wochen (<math>\pm 2</math> Wochen) bis zur 2. Progression oder dem Tod erhoben.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt.</p> <p>Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <p>Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ermüdung</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Schmerzen</li> </ul> <p>Einzelsymptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Appetitverlust</li> <li>• Obstipation</li> <li>• Diarrhö</li> </ul> <p>Sowie zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Finanzielle Schwierigkeiten</li> </ul> <p>Für die oben genannten Symptomskalen und Einzelsymptome wurde folgende Analyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung:</b> Zeit von Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um mind. 10 Punkte (entspricht einer Zunahme um <math>\geq 10</math> Punkte).</li> </ul> <p>Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen (einschließlich Patienten, bei denen aufgrund ihres Baseline-Wertes kein Risiko einer Verschlechterung bestand) oder die nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen, wurden bei der letzten auswertbaren PRO-Bewertung zensiert (gegebenenfalls vor der verpassten Visite). Patienten, die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten auswertbaren PRO-Beurteilung gestorben sind, ohne dass eine klinisch relevante Verschlechterung eingetreten ist, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, für die keine auswertbare Bewertung zu Baseline vorlag oder keine auswertbare Bewertung nach Baseline vorlag, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>In die Analyse gingen alle PRO-Erhebungen bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1 (für die Globale Kohorte und Gepoolte Analyse) bzw. bis einschließlich Zyklus 7 Tag 1 (für die Chinesische Kohorte) ein.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktor: geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach der geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) berechnet. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS. Daten von Patienten aus einem Zentrum in der Ukraine mussten wegen Bedenken hinsichtlich der Datenqualität aus der Analyse der PRO ausgeschlossen werden.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalyse wurde in Anhang 4-G abgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mittlere Änderung der Symptome</b> zum Ausgangswert bis zur Progression oder bis zu Monat 12 (je nachdem, was früher eintrat) mittels einer MMRM-Analyse. Zusätzlich erfolgte eine grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM.</li> </ul> <p><b>EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen</b></p> <p>Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Lungenkarzinom-spezifisches Modul des EORTC und umfasst 13 Fragen zur Erfassung von Symptomen sowie behandlungsbedingter Symptome und Schmerzmedikation.</p> <p>Der EORTC QLQ-LC13 wurde zu Baseline, zu den Zyklen 1-7, dann alle vier Wochen bis zur Krankheitsprogression, zu Tag 28 nach der Progression, 2 Monate nach der Progression und dann alle acht Wochen (<math>\pm 2</math> Wochen) bis zur 2. Progression oder bis zum Tod erhoben.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt. Dabei sollte zunächst der EORTC QLQ-C30 ausgefüllt werden, im Anschluss daran der EORTC QLQ-LC13.</p> <p>Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Symptome betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Schmerzen in der Brust</li> <li>• Schmerzen im Arm oder in der Schulter</li> <li>• Schmerzen an anderen Stellen des Körpers</li> <li>• Husten</li> <li>• Hämoptoe</li> <li>• Wunden Mund</li> <li>• Dysphagie</li> <li>• Periphere Neuropathie</li> <li>• Alopezie</li> </ul> <p>Für die oben genannten Symptome wurden Analysen analog zu den Analysen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung</b> unter Verwendung einer MID von 10 Punkten.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse (abgelegt in Anhang 4-G): <b>Mittlere Änderung der Symptome</b> mittels MMRM. Zusätzlich erfolgte eine grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM.</li> </ul> <p><b>EQ-5D-5L VAS - Gesundheitszustand</b></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes, generisches sowie krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Der EQ-5D-5L besteht aus einem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (EQ-5D-5L VAS). Die Werte der VAS Skala reichen von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand), dabei spiegelt die VAS des EQ-5D-5L den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten wider.</p> <p>Der EQ-5D-5L wurde zu Baseline, zu den Zyklen 1-7, dann alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression, zu Tag 28 nach der Progression, 2 Monate nach der Progression und dann alle 8 Wochen (<math>\pm 2</math> Wochen) bis zur 2. Progression oder bis zum Tod erhoben.</p> <p>Für die VAS des EQ-5D-5L wurden Analysen analog zu den Analysen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung</b> unter Verwendung einer MID von 7 und 10 Punkten.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse (abgelegt in Anhang 4-G): <b>Mittlere Änderung der Symptome</b> mittels MMRM. Zusätzlich erfolgte eine grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM.</li> </ul> <p><b>Ergänzende Analyse: PGIC – Gesundheitszustand</b></p> <p>Der PGIC basiert auf einer 7-Punkte-Skala und gibt die Einschätzung des Patienten hinsichtlich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes seit Beginn der Behandlung an. Die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes seit Beginn der Behandlung wird auf einer 7-Punkte-Skala angegeben (31):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sehr viel besser</li> <li>• Viel besser</li> <li>• Wenig besser</li> <li>• Keine Veränderung</li> <li>• Wenig schlechter</li> <li>• Viel schlechter</li> <li>• Sehr viel schlechter</li> </ul> <p>Der PGIC wurde ergänzend zu den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L VAS dargestellt. Es wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responderanalysen zu Zyklus 6 Tag 1 (für die Globale Kohorte und Gepoolte Analyse) bzw. Zyklus 7 Tag 1 (für die Chinesische Kohorte): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anteil an Patienten mit Verbesserung: Antwortmöglichkeit 1 oder 2 (sehr viel besser und viel besser)</li> <li>○ Anteil an Patienten ohne Veränderung: Antwortmöglichkeit 3 oder 4 oder 5 (wenig besser, keine Veränderung, wenig schlechter)</li> <li>○ Anteil an Patienten mit Verschlechterung: Antwortmöglichkeit 6 oder 7 (viel schlechter, sehr viel schlechter)</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Analyse des Anteils an Patienten mit Verbesserung erfolgte mittels OR unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung bezüglich der geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 (Cisplatin oder Carboplatin). Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich bezüglich der Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) adjustiert. Der p-Wert war zweiseitig. Das Likelihood-Ratio KI und der Test basierten auf einem Profil-Likelihood-Ansatz. Die Analyse des Anteils an Patienten ohne Veränderung und des Anteils an Patienten mit Verschlechterung erfolgte deskriptiv. Die Auswertung erfolgte basierend auf allen Patienten des FAS mit einer PGIC-Bewertung zum Analysezeitpunkt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>a: Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse.</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; VAS: Visuelle Analogskala</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik und Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CASPIAN <sup>a</sup>	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
<p>a: Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse. ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Symptomatik und Gesundheitszustand wurde durch die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Einzelsymptome und finanzielle Auswirkung), EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS und ergänzend durch den PGIC operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Fragebögen wurden von den Patienten zu Beginn der Studie, zu den Zyklen 1-7, dann alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression, zu Tag 28 nach der Progression, 2 Monate nach der Progression und dann alle 8 Wochen ( $\pm 2$  Wochen) bis zur 2. Progression oder bis zum Tod ausgefüllt. Die Fragebögen waren immer vor jeglichen medizinischen Untersuchungen auszufüllen, damit die Patienten in der persönlichen Einschätzung ihrer Symptomatik und des Gesundheitszustandes nicht von den unmittelbaren medizinischen Untersuchungen bzw. Ergebnissen beeinflusst werden konnten.

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Die Fragebögen wurden von den Patienten selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes somit nicht ausgeschlossen werden.

Für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Responderanalysen unter Verwendung etablierter MID durchgeführt. Die Analyse basierte auf den Patienten des FAS, jedoch mussten Daten von Patienten aus einem Zentrum in der Ukraine aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenqualität aus der Analyse ausgeschlossen werden. Der Anteil an berücksichtigten Patienten in der ITT-Population betrug für die Globale Kohorte 97,4% für den Durvalumab+EP-Arm und 96,7% für den EP-Arm; für die Gepoolte Analyse waren es 97,9% bzw. 97,3%. Für die Analyse der Chinesischen Kohorte wurden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt.

Für die Globale Kohorte waren die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L zu Baseline hoch ( $\geq 90\%$ ) und reduzierten sich während der Behandlungszeit. Bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1 lag die Rücklaufquote für alle Fragebögen bei mindestens 70% in beiden Studienarmen (EORTC QLQ-C30: 88,0% vs. 74,1%; EORTC QLQ-LC13: 87,6% vs. 72,5%; EQ-5D-5L: 87,6% vs. 72,0%; PGIC: 86,6% vs. 72,0%) (Tabelle 4-30). Ab Zyklus 7 Tag 1 sanken die Rücklaufquoten für die Globale Kohorte für alle Fragebögen im EP-Arm auf unter 70%. Daher wurden für die Globale Kohorte alle Daten bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1 für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung berücksichtigt.

Für die Chinesische Kohorte waren die Rücklaufquoten zu Baseline ebenfalls hoch ( $\geq 90\%$ ). Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L und PGIC lagen für die Chinesische Kohorte bis einschließlich Zyklus 7 Tag 1 bei mindestens 70% in beiden Studienarmen (für alle Fragebögen galt: 81,4% im Durvalumab+EP-Arm und 78,6% im EP-Arm) (Tabelle 4-30). Ab Zyklus 8 Tag 1 sanken die Rücklaufquoten für die Chinesische Kohorte für alle Fragebögen im EP-Arm auf unter 70%. Daher wurden für die Chinesische Kohorte alle Daten bis einschließlich Zyklus 7 Tag 1 in der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung berücksichtigt.

Auch für die Gepoolte Analyse waren die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L zu Baseline hoch ( $\geq 90\%$ ) und reduzierten sich während der Behandlungszeit. Bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1 lag die Rücklaufquote für alle Fragebögen bei mindestens 70% in beiden Studienarmen (EORTC QLQ-C30: 88,0% vs. 73,9%; EORTC QLQ-LC13: 87,6% vs. 72,7%; EQ-5D-5L: 87,6% vs. 72,3%; PGIC: 86,6% vs. 72,3%) (Tabelle 4-30). Ab Zyklus 7 Tag 1 sanken die Rücklaufquoten für die Gepoolte Analyse für alle Fragebögen im EP-Arm auf unter 70%. Daher wurden für die Gepoolte Analyse alle Daten bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1 in der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung berücksichtigt.

Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht

vor. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Tabelle 4-30: Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L und PGIC (FAS)

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
<b>EORTC QLQ-C30</b>						
<b>Globale Kohorte</b>						
Baseline	261	246	94,3	260	245	94,2
Zyklus 1 Tag 1	261	230	88,1	260	214	82,3
Zyklus 2 Tag 1	252	224	88,9	252	218	86,5
Zyklus 3 Tag 1	240	201	83,8	240	197	82,1
Zyklus 4 Tag 1	231	189	81,8	219	174	79,5
Zyklus 5 Tag 1	223	189	84,8	208	151	72,6
Zyklus 6 Tag 1	209	184	88,0	189	140	74,1
Zyklus 7 Tag 1	171	140	81,9	163	100	61,3
Zyklus 8 Tag 1	126	107	84,9	125	64	51,2
Zyklus 9 Tag 1	108	89	82,4	90	49	54,4
Zyklus 10 Tag 1	80	62	77,5	65	24	36,9
Zyklus 11 Tag 1	73	57	78,1	49	20	40,8
Zyklus 12 Tag 1	61	50	82,0	39	16	41,0
Zyklus 13 Tag 1	56	45	80,4	35	11	31,4
Zyklus 14 Tag 1	52	42	80,8	25	6	24,0
Zyklus 15 Tag 1	51	37	72,5	20	9	45,0
Zyklus 16 Tag 1	49	35	71,4	18	5	27,8
Zyklus 17 Tag 1	46	34	73,9	17	6	35,3
Zyklus 18 Tag 1	45	36	80,0	16	3	18,8
Zyklus 19 Tag 1	44	33	75,0	16	5	31,3
Zyklus 20 Tag 1	41	29	70,7	13	2	15,4

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Zyklus 21 Tag 1	40	28	70,0	13	4	30,8
Zyklus 22 Tag 1	38	26	68,4	13	2	15,4
Zyklus 23 Tag 1	35	25	71,4	13	3	23,1
Zyklus 24 Tag 1	32	18	56,3	12	3	25,0
Zyklus 25 Tag 1	28	19	67,9	12	2	16,7
Zyklus 26 Tag 1	24	18	75,0	10	2	20,0
Zyklus 27 Tag 1	21	18	85,7	10	1	10,0
Zyklus 28 Tag 1	19	14	73,7	9	3	33,3
Zyklus 29 Tag 1	17	15	88,2	9	1	11,1
Zyklus 30 Tag 1	14	10	71,4	9	3	33,3
Zyklus 31 Tag 1	12	9	75,0	6	1	16,7
Zyklus 32 Tag 1	10	7	70,0	2	1	50,0
Zyklus 33 Tag 1	8	7	87,5	2	1	50,0
Zyklus 34 Tag 1	6	4	66,7	0	0	NE
Zyklus 35 Tag 1	5	5	100,0	0	0	NE
Zyklus 36 Tag 1	2	2	100,0	0	0	NE
Follow-up 28 Tage	169	143	84,6	175	92	52,6
Follow-up 2 Monate	150	76	50,7	139	53	38,1
Follow-up 4 Monate	100	64	64,0	92	34	37,0
Follow-up 6 Monate	71	33	46,5	62	21	33,9
Follow-up 8 Monate	52	16	30,8	41	10	24,4
Follow-up 10 Monate	30	14	46,7	30	4	13,3
Follow-up 12 Monate	19	8	42,1	20	1	5,0
Follow-up 14 Monate	14	5	35,7	16	0	0
Follow-up 16 Monate	7	2	28,6	11	0	0
Follow-up 18 Monate	3	1	33,3	6	0	0
Follow-up 20 Monate	2	1	50,0	1	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Follow-up 22 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Follow-up 24 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Gesamt (nach Patient)	261	257	98,5	260	255	98,1
Gesamt (nach Fragebogen)	3.349	2.686	80,2	2.774	1.744	62,9
<b>Chinesische Kohorte</b>						
Baseline	61	58	95,1	62	58	93,5
Zyklus 1 Tag 1	61	58	95,1	62	57	91,9
Zyklus 2 Tag 1	59	53	89,8	61	53	86,9
Zyklus 3 Tag 1	58	54	93,1	55	46	83,6
Zyklus 4 Tag 1	58	51	87,9	52	41	78,8
Zyklus 5 Tag 1	55	46	83,6	51	40	78,4
Zyklus 6 Tag 1	50	44	88,0	50	37	74,0
Zyklus 7 Tag 1	43	35	81,4	42	33	78,6
Zyklus 8 Tag 1	23	22	95,7	30	16	53,3
Zyklus 9 Tag 1	21	14	66,7	23	15	65,2
Zyklus 10 Tag 1	14	12	85,7	15	4	26,7
Zyklus 11 Tag 1	13	9	69,2	13	5	38,5
Zyklus 12 Tag 1	13	8	61,5	10	1	10,0
Zyklus 13 Tag 1	11	10	90,9	9	5	55,6
Zyklus 14 Tag 1	10	8	80,0	8	0	0
Zyklus 15 Tag 1	9	8	88,9	8	3	37,5
Zyklus 16 Tag 1	6	6	100,0	6	0	0
Zyklus 17 Tag 1	6	5	83,3	6	2	33,3
Zyklus 18 Tag 1	4	3	75,0	4	0	0
Zyklus 19 Tag 1	3	2	66,7	4	2	50,0
Zyklus 20 Tag 1	1	1	100,0	2	0	0

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Zyklus 21 Tag 1	1	1	100,0	2	0	0
Follow-up 28 Tage	46	34	73,9	43	19	44,2
Follow-up 2 Monate	42	18	42,9	38	9	23,7
Follow-up 4 Monate	33	10	30,3	25	5	20,0
Follow-up 6 Monate	23	5	21,7	17	1	5,9
Follow-up 8 Monate	17	2	11,8	9	0	0
Follow-up 10 Monate	10	2	20,0	3	0	0
Follow-up 12 Monate	5	1	20,0	2	0	0
Follow-up 14 Monate	2	0	0	2	0	0
Gesamt (nach Patient)	61	58	95,1	62	58	93,5
Gesamt (nach Fragebogen)	697	534	76,6	652	411	63,0
<b>Gepoolte Analyse</b>						
Baseline	321	303	94,4	321	302	94,1
Zyklus 1 Tag 1	321	287	89,4	321	270	84,1
Zyklus 2 Tag 1	310	276	89,0	312	270	86,5
Zyklus 3 Tag 1	297	254	85,5	294	242	82,3
Zyklus 4 Tag 1	288	239	83,0	270	214	79,3
Zyklus 5 Tag 1	277	234	84,5	258	190	73,6
Zyklus 6 Tag 1	258	227	88,0	238	176	73,9
Zyklus 7 Tag 1	213	174	81,7	204	132	64,7
Zyklus 8 Tag 1	149	129	86,6	154	79	51,3
Zyklus 9 Tag 1	129	103	79,8	113	63	55,8
Zyklus 10 Tag 1	94	74	78,7	80	28	35,0
Zyklus 11 Tag 1	86	66	76,7	62	25	40,3
Zyklus 12 Tag 1	74	58	78,4	49	17	34,7
Zyklus 13 Tag 1	67	55	82,1	44	16	36,4

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Zyklus 14 Tag 1	62	50	80,6	33	6	18,2
Zyklus 15 Tag 1	60	45	75,0	28	12	42,9
Zyklus 16 Tag 1	55	41	74,5	24	5	20,8
Zyklus 17 Tag 1	52	39	75,0	23	8	34,8
Zyklus 18 Tag 1	49	39	79,6	20	3	15,0
Zyklus 19 Tag 1	47	35	74,5	20	7	35,0
Zyklus 20 Tag 1	42	30	71,4	15	2	13,3
Zyklus 21 Tag 1	41	29	70,7	15	4	26,7
Zyklus 22 Tag 1	38	26	68,4	13	2	15,4
Zyklus 23 Tag 1	35	25	71,4	13	3	23,1
Zyklus 24 Tag 1	32	18	56,3	12	3	25,0
Zyklus 25 Tag 1	28	19	67,9	12	2	16,7
Zyklus 26 Tag 1	24	18	75,0	10	2	20,0
Zyklus 27 Tag 1	21	18	85,7	10	1	10,0
Zyklus 28 Tag 1	19	14	73,7	9	3	33,3
Zyklus 29 Tag 1	17	15	88,2	9	1	11,1
Zyklus 30 Tag 1	14	10	71,4	9	3	33,3
Zyklus 31 Tag 1	12	9	75,0	6	1	16,7
Zyklus 32 Tag 1	10	7	70,0	2	1	50,0
Zyklus 33 Tag 1	8	7	87,5	2	1	50,0
Zyklus 34 Tag 1	6	4	66,7	0	0	NE
Zyklus 35 Tag 1	5	5	100,0	0	0	NE
Zyklus 36 Tag 1	2	2	100,0	0	0	NE
Follow-up 28 Tage	214	176	82,2	217	110	50,7
Follow-up 2 Monate	191	94	49,2	176	62	35,2
Follow-up 4 Monate	132	74	56,1	116	39	33,6
Follow-up 6 Monate	93	38	40,9	79	22	27,8

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Follow-up 8 Monate	68	18	26,5	50	10	20,0
Follow-up 10 Monate	39	16	41,0	33	4	12,1
Follow-up 12 Monate	23	9	39,1	22	1	4,5
Follow-up 14 Monate	16	5	31,3	18	0	0
Follow-up 16 Monate	7	2	28,6	11	0	0
Follow-up 18 Monate	3	1	33,3	6	0	0
Follow-up 20 Monate	2	1	50,0	1	0	0
Follow-up 22 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Follow-up 24 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Gesamt (nach Patient)	321	314	97,8	321	312	97,2
Gesamt (nach Fragebogen)	4.032	3.212	79,7	3.415	2.145	62,8
<b>EORTC QLQ-LC13</b>						
<b>Globale Kohorte</b>						
Baseline	261	245	93,9	260	245	94,2
Zyklus 1 Tag 1	261	228	87,4	260	214	82,3
Zyklus 2 Tag 1	252	223	88,5	252	215	85,3
Zyklus 3 Tag 1	240	197	82,1	240	197	82,1
Zyklus 4 Tag 1	231	189	81,8	219	171	78,1
Zyklus 5 Tag 1	223	189	84,8	208	150	72,1
Zyklus 6 Tag 1	209	183	87,6	189	137	72,5
Zyklus 7 Tag 1	171	139	81,3	163	99	60,7
Zyklus 8 Tag 1	126	106	84,1	125	64	51,2
Zyklus 9 Tag 1	108	89	82,4	90	49	54,4
Zyklus 10 Tag 1	80	61	76,3	65	24	36,9
Zyklus 11 Tag 1	73	56	76,7	49	20	40,8
Zyklus 12 Tag 1	61	49	80,3	39	16	41,0

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Zyklus 13 Tag 1	56	43	76,8	35	11	31,4
Zyklus 14 Tag 1	52	41	78,8	25	6	24,0
Zyklus 15 Tag 1	51	37	72,5	20	9	45,0
Zyklus 16 Tag 1	49	34	69,4	18	5	27,8
Zyklus 17 Tag 1	46	34	73,9	17	6	35,3
Zyklus 18 Tag 1	45	35	77,8	16	3	18,8
Zyklus 19 Tag 1	44	33	75,0	16	5	31,3
Zyklus 20 Tag 1	41	29	70,7	13	2	15,4
Zyklus 21 Tag 1	40	28	70,0	13	4	30,8
Zyklus 22 Tag 1	38	26	68,4	13	2	15,4
Zyklus 23 Tag 1	35	25	71,4	13	3	23,1
Zyklus 24 Tag 1	32	17	53,1	12	3	25,0
Zyklus 25 Tag 1	28	18	64,3	12	2	16,7
Zyklus 26 Tag 1	24	18	75,0	10	2	20,0
Zyklus 27 Tag 1	21	18	85,7	10	1	10,0
Zyklus 28 Tag 1	19	14	73,7	9	3	33,3
Zyklus 29 Tag 1	17	13	76,5	9	1	11,1
Zyklus 30 Tag 1	14	10	71,4	9	3	33,3
Zyklus 31 Tag 1	12	9	75,0	6	1	16,7
Zyklus 32 Tag 1	10	7	70,0	2	1	50,0
Zyklus 33 Tag 1	8	7	87,5	2	1	50,0
Zyklus 34 Tag 1	6	4	66,7	0	0	NE
Zyklus 35 Tag 1	5	5	100,0	0	0	NE
Zyklus 36 Tag 1	2	2	100,0	0	0	NE
Follow-up 28 Tage	169	143	84,6	175	92	52,6
Follow-up 2 Monate	150	75	50,0	139	53	38,1
Follow-up 4 Monate	100	64	64,0	92	34	37,0

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Follow-up 6 Monate	71	33	46,5	62	21	33,9
Follow-up 8 Monate	52	16	30,8	41	10	24,4
Follow-up 10 Monate	30	14	46,7	30	4	13,3
Follow-up 12 Monate	19	8	42,1	20	1	5,0
Follow-up 14 Monate	14	5	35,7	16	0	0
Follow-up 16 Monate	7	2	28,6	11	0	0
Follow-up 18 Monate	3	1	33,3	6	0	0
Follow-up 20 Monate	2	1	50,0	1	0	0
Follow-up 22 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Follow-up 24 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Gesamt (nach Patient)	261	257	98,5	260	255	98,1
Gesamt (nach Fragebogen)	3.349	2.663	79,5	2.774	1.732	62,4
<b>Chinesische Kohorte</b>						
Baseline	61	58	95,1	62	58	93,5
Zyklus 1 Tag 1	61	58	95,1	62	57	91,9
Zyklus 2 Tag 1	59	53	89,8	61	53	86,9
Zyklus 3 Tag 1	58	54	93,1	55	46	83,6
Zyklus 4 Tag 1	58	51	87,9	52	41	78,8
Zyklus 5 Tag 1	55	46	83,6	51	40	78,4
Zyklus 6 Tag 1	50	44	88,0	50	37	74,0
Zyklus 7 Tag 1	43	35	81,4	42	33	78,6
Zyklus 8 Tag 1	23	22	95,7	30	16	53,3
Zyklus 9 Tag 1	21	14	66,7	23	15	65,2
Zyklus 10 Tag 1	14	12	85,7	15	4	26,7
Zyklus 11 Tag 1	13	9	69,2	13	5	38,5
Zyklus 12 Tag 1	13	8	61,5	10	1	10,0

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Zyklus 13 Tag 1	11	10	90,9	9	5	55,6
Zyklus 14 Tag 1	10	8	80,0	8	0	0
Zyklus 15 Tag 1	9	8	88,9	8	3	37,5
Zyklus 16 Tag 1	6	6	100,0	6	0	0
Zyklus 17 Tag 1	6	5	83,3	6	2	33,3
Zyklus 18 Tag 1	4	3	75,0	4	0	0
Zyklus 19 Tag 1	3	2	66,7	4	2	50,0
Zyklus 20 Tag 1	1	1	100,0	2	0	0
Zyklus 21 Tag 1	1	1	100,0	2	0	0
Follow-up 28 Tage	46	34	73,9	43	19	44,2
Follow-up 2 Monate	42	18	42,9	38	9	23,7
Follow-up 4 Monate	33	10	30,3	25	5	20,0
Follow-up 6 Monate	23	5	21,7	17	1	5,9
Follow-up 8 Monate	17	2	11,8	9	0	0
Follow-up 10 Monate	10	2	20,0	3	0	0
Follow-up 12 Monate	5	1	20,0	2	0	0
Follow-up 14 Monate	2	0	0	2	0	0
Gesamt (nach Patient)	61	58	95,1	62	58	93,5
Gesamt (nach Fragebogen)	697	534	76,6	652	411	63,0
<b>Gepoolte Analyse</b>						
Baseline	321	302	94,1	321	302	94,1
Zyklus 1 Tag 1	321	285	88,8	321	270	84,1
Zyklus 2 Tag 1	310	275	88,7	312	267	85,6
Zyklus 3 Tag 1	297	250	84,2	294	242	82,3
Zyklus 4 Tag 1	288	239	83,0	270	211	78,1
Zyklus 5 Tag 1	277	234	84,5	258	189	73,3

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Zyklus 6 Tag 1	258	226	87,6	238	173	72,7
Zyklus 7 Tag 1	213	173	81,2	204	131	64,2
Zyklus 8 Tag 1	149	128	85,9	154	79	51,3
Zyklus 9 Tag 1	129	103	79,8	113	63	55,8
Zyklus 10 Tag 1	94	73	77,7	80	28	35,0
Zyklus 11 Tag 1	86	65	75,6	62	25	40,3
Zyklus 12 Tag 1	74	57	77,0	49	17	34,7
Zyklus 13 Tag 1	67	53	79,1	44	16	36,4
Zyklus 14 Tag 1	62	49	79,0	33	6	18,2
Zyklus 15 Tag 1	60	45	75,0	28	12	42,9
Zyklus 16 Tag 1	55	40	72,7	24	5	20,8
Zyklus 17 Tag 1	52	39	75,0	23	8	34,8
Zyklus 18 Tag 1	49	38	77,6	20	3	15,0
Zyklus 19 Tag 1	47	35	74,5	20	7	35,0
Zyklus 20 Tag 1	42	30	71,4	15	2	13,3
Zyklus 21 Tag 1	41	29	70,7	15	4	26,7
Zyklus 22 Tag 1	38	26	68,4	13	2	15,4
Zyklus 23 Tag 1	35	25	71,4	13	3	23,1
Zyklus 24 Tag 1	32	17	53,1	12	3	25,0
Zyklus 25 Tag 1	28	18	64,3	12	2	16,7
Zyklus 26 Tag 1	24	18	75,0	10	2	20,0
Zyklus 27 Tag 1	21	18	85,7	10	1	10,0
Zyklus 28 Tag 1	19	14	73,7	9	3	33,3
Zyklus 29 Tag 1	17	13	76,5	9	1	11,1
Zyklus 30 Tag 1	14	10	71,4	9	3	33,3
Zyklus 31 Tag 1	12	9	75,0	6	1	16,7
Zyklus 32 Tag 1	10	7	70,0	2	1	50,0

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Zyklus 33 Tag 1	8	7	87,5	2	1	50,0
Zyklus 34 Tag 1	6	4	66,7	0	0	NE
Zyklus 35 Tag 1	5	5	100,0	0	0	NE
Zyklus 36 Tag 1	2	2	100,0	0	0	NE
Follow-up 28 Tage	214	176	82,2	217	110	50,7
Follow-up 2 Monate	191	93	48,7	176	62	35,2
Follow-up 4 Monate	132	74	56,1	116	39	33,6
Follow-up 6 Monate	93	38	40,9	79	22	27,8
Follow-up 8 Monate	68	18	26,5	50	10	20,0
Follow-up 10 Monate	39	16	41,0	33	4	12,1
Follow-up 12 Monate	23	9	39,1	22	1	4,5
Follow-up 14 Monate	16	5	31,3	18	0	0
Follow-up 16 Monate	7	2	28,6	11	0	0
Follow-up 18 Monate	3	1	33,3	6	0	0
Follow-up 20 Monate	2	1	50,0	1	0	0
Follow-up 22 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Follow-up 24 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Gesamt (nach Patient)	321	314	97,8	321	312	97,2
Gesamt (nach Fragebogen)	4.032	3.189	79,1	3.415	2.133	62,5
<b>EQ-5D</b>						
<b>Globale Kohorte</b>						
Baseline	261	245	93,9	260	245	94,2
Zyklus 1 Tag 1	261	228	87,4	260	214	82,3
Zyklus 2 Tag 1	252	223	88,5	252	215	85,3
Zyklus 3 Tag 1	240	197	82,1	240	197	82,1
Zyklus 4 Tag 1	231	189	81,8	219	171	78,1

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Zyklus 5 Tag 1	223	188	84,3	208	150	72,1
Zyklus 6 Tag 1	209	183	87,6	189	136	72,0
Zyklus 7 Tag 1	171	139	81,3	163	99	60,7
Zyklus 8 Tag 1	126	106	84,1	125	62	49,6
Zyklus 9 Tag 1	108	89	82,4	90	48	53,3
Zyklus 10 Tag 1	80	61	76,3	65	24	36,9
Zyklus 11 Tag 1	73	56	76,7	49	20	40,8
Zyklus 12 Tag 1	61	49	80,3	39	16	41,0
Zyklus 13 Tag 1	56	43	76,8	35	11	31,4
Zyklus 14 Tag 1	52	41	78,8	25	6	24,0
Zyklus 15 Tag 1	51	37	72,5	20	9	45,0
Zyklus 16 Tag 1	49	34	69,4	18	5	27,8
Zyklus 17 Tag 1	46	34	73,9	17	6	35,3
Zyklus 18 Tag 1	45	35	77,8	16	3	18,8
Zyklus 19 Tag 1	44	33	75,0	16	5	31,3
Zyklus 20 Tag 1	41	28	68,3	13	2	15,4
Zyklus 21 Tag 1	40	28	70,0	13	4	30,8
Zyklus 22 Tag 1	38	25	65,8	13	2	15,4
Zyklus 23 Tag 1	35	25	71,4	13	3	23,1
Zyklus 24 Tag 1	32	17	53,1	12	3	25,0
Zyklus 25 Tag 1	28	18	64,3	12	2	16,7
Zyklus 26 Tag 1	24	18	75,0	10	2	20,0
Zyklus 27 Tag 1	21	18	85,7	10	1	10,0
Zyklus 28 Tag 1	19	14	73,7	9	3	33,3
Zyklus 29 Tag 1	17	13	76,5	9	1	11,1
Zyklus 30 Tag 1	14	10	71,4	9	3	33,3
Zyklus 31 Tag 1	12	9	75,0	6	1	16,7

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Zyklus 32 Tag 1	10	7	70,0	2	1	50,0
Zyklus 33 Tag 1	8	7	87,5	2	1	50,0
Zyklus 34 Tag 1	6	4	66,7	0	0	NE
Zyklus 35 Tag 1	5	5	100,0	0	0	NE
Zyklus 36 Tag 1	2	2	100,0	0	0	NE
Follow-up 28 Tage	169	143	84,6	175	91	52,0
Follow-up 2 Monate	150	74	49,3	139	53	38,1
Follow-up 4 Monate	100	64	64,0	92	34	37,0
Follow-up 6 Monate	71	33	46,5	62	21	33,9
Follow-up 8 Monate	52	16	30,8	41	10	24,4
Follow-up 10 Monate	30	14	46,7	30	4	13,3
Follow-up 12 Monate	19	8	42,1	20	1	5,0
Follow-up 14 Monate	14	5	35,7	16	0	0
Follow-up 16 Monate	7	2	28,6	11	0	0
Follow-up 18 Monate	3	1	33,3	6	0	0
Follow-up 20 Monate	2	1	50,0	1	0	0
Follow-up 22 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Follow-up 24 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Gesamt (nach Patient)	261	257	98,5	260	255	98,1
Gesamt (nach Fragebogen)	3.349	2.659	79,4	2.774	1.727	62,3
<b>Chinesische Kohorte</b>						
Baseline	61	58	95,1	62	58	93,5
Zyklus 1 Tag 1	61	58	95,1	62	57	91,9
Zyklus 2 Tag 1	59	53	89,8	61	53	86,9
Zyklus 3 Tag 1	58	54	93,1	55	46	83,6
Zyklus 4 Tag 1	58	51	87,9	52	41	78,8

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Zyklus 5 Tag 1	55	46	83,6	51	40	78,4
Zyklus 6 Tag 1	50	44	88,0	50	37	74,0
Zyklus 7 Tag 1	43	35	81,4	42	33	78,6
Zyklus 8 Tag 1	23	22	95,7	30	16	53,3
Zyklus 9 Tag 1	21	14	66,7	23	15	65,2
Zyklus 10 Tag 1	14	12	85,7	15	4	26,7
Zyklus 11 Tag 1	13	9	69,2	13	5	38,5
Zyklus 12 Tag 1	13	8	61,5	10	1	10,0
Zyklus 13 Tag 1	11	10	90,9	9	5	55,6
Zyklus 14 Tag 1	10	8	80,0	8	0	0
Zyklus 15 Tag 1	9	8	88,9	8	3	37,5
Zyklus 16 Tag 1	6	6	100,0	6	0	0
Zyklus 17 Tag 1	6	5	83,3	6	2	33,3
Zyklus 18 Tag 1	4	3	75,0	4	0	0
Zyklus 19 Tag 1	3	2	66,7	4	2	50,0
Zyklus 20 Tag 1	1	1	100,0	2	0	0
Zyklus 21 Tag 1	1	1	100,0	2	0	0
Follow-up 28 Tage	46	34	73,9	43	19	44,2
Follow-up 2 Monate	42	18	42,9	38	9	23,7
Follow-up 4 Monate	33	10	30,3	25	5	20,0
Follow-up 6 Monate	23	5	21,7	17	1	5,9
Follow-up 8 Monate	17	2	11,8	9	0	0
Follow-up 10 Monate	10	2	20,0	3	0	0
Follow-up 12 Monate	5	1	20,0	2	0	0
Follow-up 14 Monate	2	0	0	2	0	0
Gesamt (nach Patient)	61	58	95,1	62	58	93,5

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Gesamt (nach Fragebogen)	697	534	76,6	652	411	63,0
<b>Gepoolte Analyse</b>						
Baseline	321	302	94,1	321	302	94,1
Zyklus 1 Tag 1	321	285	88,8	321	270	84,1
Zyklus 2 Tag 1	310	275	88,7	312	267	85,6
Zyklus 3 Tag 1	297	250	84,2	294	242	82,3
Zyklus 4 Tag 1	288	239	83,0	270	211	78,1
Zyklus 5 Tag 1	277	233	84,1	258	189	73,3
Zyklus 6 Tag 1	258	226	87,6	238	172	72,3
Zyklus 7 Tag 1	213	173	81,2	204	131	64,2
Zyklus 8 Tag 1	149	128	85,9	154	77	50,0
Zyklus 9 Tag 1	129	103	79,8	113	62	54,9
Zyklus 10 Tag 1	94	73	77,7	80	28	35,0
Zyklus 11 Tag 1	86	65	75,6	62	25	40,3
Zyklus 12 Tag 1	74	57	77,0	49	17	34,7
Zyklus 13 Tag 1	67	53	79,1	44	16	36,4
Zyklus 14 Tag 1	62	49	79,0	33	6	18,2
Zyklus 15 Tag 1	60	45	75,0	28	12	42,9
Zyklus 16 Tag 1	55	40	72,7	24	5	20,8
Zyklus 17 Tag 1	52	39	75,0	23	8	34,8
Zyklus 18 Tag 1	49	38	77,6	20	3	15,0
Zyklus 19 Tag 1	47	35	74,5	20	7	35,0
Zyklus 20 Tag 1	42	29	69,0	15	2	13,3
Zyklus 21 Tag 1	41	29	70,7	15	4	26,7
Zyklus 22 Tag 1	38	25	65,8	13	2	15,4
Zyklus 23 Tag 1	35	25	71,4	13	3	23,1

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Zyklus 24 Tag 1	32	17	53,1	12	3	25,0
Zyklus 25 Tag 1	28	18	64,3	12	2	16,7
Zyklus 26 Tag 1	24	18	75,0	10	2	20,0
Zyklus 27 Tag 1	21	18	85,7	10	1	10,0
Zyklus 28 Tag 1	19	14	73,7	9	3	33,3
Zyklus 29 Tag 1	17	13	76,5	9	1	11,1
Zyklus 30 Tag 1	14	10	71,4	9	3	33,3
Zyklus 31 Tag 1	12	9	75,0	6	1	16,7
Zyklus 32 Tag 1	10	7	70,0	2	1	50,0
Zyklus 33 Tag 1	8	7	87,5	2	1	50,0
Zyklus 34 Tag 1	6	4	66,7	0	0	NE
Zyklus 35 Tag 1	5	5	100,0	0	0	NE
Zyklus 36 Tag 1	2	2	100,0	0	0	NE
Follow-up 28 Tage	214	176	82,2	217	109	50,2
Follow-up 2 Monate	191	92	48,2	176	62	35,2
Follow-up 4 Monate	132	74	56,1	116	39	33,6
Follow-up 6 Monate	93	38	40,9	79	22	27,8
Follow-up 8 Monate	68	18	26,5	50	10	20,0
Follow-up 10 Monate	39	16	41,0	33	4	12,1
Follow-up 12 Monate	23	9	39,1	22	1	4,5
Follow-up 14 Monate	16	5	31,3	18	0	0
Follow-up 16 Monate	7	2	28,6	11	0	0
Follow-up 18 Monate	3	1	33,3	6	0	0
Follow-up 20 Monate	2	1	50,0	1	0	0
Follow-up 22 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Follow-up 24 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Gesamt (nach Patient)	321	314	97,8	321	312	97,2

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Gesamt (nach Fragebogen)	4.032	3.185	79,0	3.415	2.128	62,3
<b>PGIC</b>						
<b>Globale Kohorte</b>						
Zyklus 1 Tag 1	0	0	NE	0	1	NE
Zyklus 2 Tag 1	252	211	83,7	252	200	79,4
Zyklus 3 Tag 1	240	195	81,3	240	194	80,8
Zyklus 4 Tag 1	231	185	80,1	219	170	77,6
Zyklus 5 Tag 1	223	188	84,3	208	150	72,1
Zyklus 6 Tag 1	209	181	86,6	189	136	72,0
Zyklus 7 Tag 1	171	139	81,3	163	99	60,7
Zyklus 8 Tag 1	126	106	84,1	125	62	49,6
Zyklus 9 Tag 1	108	87	80,6	90	47	52,2
Zyklus 10 Tag 1	80	59	73,8	65	24	36,9
Zyklus 11 Tag 1	73	56	76,7	49	20	40,8
Zyklus 12 Tag 1	61	49	80,3	39	16	41,0
Zyklus 13 Tag 1	56	42	75,0	35	11	31,4
Zyklus 14 Tag 1	52	40	76,9	25	6	24,0
Zyklus 15 Tag 1	51	37	72,5	20	9	45,0
Zyklus 16 Tag 1	49	34	69,4	18	5	27,8
Zyklus 17 Tag 1	46	34	73,9	17	6	35,3
Zyklus 18 Tag 1	45	35	77,8	16	3	18,8
Zyklus 19 Tag 1	44	33	75,0	16	5	31,3
Zyklus 20 Tag 1	41	28	68,3	13	2	15,4
Zyklus 21 Tag 1	40	28	70,0	13	4	30,8
Zyklus 22 Tag 1	38	25	65,8	13	2	15,4
Zyklus 23 Tag 1	35	25	71,4	13	3	23,1

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Zyklus 24 Tag 1	32	17	53,1	12	3	25,0
Zyklus 25 Tag 1	28	18	64,3	12	2	16,7
Zyklus 26 Tag 1	24	18	75,0	10	2	20,0
Zyklus 27 Tag 1	21	18	85,7	10	1	10,0
Zyklus 28 Tag 1	19	14	73,7	9	3	33,3
Zyklus 29 Tag 1	17	13	76,5	9	1	11,1
Zyklus 30 Tag 1	14	10	71,4	9	3	33,3
Zyklus 31 Tag 1	12	9	75,0	6	1	16,7
Zyklus 32 Tag 1	10	7	70,0	2	1	50,0
Zyklus 33 Tag 1	8	7	87,5	2	1	50,0
Zyklus 34 Tag 1	6	4	66,7	0	0	NE
Zyklus 35 Tag 1	5	5	100,0	0	0	NE
Zyklus 36 Tag 1	2	2	100,0	0	0	NE
Follow-up 28 Tage	169	143	84,6	175	91	52,0
Follow-up 2 Monate	150	73	48,7	139	53	38,1
Follow-up 4 Monate	100	64	64,0	92	33	35,9
Follow-up 6 Monate	71	33	46,5	62	21	33,9
Follow-up 8 Monate	52	16	30,8	41	10	24,4
Follow-up 10 Monate	30	14	46,7	30	4	13,3
Follow-up 12 Monate	19	8	42,1	20	1	5,0
Follow-up 14 Monate	14	5	35,7	16	0	0
Follow-up 16 Monate	7	2	28,6	11	0	0
Follow-up 18 Monate	3	1	33,3	6	0	0
Follow-up 20 Monate	2	1	50,0	1	0	0
Follow-up 22 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Follow-up 24 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Gesamt (nach Patient)	252	239	94,8	252	231	91,7

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Gesamt (nach Fragebogen)	3.088	2.321	75,2	2.514	1.406	55,9
<b>Chinesische Kohorte</b>						
Zyklus 2 Tag 1	59	53	89,8	61	53	86,9
Zyklus 3 Tag 1	58	54	93,1	55	46	83,6
Zyklus 4 Tag 1	58	51	87,9	52	41	78,8
Zyklus 5 Tag 1	55	46	83,6	51	40	78,4
Zyklus 6 Tag 1	50	44	88,0	50	37	74,0
Zyklus 7 Tag 1	43	35	81,4	42	33	78,6
Zyklus 8 Tag 1	23	22	95,7	30	16	53,3
Zyklus 9 Tag 1	21	14	66,7	23	15	65,2
Zyklus 10 Tag 1	14	12	85,7	15	4	26,7
Zyklus 11 Tag 1	13	9	69,2	13	5	38,5
Zyklus 12 Tag 1	13	8	61,5	10	1	10,0
Zyklus 13 Tag 1	11	10	90,9	9	5	55,6
Zyklus 14 Tag 1	10	8	80,0	8	0	0
Zyklus 15 Tag 1	9	8	88,9	8	3	37,5
Zyklus 16 Tag 1	6	6	100,0	6	0	0
Zyklus 17 Tag 1	6	5	83,3	6	2	33,3
Zyklus 18 Tag 1	4	3	75,0	4	0	0
Zyklus 19 Tag 1	3	2	66,7	4	2	50,0
Zyklus 20 Tag 1	1	1	100,0	2	0	0
Zyklus 21 Tag 1	1	1	100,0	2	0	0
Follow-up 28 Tage	46	34	73,9	43	19	44,2
Follow-up 2 Monate	42	18	42,9	38	9	23,7
Follow-up 4 Monate	33	10	30,3	25	5	20,0
Follow-up 6 Monate	23	5	21,7	17	1	5,9

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Follow-up 8 Monate	17	2	11,8	9	0	0
Follow-up 10 Monate	10	2	20,0	3	0	0
Follow-up 12 Monate	5	1	20,0	2	0	0
Follow-up 14 Monate	2	0	0	2	0	0
Gesamt (nach Patient)	59	56	94,9	61	54	88,5
Gesamt (nach Fragebogen)	636	464	73,0	590	337	57,1
<b>Gepoolte Analyse</b>						
Zyklus 1 Tag 1	0	0	NE	0	1	NE
Zyklus 2 Tag 1	310	263	84,8	312	252	80,8
Zyklus 3 Tag 1	297	248	83,5	294	239	81,3
Zyklus 4 Tag 1	288	235	81,6	270	210	77,8
Zyklus 5 Tag 1	277	233	84,1	258	189	73,3
Zyklus 6 Tag 1	258	224	86,8	238	172	72,3
Zyklus 7 Tag 1	213	173	81,2	204	131	64,2
Zyklus 8 Tag 1	149	128	85,9	154	77	50,0
Zyklus 9 Tag 1	129	101	78,3	113	61	54,0
Zyklus 10 Tag 1	94	71	75,5	80	28	35,0
Zyklus 11 Tag 1	86	65	75,6	62	25	40,3
Zyklus 12 Tag 1	74	57	77,0	49	17	34,7
Zyklus 13 Tag 1	67	52	77,6	44	16	36,4
Zyklus 14 Tag 1	62	48	77,4	33	6	18,2
Zyklus 15 Tag 1	60	45	75,0	28	12	42,9
Zyklus 16 Tag 1	55	40	72,7	24	5	20,8
Zyklus 17 Tag 1	52	39	75,0	23	8	34,8
Zyklus 18 Tag 1	49	38	77,6	20	3	15,0
Zyklus 19 Tag 1	47	35	74,5	20	7	35,0

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Zyklus 20 Tag 1	42	29	69,0	15	2	13,3
Zyklus 21 Tag 1	41	29	70,7	15	4	26,7
Zyklus 22 Tag 1	38	25	65,8	13	2	15,4
Zyklus 23 Tag 1	35	25	71,4	13	3	23,1
Zyklus 24 Tag 1	32	17	53,1	12	3	25,0
Zyklus 25 Tag 1	28	18	64,3	12	2	16,7
Zyklus 26 Tag 1	24	18	75,0	10	2	20,0
Zyklus 27 Tag 1	21	18	85,7	10	1	10,0
Zyklus 28 Tag 1	19	14	73,7	9	3	33,3
Zyklus 29 Tag 1	17	13	76,5	9	1	11,1
Zyklus 30 Tag 1	14	10	71,4	9	3	33,3
Zyklus 31 Tag 1	12	9	75,0	6	1	16,7
Zyklus 32 Tag 1	10	7	70,0	2	1	50,0
Zyklus 33 Tag 1	8	7	87,5	2	1	50,0
Zyklus 34 Tag 1	6	4	66,7	0	0	NE
Zyklus 35 Tag 1	5	5	100,0	0	0	NE
Zyklus 36 Tag 1	2	2	100,0	0	0	NE
Follow-up 28 Tage	214	176	82,2	217	109	50,2
Follow-up 2 Monate	191	91	47,6	176	62	35,2
Follow-up 4 Monate	132	74	56,1	116	38	32,8
Follow-up 6 Monate	93	38	40,9	79	22	27,8
Follow-up 8 Monate	68	18	26,5	50	10	20,0
Follow-up 10 Monate	39	16	41,0	33	4	12,1
Follow-up 12 Monate	23	9	39,1	22	1	4,5
Follow-up 14 Monate	16	5	31,3	18	0	0
Follow-up 16 Monate	7	2	28,6	11	0	0
Follow-up 18 Monate	3	1	33,3	6	0	0

CASPIAN-Studie Messinstrument Population Zeitpunkt	Durvalumab+EP			EP		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Compli- ance Rate (%)
Follow-up 20 Monate	2	1	50,0	1	0	0
Follow-up 22 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Follow-up 24 Monate	1	1	100,0	1	0	0
Gesamt (nach Patient)	310	294	94,8	312	284	91,0
Gesamt (nach Fragebogen)	3.711	2.778	74,9	3.094	1.734	56,0

Analysepopulation: FAS (ITT); Daten von Patienten aus einem Zentrum in der Ukraine mussten aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenqualität aus der Analyse der PRO ausgeschlossen werden ((42) Appendix C).

Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020  
 Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020  
 Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)

Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; N: Anzahl Patienten in der Analyse; NE: Nicht auswertbar; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module

Quelle: (45-47)

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**4.3.1.3.1.5.1 Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung**

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) und Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 7 und 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Messinstrument Analyse Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR <sup>c</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen</b>							
<b>Ermüdung</b>							
Globale Kohorte	261	127 (48,7)	2,8 [2,1;3,9]	260	123 (47,3)	2,8 [2,1;3,6]	1,01 [0,79;1,30]; 0,951
Chinesische Kohorte	61	34 (55,7)	2,2 [0,9;NE]	62	40 (64,5)	1,1 [0,8;2,1]	0,71 [0,44;1,12]; 0,152
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	159 (49,5)	2,8 [2,1;3,7]	321	161 (50,2)	2,2 [1,6;3,0]	0,93 [0,75;1,16]; 0,539
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>							
Globale Kohorte	261	103 (39,5)	NR [2,9;NE]	260	102 (39,2)	3,9 [2,8;NE]	1,00 [0,76;1,31]; 0,996
Chinesische Kohorte	61	28 (45,9)	NR [2,2;NE]	62	30 (48,4)	3,7 [1,5;NE]	0,81 [0,48;1,35]; 0,431
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	130 (40,5)	NR [3,0;NE]	321	131 (40,8)	3,8 [2,8;NE]	0,95 [0,74;1,21]; 0,663
<b>Schmerzen</b>							
Globale Kohorte	261	90 (34,5)	NR [3,9;NE]	260	82 (31,5)	NR [3,9;NE]	1,09 [0,81;1,47]; 0,599
Chinesische Kohorte	61	30 (49,2)	4,1 [2,2;NE]	62	24 (38,7)	4,8 [3,0;NE]	1,21 [0,71;2,10]; 0,470
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	119 (37,1)	4,1 [3,9;NE]	321	103 (32,1)	NR [4,1;NE]	1,15 [0,88;1,50]; 0,309

CASPIAN-Studie Messinstrument Analyse Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR <sup>c</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome</b>							
<b>Dyspnoe</b>							
Globale Kohorte	261	74 (28,4)	NR [4,0;NE]	260	63 (24,2)	NR [NE;NE]	1,17 [0,83;1,64]; 0,386
Chinesische Kohorte	61	22 (36,1)	NR [4,7;NE]	62	24 (38,7)	5,1 [3,6;NE]	0,82 [0,46;1,48]; 0,530
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	90 (28,0)	NR [NE;NE]	321	84 (26,2)	NR [4,1;NE]	1,04 [0,77;1,41]; 0,792
<b>Schlaflosigkeit</b>							
Globale Kohorte	261	76 (29,1)	NR [4,1;NE]	260	83 (31,9)	NR [NE;NE]	0,84 [0,61;1,14]; 0,268
Chinesische Kohorte	61	26 (42,6)	NR [2,9;NE]	62	21 (33,9)	NR [3,9;NE]	1,19 [0,67;2,14]; 0,572
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	99 (30,8)	NR [4,1;NE]	321	103 (32,1)	NR [4,0;NE]	0,89 [0,67;1,17]; 0,408
<b>Appetitverlust</b>							
Globale Kohorte	261	94 (36,0)	4,1 [3,9;NE]	260	90 (34,6)	4,1 [3,9;NE]	0,96 [0,72;1,28]; 0,806
Chinesische Kohorte	61	30 (49,2)	2,6 [1,5;NE]	62	26 (41,9)	NR [1,5;NE]	1,15 [0,68;1,97]; 0,606
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	123 (38,3)	4,1 [3,9;NE]	321	115 (35,8)	4,1 [3,8;NE]	1,00 [0,77;1,29]; 0,993
<b>Obstipation</b>							
Globale Kohorte	261	88 (33,7)	NR [4,0;NE]	260	79 (30,4)	NR [NE;NE]	1,09 [0,80;1,48]; 0,601
Chinesische Kohorte	61	26 (42,6)	NR [2,4;NE]	62	21 (33,9)	NR [3,0;NE]	1,07 [0,60;1,93]; 0,791
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	112 (34,9)	NR [4,0;NE]	321	100 (31,2)	NR [NE;NE]	1,07 [0,82;1,40]; 0,622

CASPIAN-Studie Messinstrument Analyse Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR <sup>c</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>Diarrhö</b>							
Globale Kohorte	261	55 (21,1)	NR [NE;NE]	260	59 (22,7)	NR [NE;NE]	0,87 [0,60;1,26]; 0,463
Chinesische Kohorte	61	8 (13,1)	NR [NE;NE]	62	14 (22,6)	NR [NE;NE]	0,45 [0,18;1,05]; 0,067
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	62 (19,3)	NR [NE;NE]	321	73 (22,7)	NR [NE;NE]	0,78 [0,55;1,09]; 0,149
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>							
Globale Kohorte	261	76 (29,1)	NR [NE;NE]	260	77 (29,6)	NR [NE;NE]	0,93 [0,68;1,28]; 0,665
Chinesische Kohorte	61	25 (41,0)	NR [2,9;NE]	62	29 (46,8)	3,1 [1,5;NE]	0,69 [0,40;1,19]; 0,188
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	101 (31,5)	NR [NE;NE]	321	104 (32,4)	NR [NE;NE]	0,89 [0,68;1,17]; 0,415
<b>EORTC QLQ-LC13</b>							
<b>Dyspnoe</b>							
Globale Kohorte	261	103 (39,5)	NR [3,1;NE]	260	107 (41,2)	3,8 [2,8;NE]	0,93 [0,71;1,22]; 0,599
Chinesische Kohorte	61	28 (45,9)	5,0 [2,2;NE]	62	36 (58,1)	2,2 [0,8;4,5]	<b>0,59 [0,36;0,97];</b> <b>0,038</b>
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	127 (39,6)	NR [3,7;NE]	321	140 (43,6)	3,7 [2,4;NE]	0,84 [0,66;1,07]; 0,160
<b>Schmerzen in der Brust</b>							
Globale Kohorte	261	66 (25,3)	NR [4,1;NE]	260	59 (22,7)	NR [4,1;NE]	1,07 [0,75;1,52]; 0,722
Chinesische Kohorte	61	23 (37,7)	NR [3,9;NE]	62	14 (22,6)	NR [NE;NE]	1,52 [0,79;3,04]; 0,214
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	86 (26,8)	NR [4,1;NE]	321	71 (22,1)	NR [4,1;NE]	1,15 [0,84;1,58]; 0,388

CASPIAN-Studie Messinstrument Analyse Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR <sup>c</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>Schmerzen im Arm oder in der Schulter</b>							
Globale Kohorte	261	71 (27,2)	NR [4,1;NE]	260	78 (30,0)	NR [4,0;NE]	0,80 [0,58;1,10]; 0,174
Chinesische Kohorte	61	18 (29,5)	NR [NE;NE]	62	16 (25,8)	NR [4,8;NE]	0,98 [0,50;1,95]; 0,958
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	87 (27,1)	NR [4,1;NE]	321	91 (28,3)	NR [NE;NE]	0,85 [0,63;1,14]; 0,276
<b>Schmerzen an anderen Stellen des Körpers</b>							
Globale Kohorte	261	90 (34,5)	NR [3,9;NE]	260	81 (31,2)	4,0 [3,8;NE]	1,04 [0,77;1,41]; 0,784
Chinesische Kohorte	61	24 (39,3)	NR [3,1;NE]	62	22 (35,5)	NR [3,0;NE]	0,97 [0,54;1,75]; 0,931
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	112 (34,9)	NR [4,0;NE]	321	103 (32,1)	NR [3,9;NE]	1,01 [0,77;1,32]; 0,944
<b>Husten</b>							
Globale Kohorte	261	62 (23,8)	NR [NE;NE]	260	66 (25,4)	NR [NE;NE]	0,87 [0,61;1,23]; 0,431
Chinesische Kohorte	61	18 (29,5)	NR [NE;NE]	62	13 (21,0)	NR [NE;NE]	1,31 [0,64;2,74]; 0,464
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	79 (24,6)	NR [NE;NE]	321	77 (24,0)	NR [NE;NE]	0,96 [0,70;1,31]; 0,779
<b>Hämoptoe</b>							
Globale Kohorte	261	18 (6,9)	NR [NE;NE]	260	18 (6,9)	NR [NE;NE]	0,91 [0,47;1,76]; 0,774
Chinesische Kohorte	61	8 (13,1)	NR [NE;NE]	62	11 (17,7)	NR [NE;NE]	0,61 [0,24;1,51]; 0,288
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	26 (8,1)	NR [NE;NE]	321	29 (9,0)	NR [NE;NE]	0,81 [0,47;1,38]; 0,433

CASPIAN-Studie Messinstrument Analyse Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR <sup>c</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>Wunder Mund</b>							
Globale Kohorte	261	58 (22,2)	NR [NE;NE]	260	51 (19,6)	NR [NE;NE]	1,07 [0,74;1,57]; 0,705
Chinesische Kohorte	61	20 (32,8)	NR [3,9;NE]	62	21 (33,9)	5,0 [4,4;NE]	0,82 [0,44;1,52]; 0,528
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	77 (24,0)	NR [NE;NE]	321	68 (21,2)	NR [NE;NE]	1,04 [0,75;1,45]; 0,789
<b>Dysphagie</b>							
Globale Kohorte	261	53 (20,3)	NR [NE;NE]	260	39 (15,0)	NR [NE;NE]	1,27 [0,84;1,93]; 0,263
Chinesische Kohorte	61	15 (24,6)	NR [NE;NE]	62	16 (25,8)	NR [NE;NE]	0,80 [0,39;1,62]; 0,526
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	66 (20,6)	NR [NE;NE]	321	54 (16,8)	NR [NE;NE]	1,13 [0,79;1,62]; 0,516
<b>Periphere Neuropathie</b>							
Globale Kohorte	261	82 (31,4)	NR [4,0;NE]	260	84 (32,3)	4,1 [4,0;NE]	0,86 [0,63;1,17]; 0,341
Chinesische Kohorte	61	17 (27,9)	NR [4,9;NE]	62	17 (27,4)	NR [4,7;NE]	0,82 [0,41;1,64]; 0,578
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	96 (29,9)	NR [4,1;NE]	321	98 (30,5)	4,1 [4,0;NE]	0,86 [0,65;1,15]; 0,315
<b>Alopezie</b>							
Globale Kohorte	261	208 (79,7)	0,8 [0,8;0,8]	260	203 (78,1)	0,8 [0,8;0,8]	1,05 [0,86;1,27]; 0,675
Chinesische Kohorte	61	55 (90,2)	0,8 [0,8;0,8]	62	51 (82,3)	0,8 [0,7;0,8]	1,07 [0,72;1,57]; 0,770
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	262 (81,6)	0,8 [0,8;0,8]	321	253 (78,8)	0,8 [0,8;0,8]	1,04 [0,88;1,24]; 0,642

CASPIAN-Studie Messinstrument Analyse Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR <sup>c</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>EQ-5D-5L</b>							
<b>EQ-5D-5L VAS (MID 7 Punkte)</b>							
Globale Kohorte	261	105 (40,2)	4,0 [3,7;4,1]	260	88 (33,8)	NR [3,8;NE]	1,15 [0,87;1,54]; 0,334
Chinesische Kohorte	61	33 (54,1)	3,8 [1,4;NE]	62	29 (46,8)	3,8 [1,5;NE]	1,03 [0,62;1,71]; 0,906
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	135 (42,1)	3,9 [3,7;4,1]	321	117 (36,4)	4,0 [3,7;NE]	1,10 [0,86;1,42]; 0,451
<b>EQ-5D-5L VAS (MID 10 Punkte)</b>							
Globale Kohorte	261	91 (34,9)	4,0 [4,0;NE]	260	73 (28,1)	NR [NE;NE]	1,21 [0,89;1,65]; 0,234
Chinesische Kohorte	61	30 (49,2)	4,4 [2,1;NE]	62	26 (41,9)	3,8 [2,1;NE]	1,03 [0,61;1,76]; 0,921
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	118 (36,8)	4,0 [4,0;NE]	321	99 (30,8)	NR [3,8;NE]	1,13 [0,86;1,47]; 0,397

CASPIAN-Studie Messinstrument Analyse Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR <sup>c</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<p>Analysepopulation: FAS (ITT); Daten von Patienten aus einem Zentrum in der Ukraine mussten aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenqualität aus der Analyse der PRO ausgeschlossen werden ((42) Appendix C).</p> <p>Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020</p> <p>Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>a: Eine Verschlechterung lag dann vor, wenn die Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen. Andernfalls wurden Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen (einschließlich Patienten, bei denen aufgrund ihres Baseline-Wertes kein Risiko einer Verschlechterung bestand) oder die nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen, bei der letzten auswertbaren PRO-Bewertung zensiert (gegebenenfalls vor der verpassten Visite). Patienten, die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten auswertbaren PRO-Bewertung gestorben sind, ohne dass eine klinisch relevante Verschlechterung eingetreten ist, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, für die keine auswertbare Bewertung zu Baseline vorlag oder keine auswertbare Bewertung nach Baseline vorlag, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>b: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Analyse mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells (Adjustierung nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.</p> <p>d: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt (Adjustierung nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung des Rank-Tests of Association approach. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus</p> <p>Quelle: (45-47)</p>							

## Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung

### *EORTC QLQ-C30*

#### *Globale Kohorte*

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für kein Symptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

*Chinesische Kohorte*

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für kein Symptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

*Gepoolte Analyse*

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für kein Symptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

**EORTC QLQ-LC13***Globale Kohorte*

Für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für kein Symptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

*Chinesische Kohorte*

Für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für das Symptom Dyspnoe ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (HR [95%-KI]: 0,59 [0,36;0,97]; p=0,038). Im Durvalumab+EP-Arm lag eine erste klinisch relevante Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe bei 45,9% der Patienten vor, im EP-Arm bei 58,1% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung betrug 5,0 Monate im Durvalumab+EP-Arm und 2,2 Monate im EP-Arm.

*Gepoolte Analyse*

Für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für kein Symptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

**EQ-5D-5L VAS***Globale Kohorte*

Für die VAS des EQ-5D-5L zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte.

*Chinesische Kohorte*

Für die VAS des EQ-5D-5L zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte.

*Gepoolte Analyse*

Für die VAS des EQ-5D-5L zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte.

In Abbildung 20 bis Abbildung 82 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30, für die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 und für die VAS des EQ-5D-5L dargestellt.

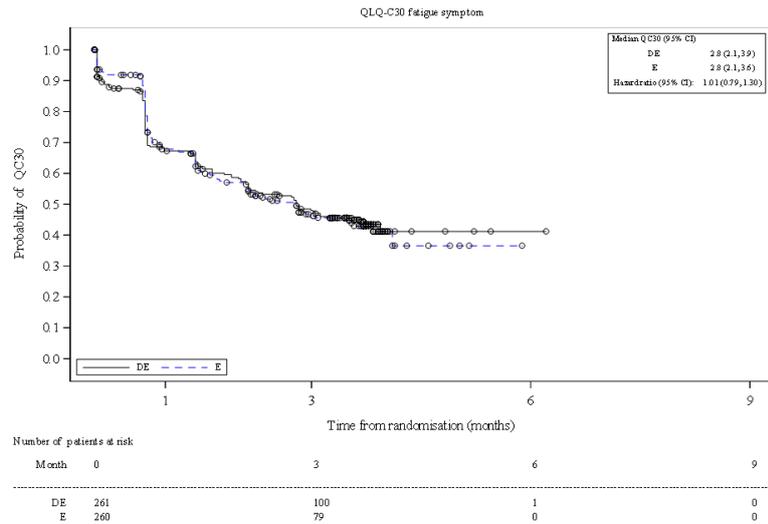


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Ermüdung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

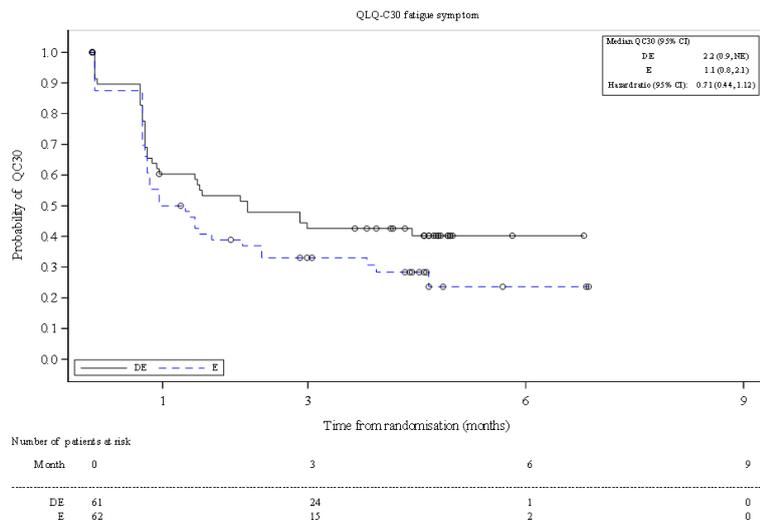


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Ermüdung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

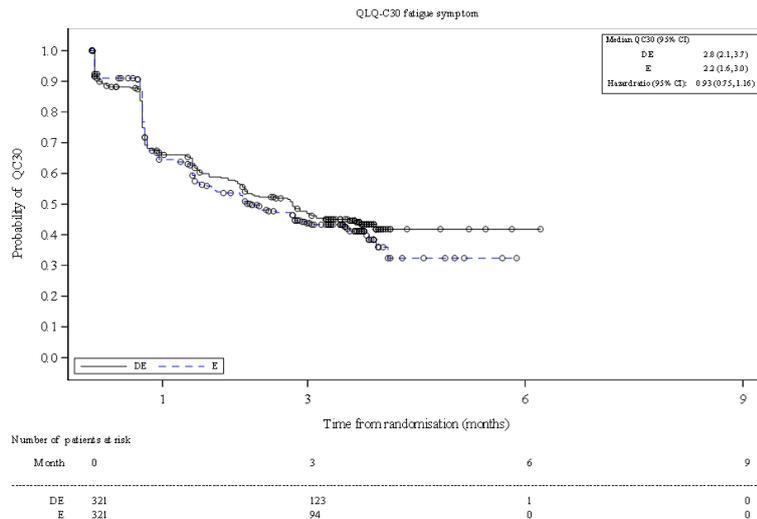


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Ermüdung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

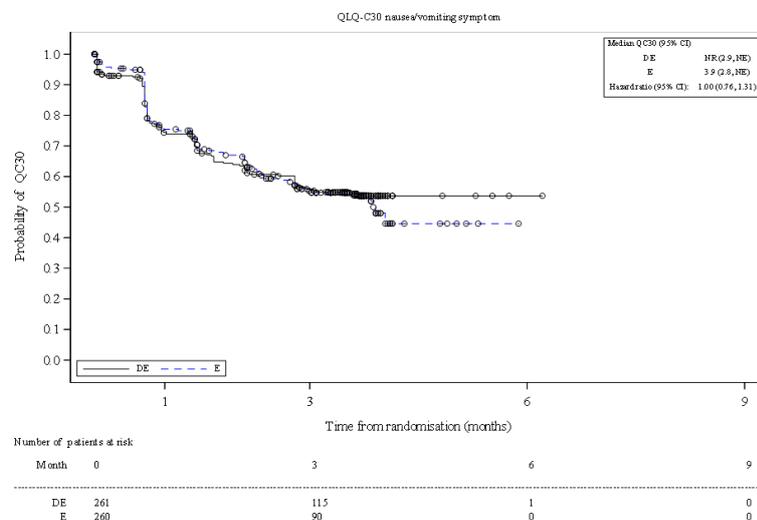


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

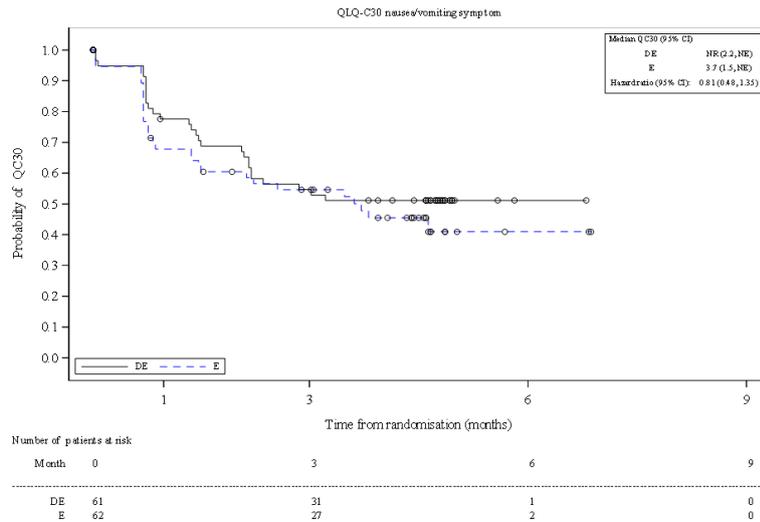


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

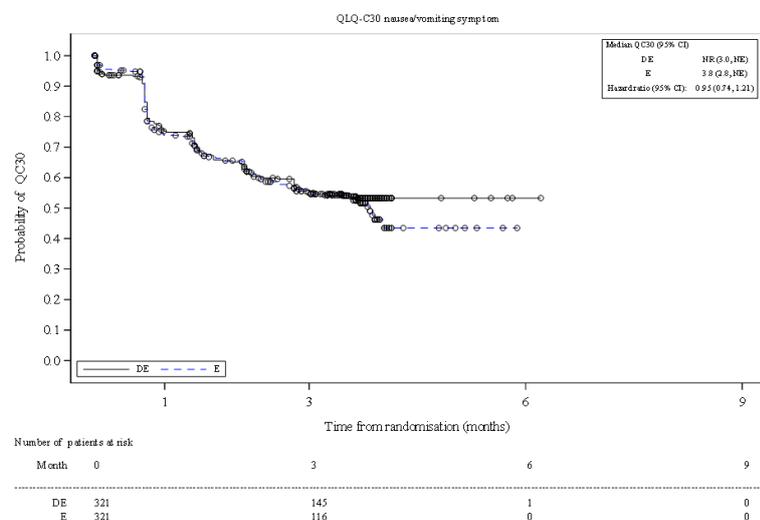


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

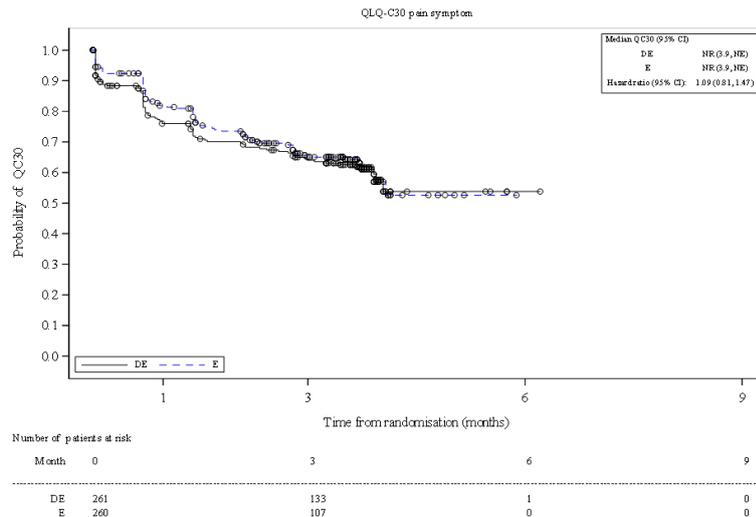


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

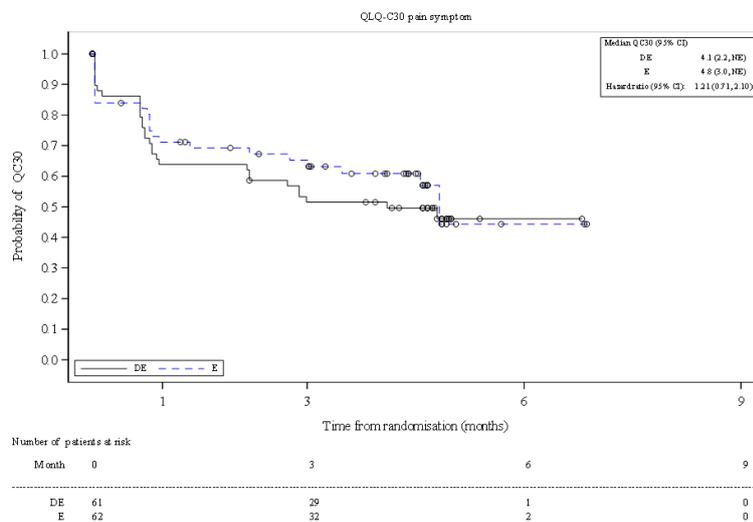


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

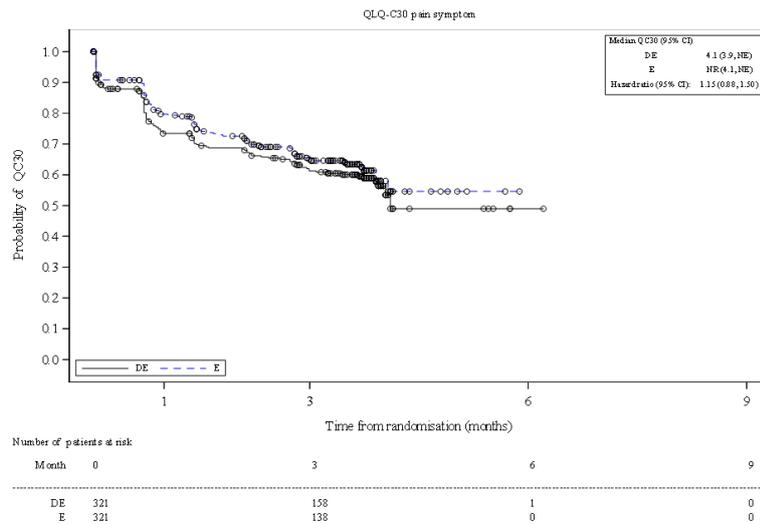


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

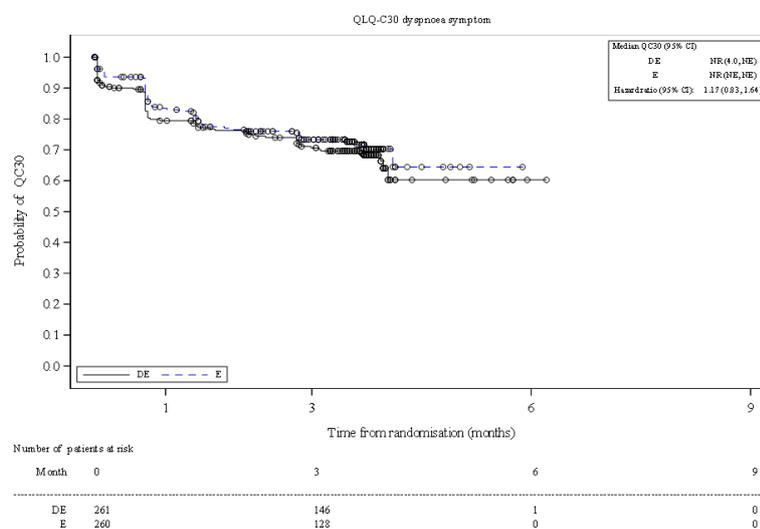


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

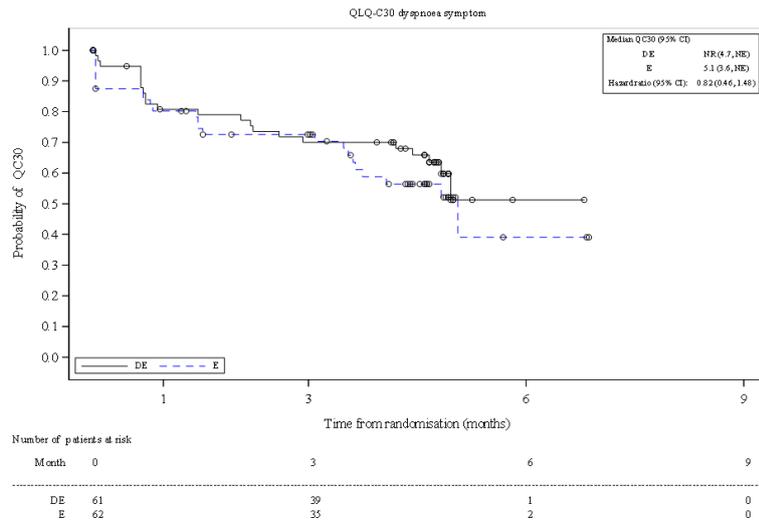


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

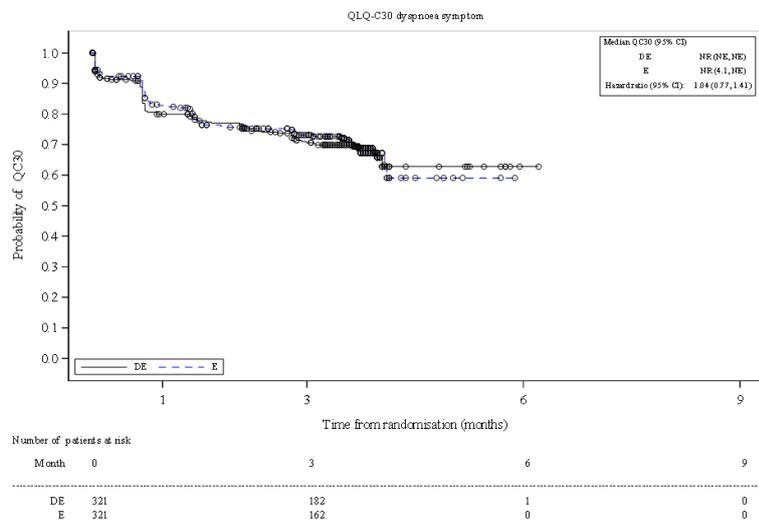


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

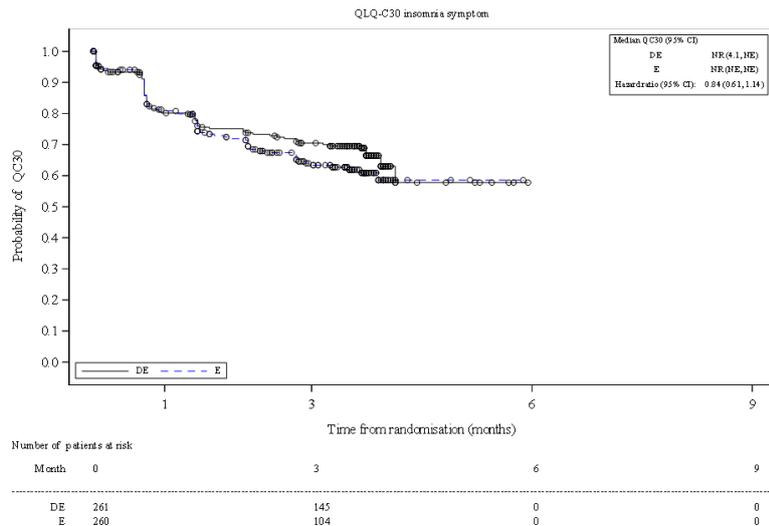


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

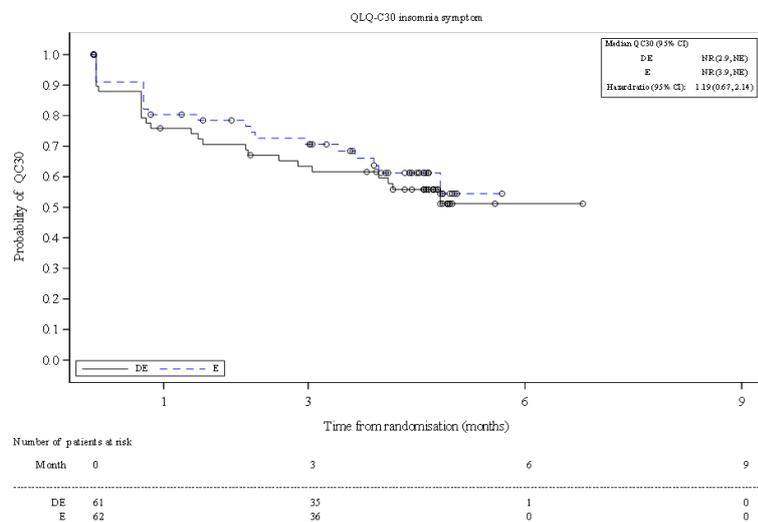


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

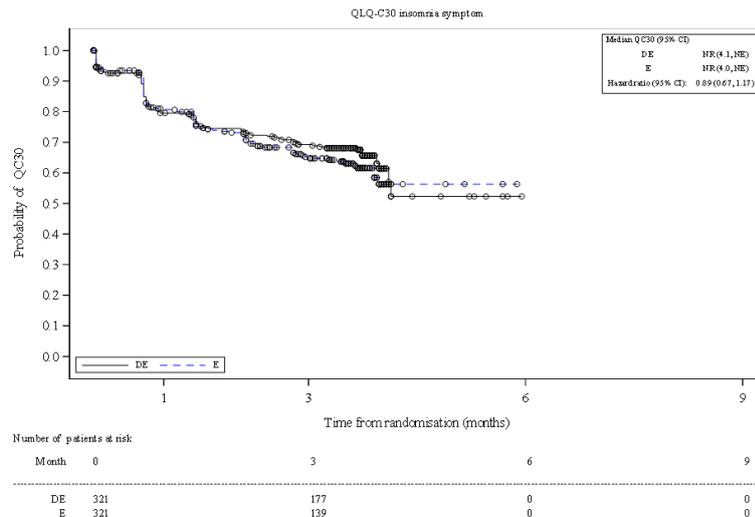


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

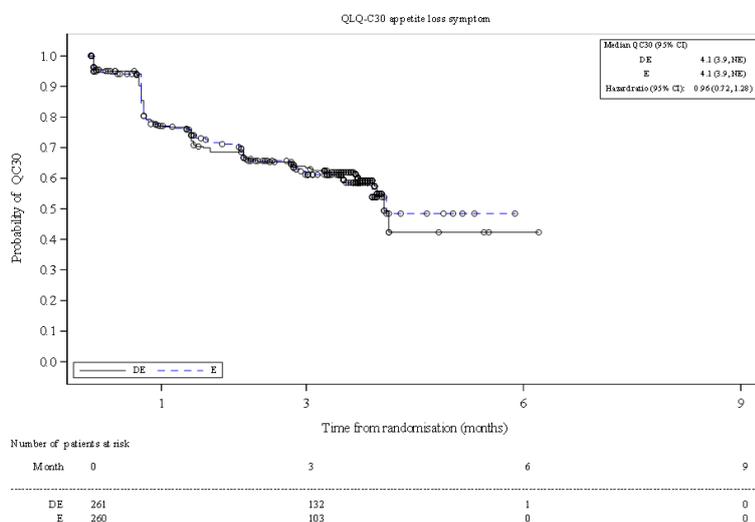


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

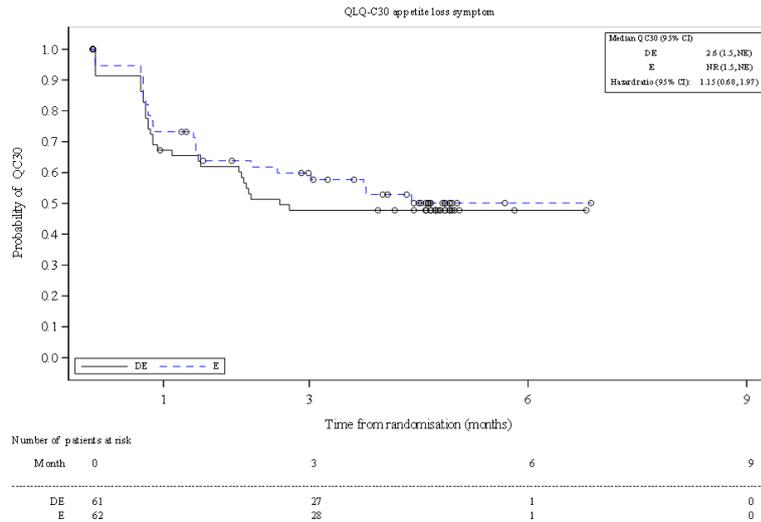


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

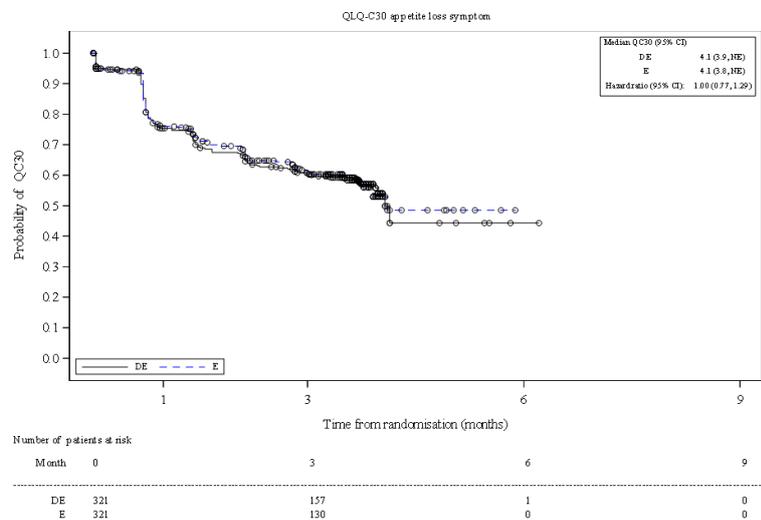


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

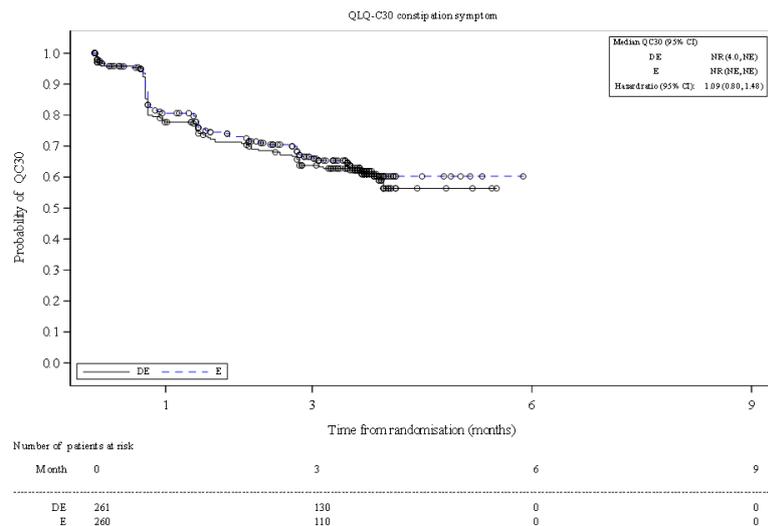


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

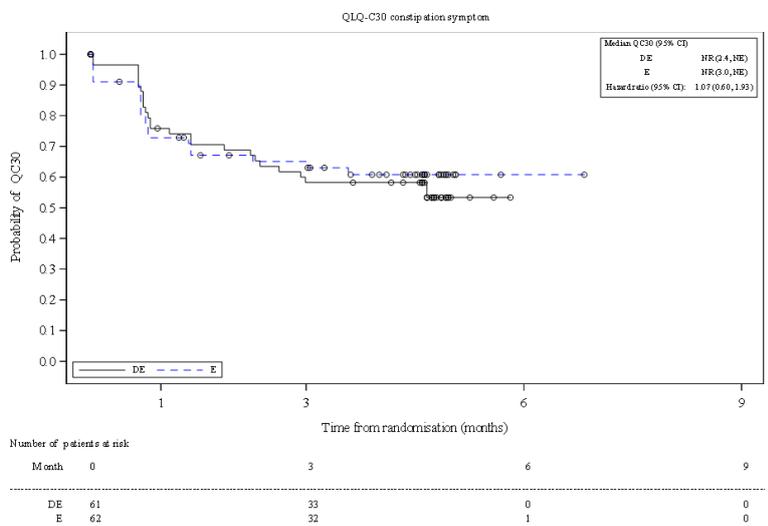


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

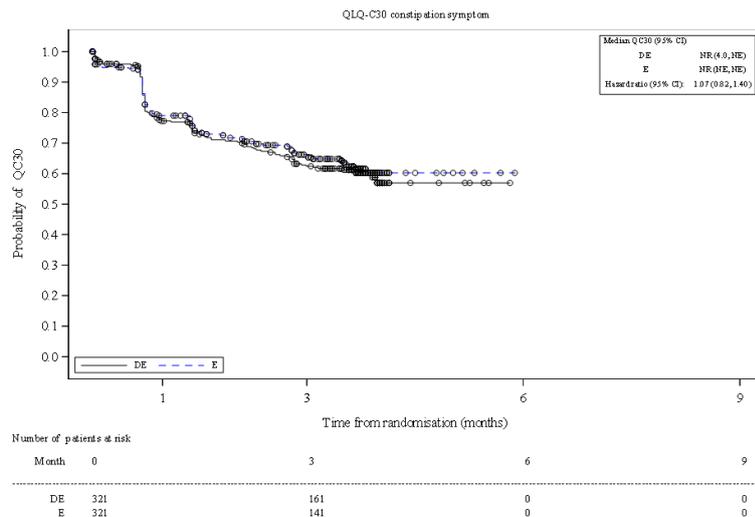


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

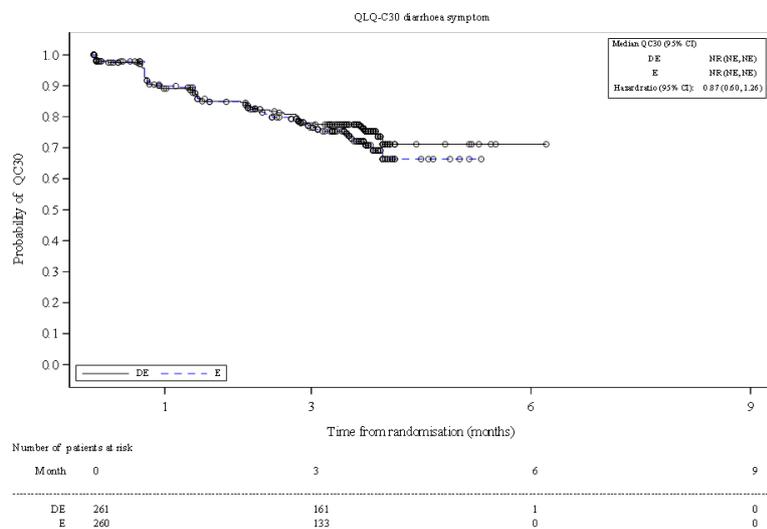


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

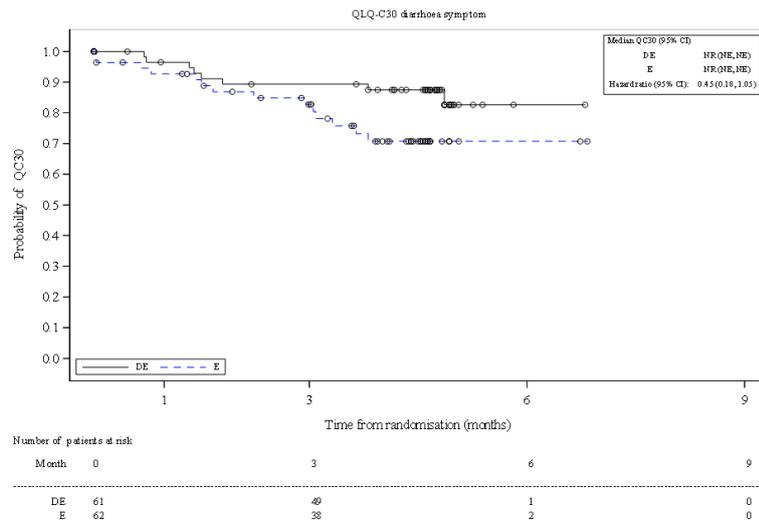


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

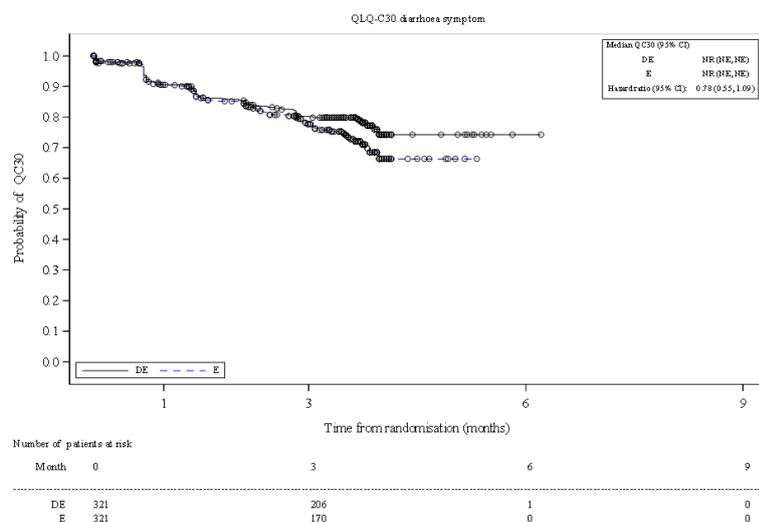


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

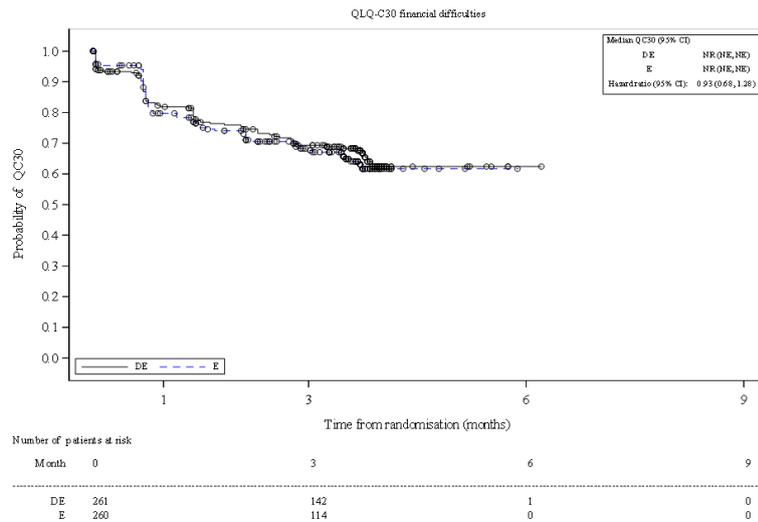


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

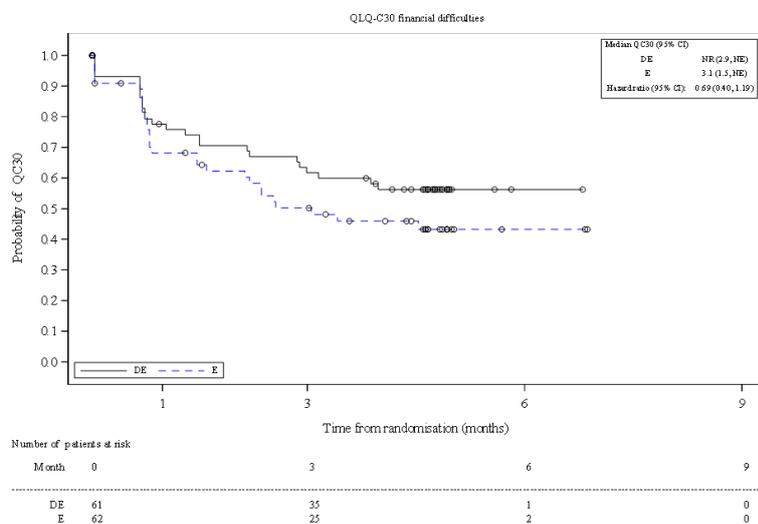


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

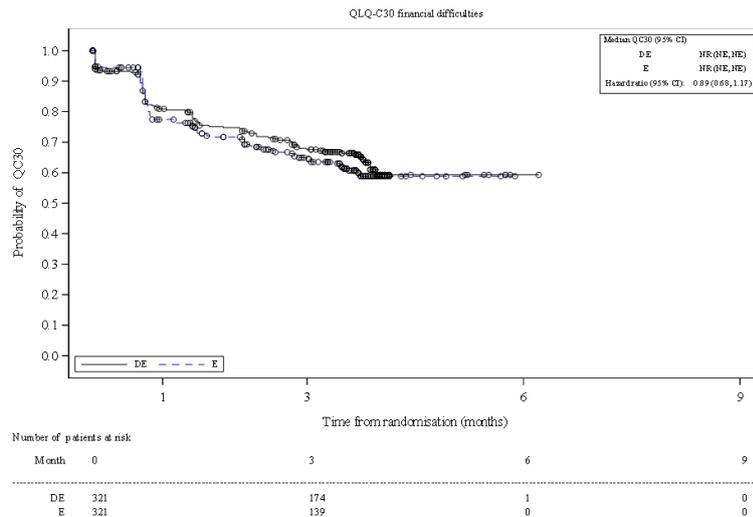


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

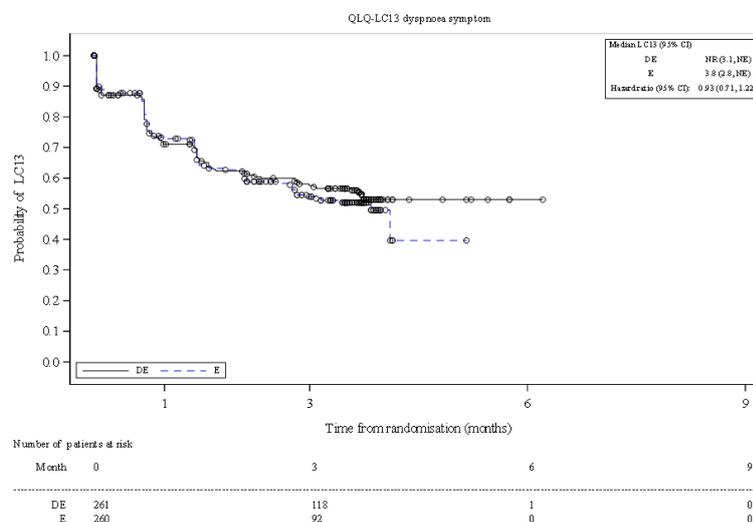


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

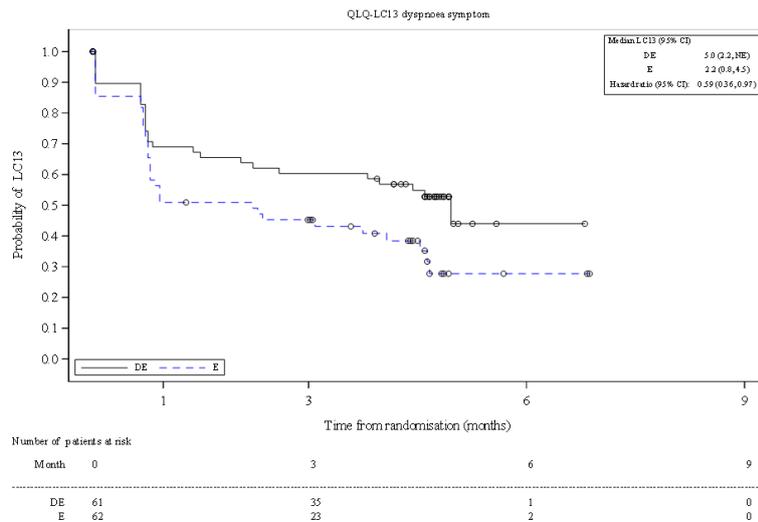


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

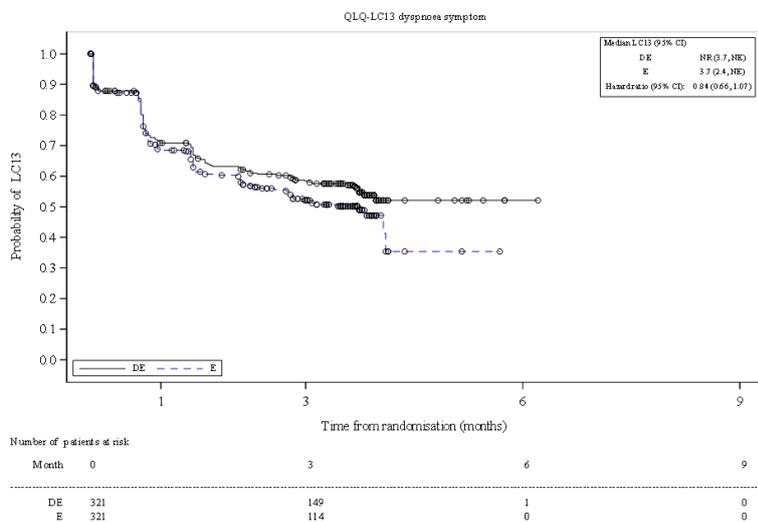


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

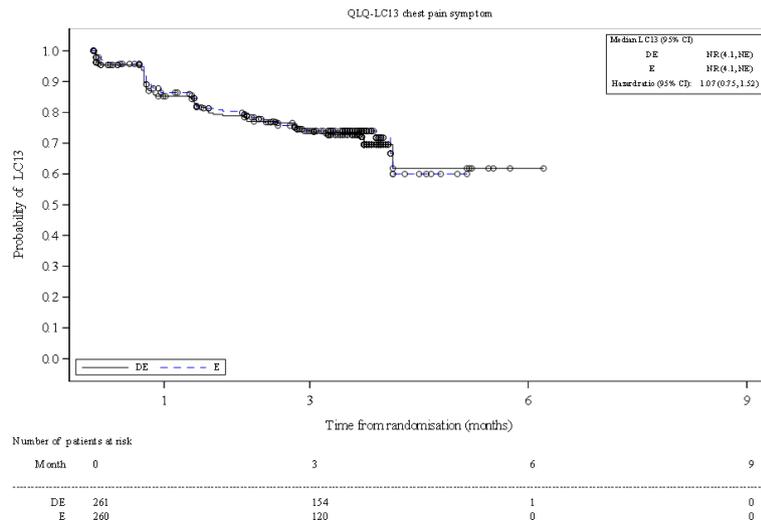


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

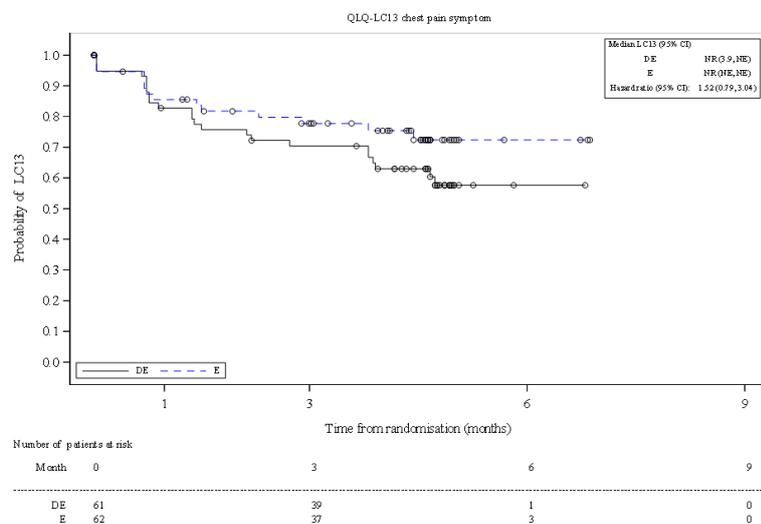


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

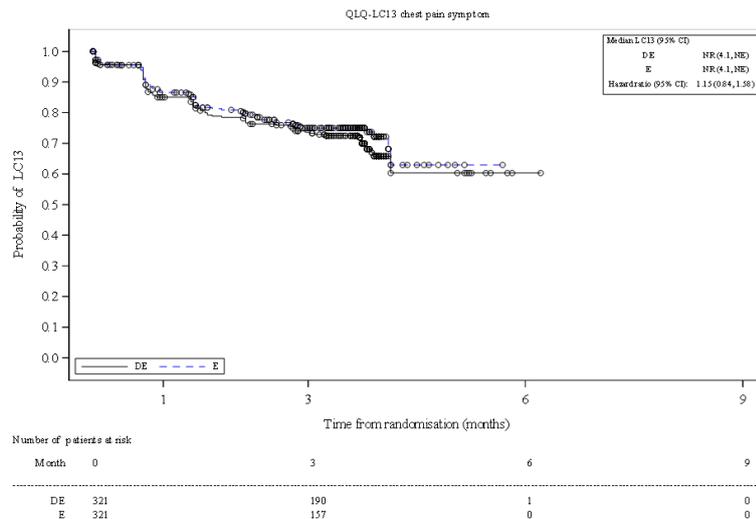


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

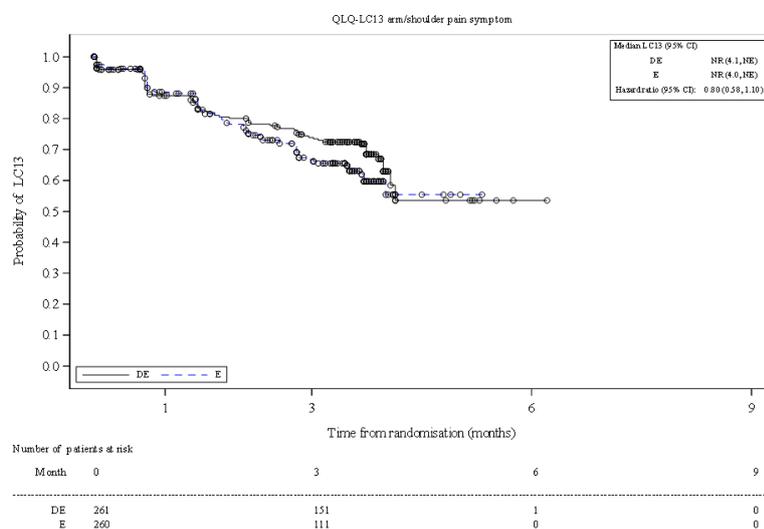


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen im Arm oder in der Schulter des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

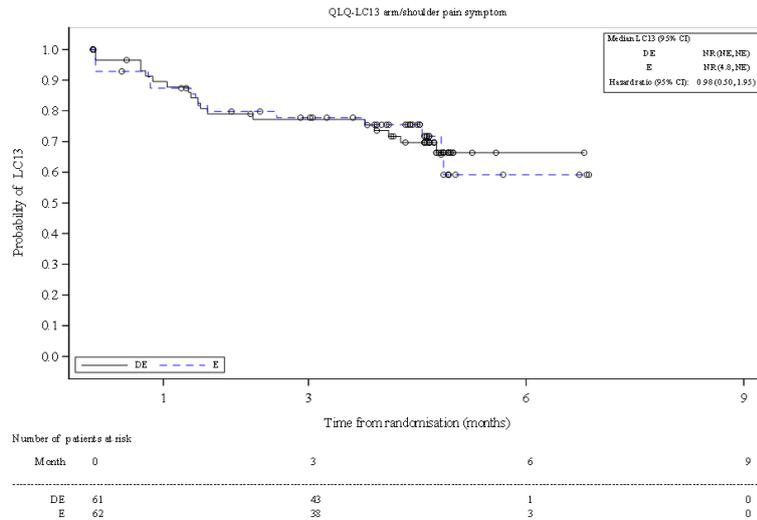


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen im Arm oder in der Schulter des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

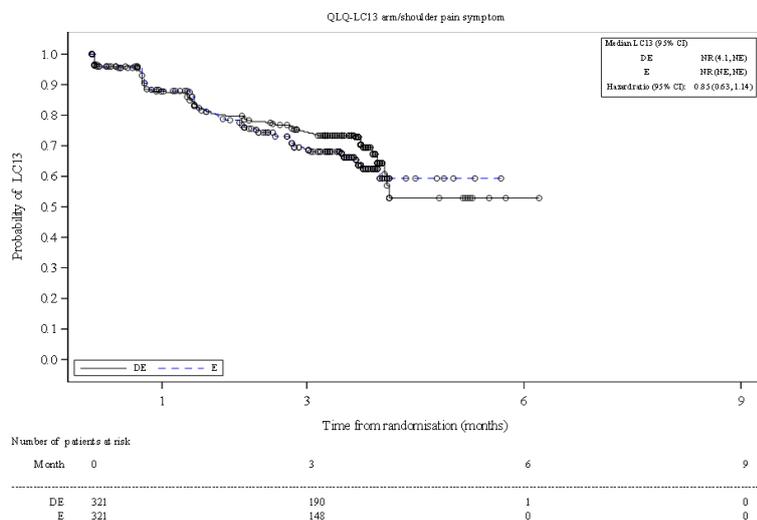


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen im Arm oder in der Schulter des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

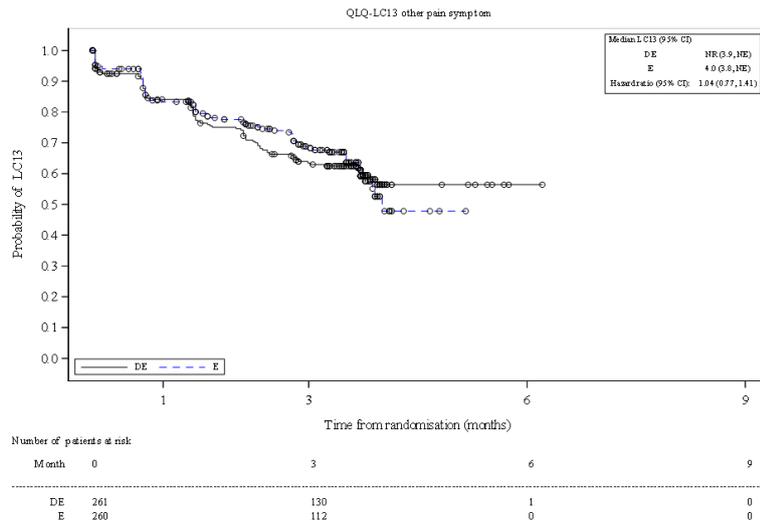


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

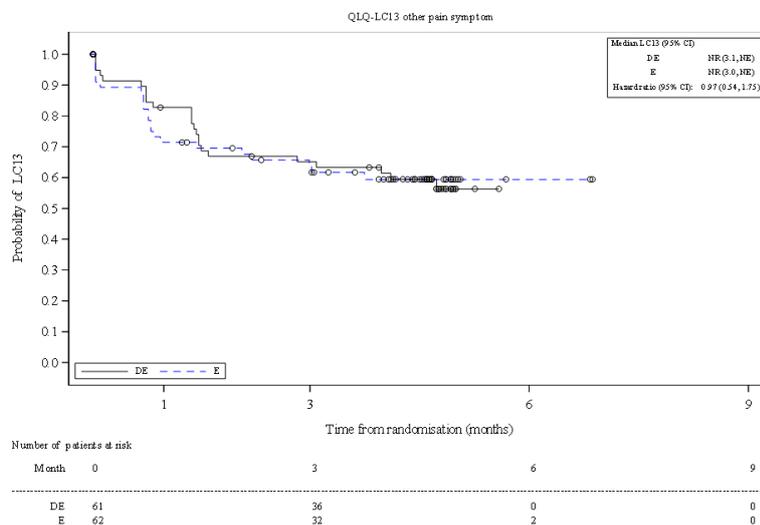


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

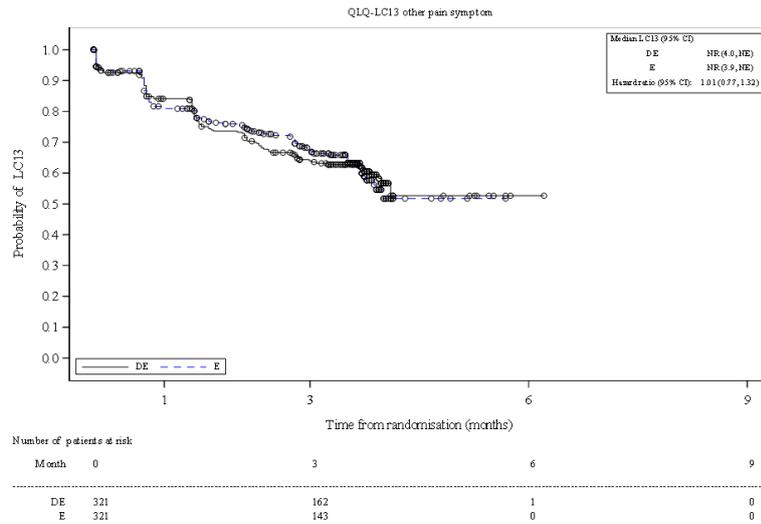


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

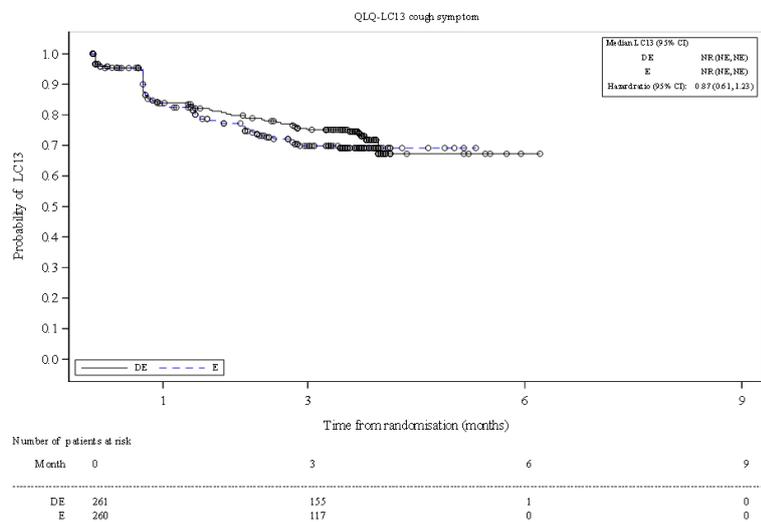


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

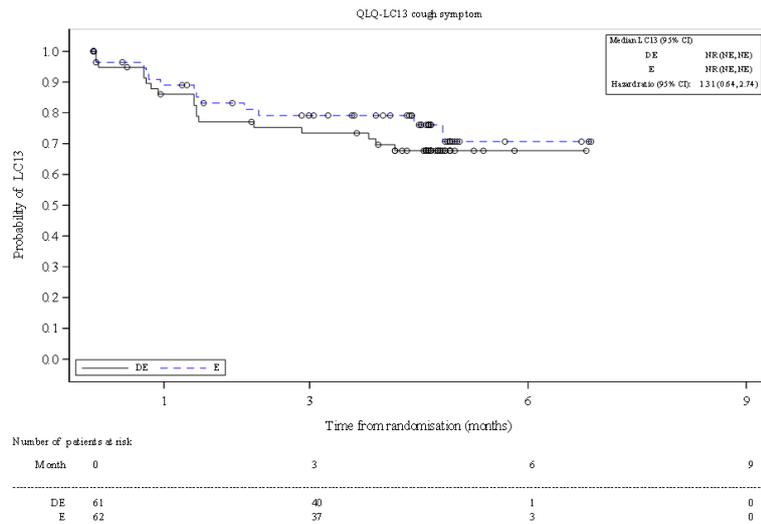


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

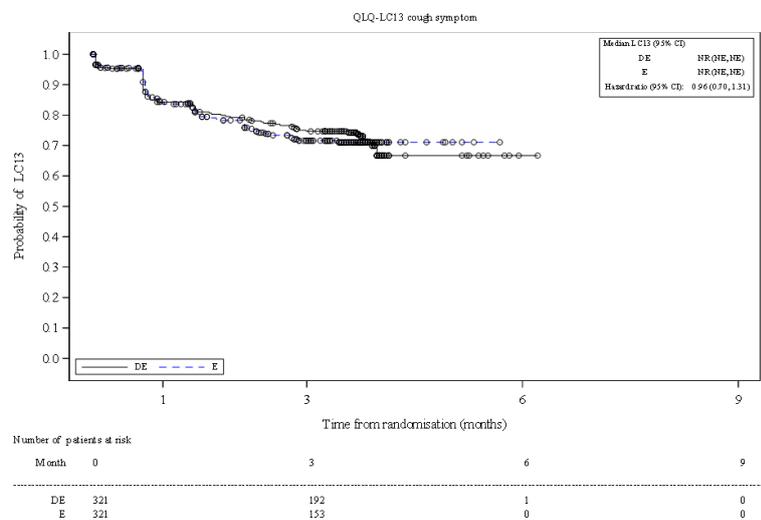


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

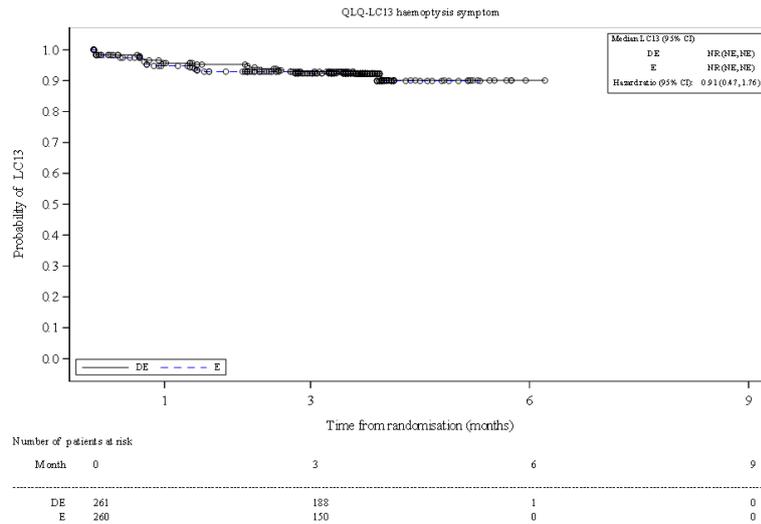


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

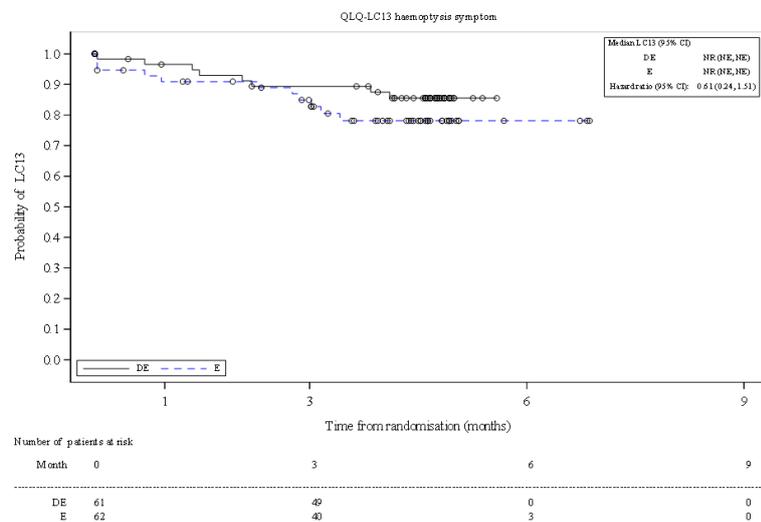


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

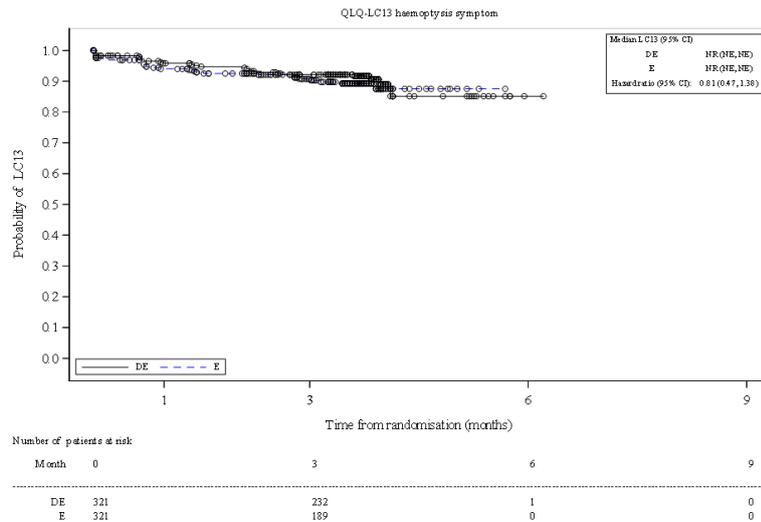


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; LC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

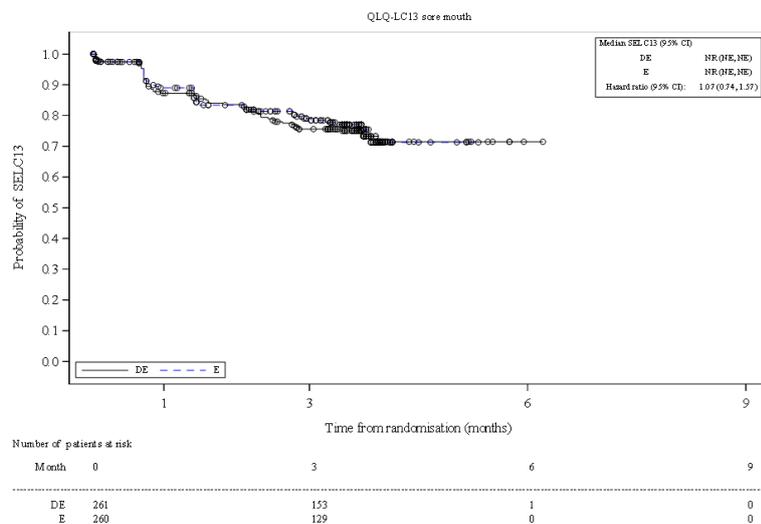


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms wunder Mund des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; SELC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

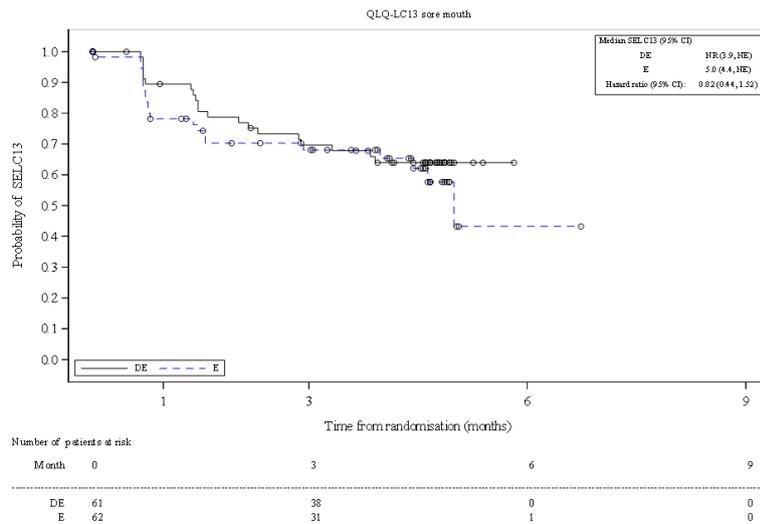


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms wunder Mund des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; SELC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

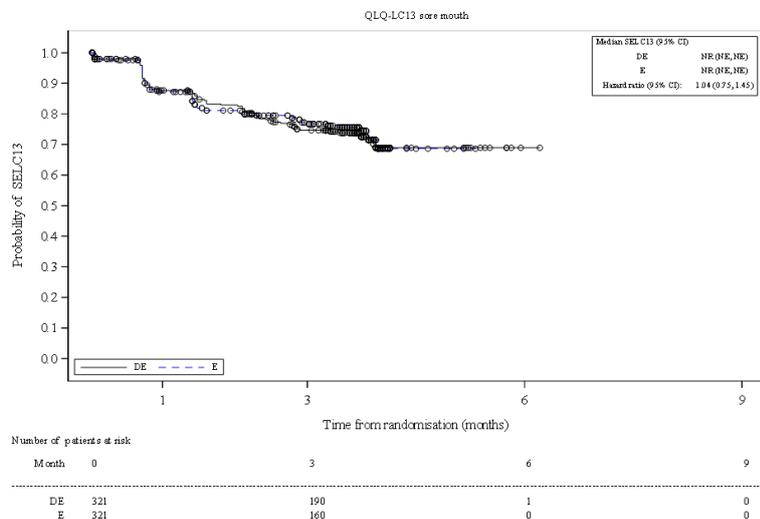


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms wunder Mund des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; SELC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

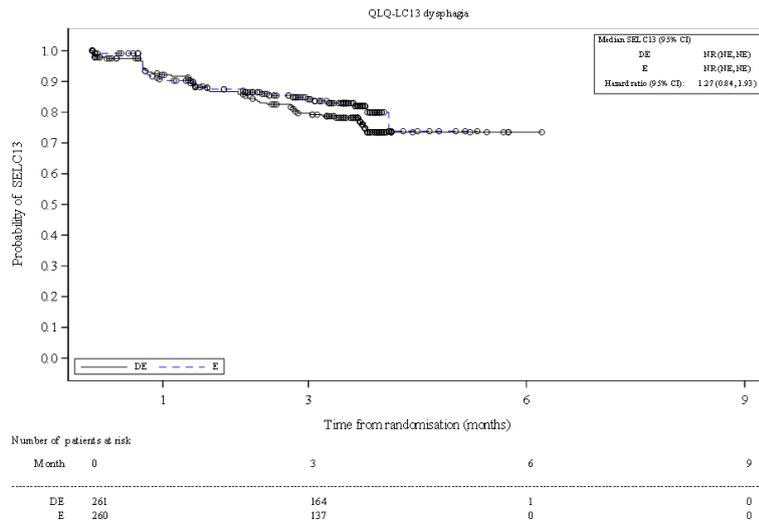


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; SELC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

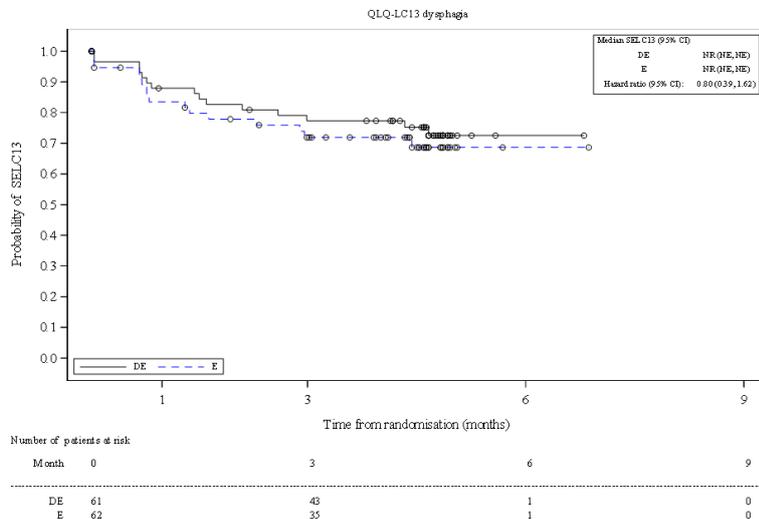


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; SELC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

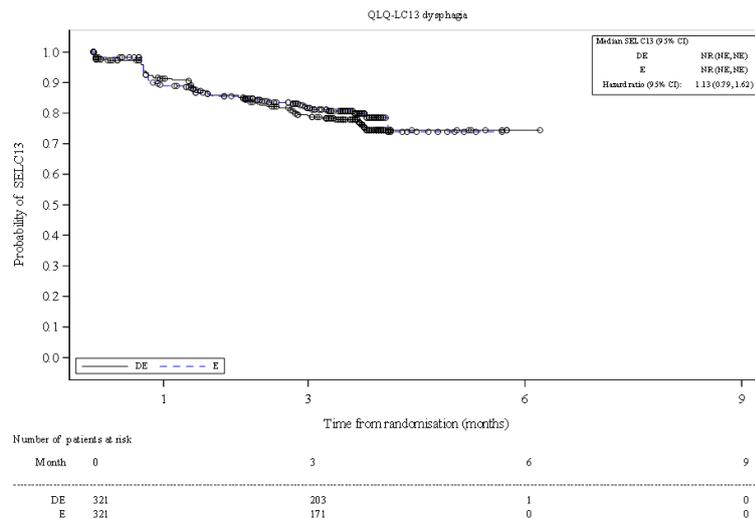


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; SELC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

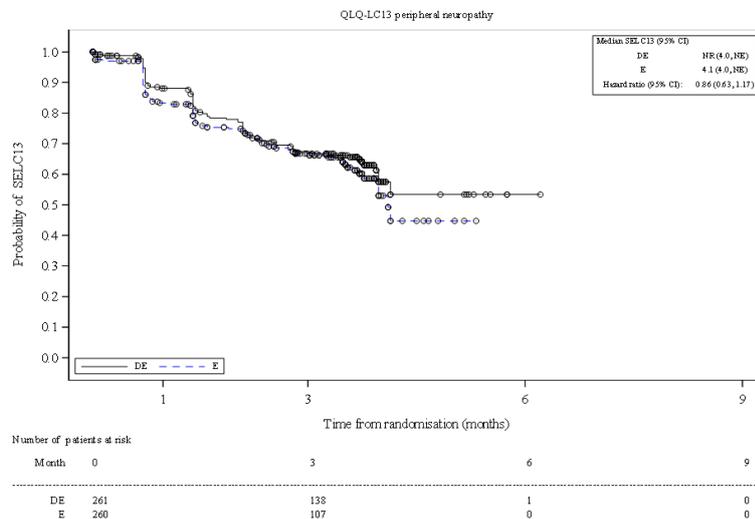


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; SELC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

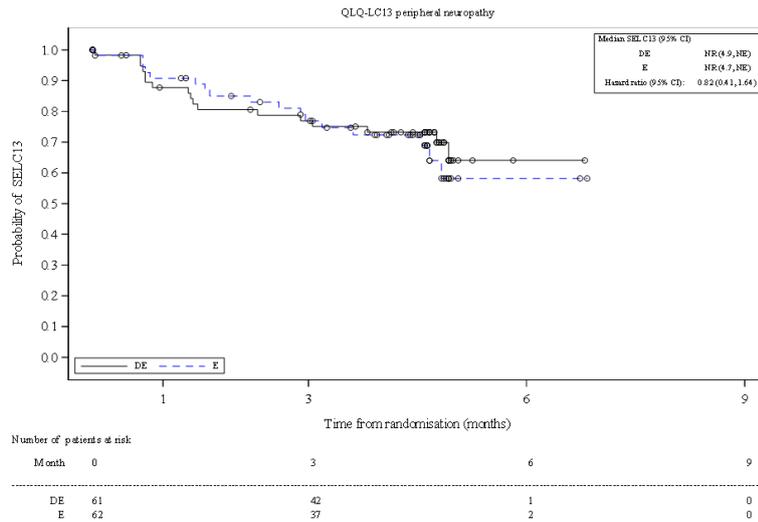


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; SELC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

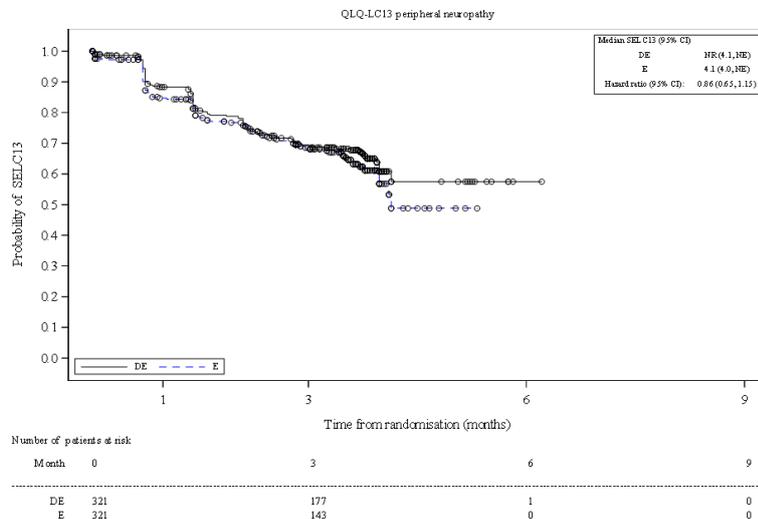


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; SELC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

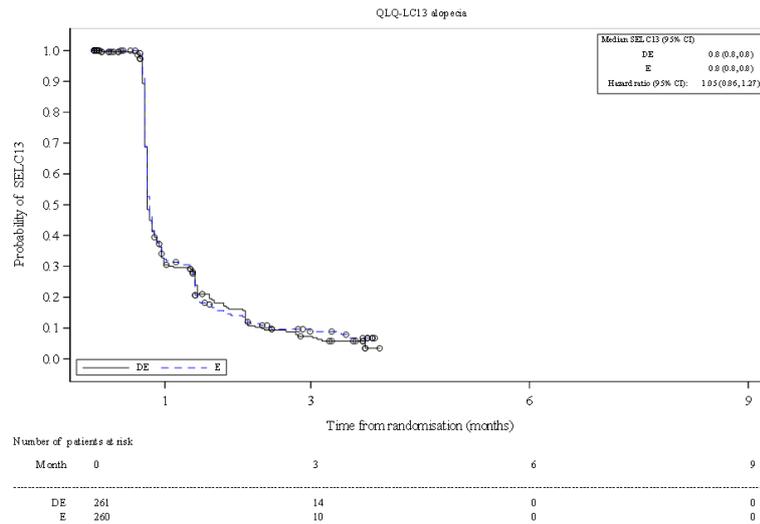


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; SELC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

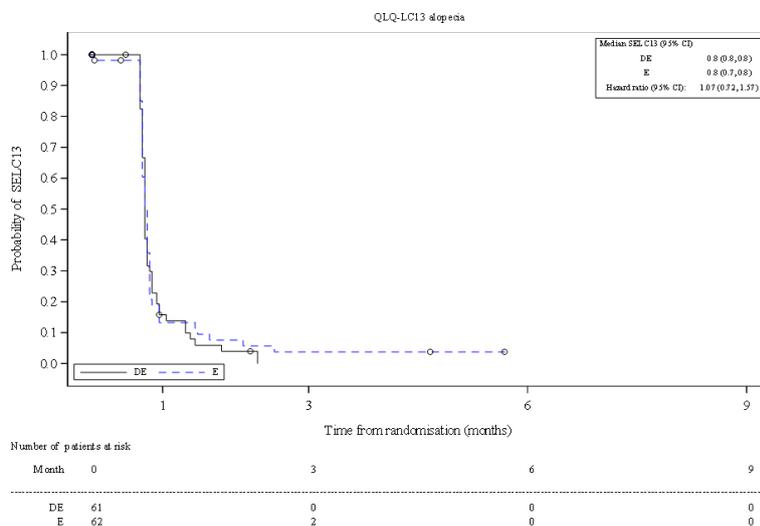


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; SELC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

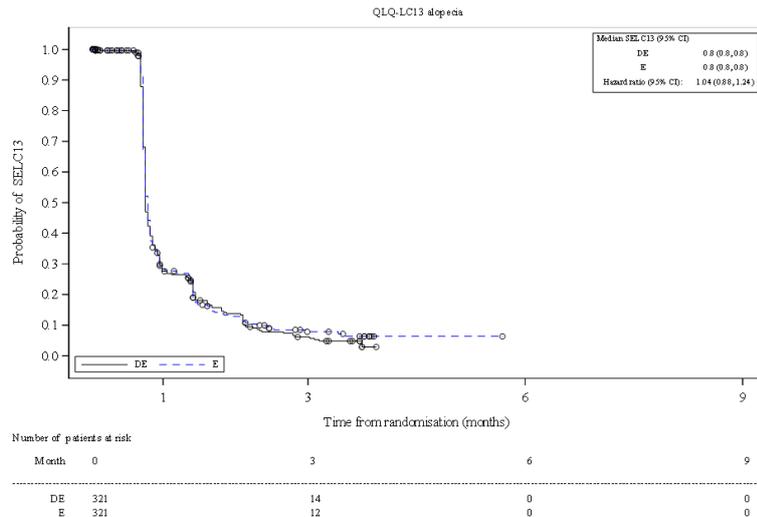


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)  
 CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; SELC13/QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

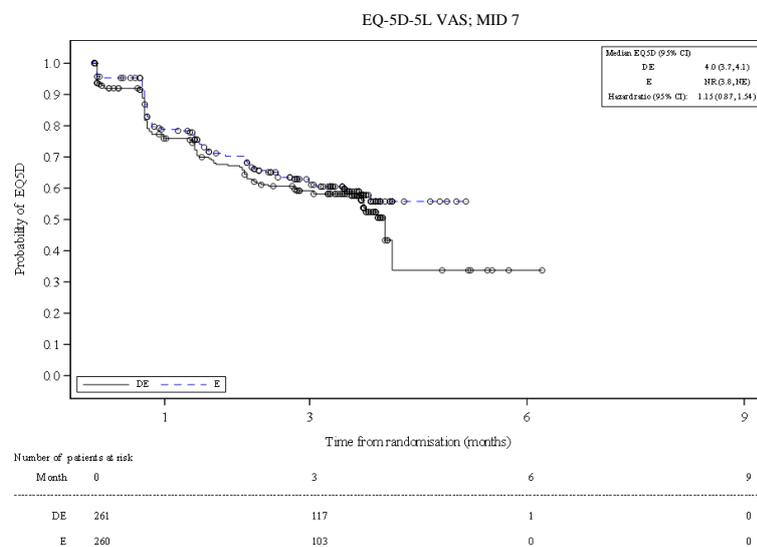


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 7 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)  
 CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ5D/EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; FAS: Full Analysis Set; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; Quelle: (47)

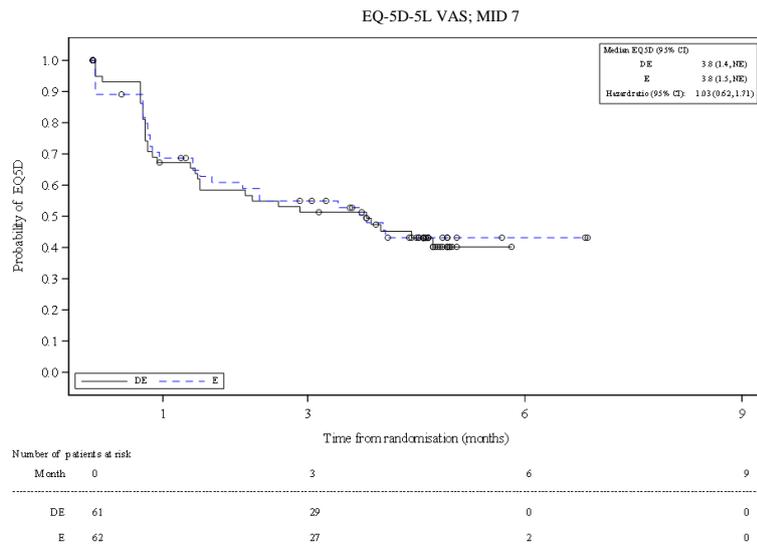


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 7 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ5D/EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; FAS: Full Analysis Set; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; NE: Nicht auswertbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; Quelle: (45)

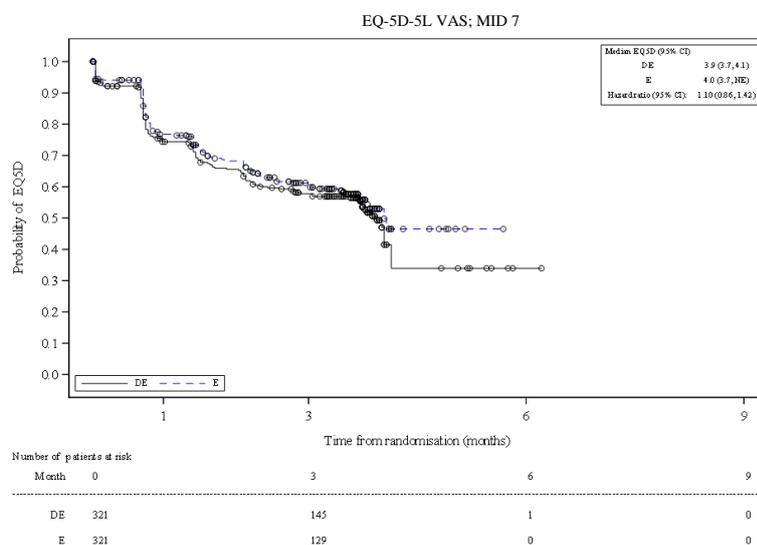


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 7 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ5D/EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; FAS: Full Analysis Set; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; NE: Nicht auswertbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; Quelle: (46)

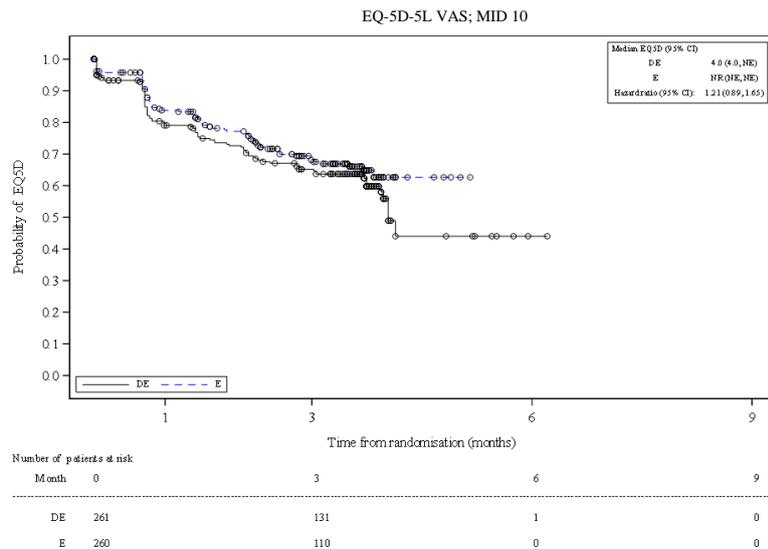


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ5D/EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; FAS: Full Analysis Set; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; Quelle: (47)

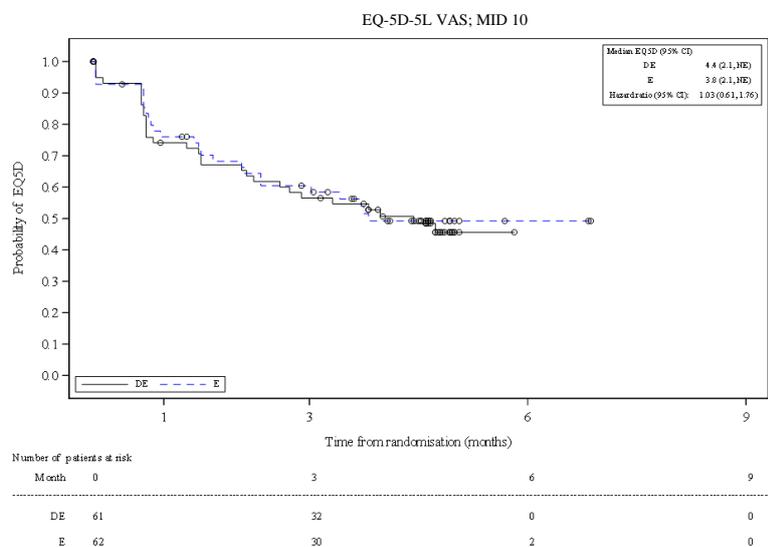


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ5D/EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; FAS: Full Analysis Set; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; NE: Nicht auswertbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; Quelle: (45)

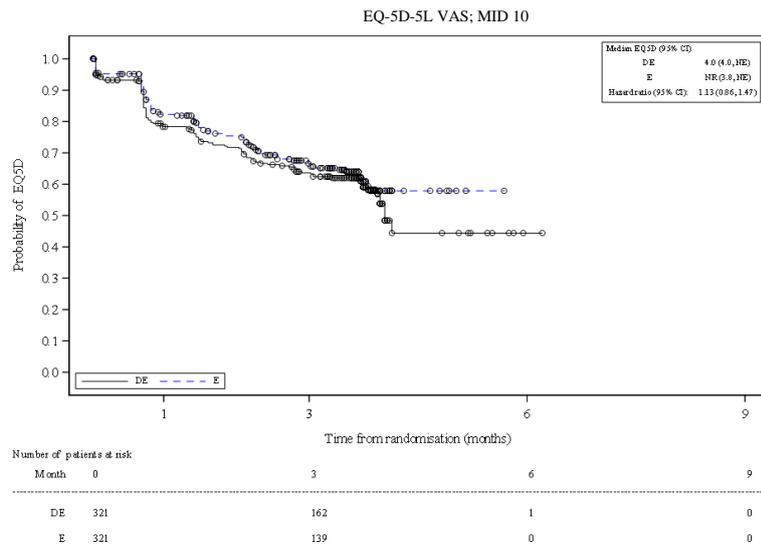


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ5D/EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; FAS: Full Analysis Set; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; Quelle: (46)

#### 4.3.1.3.1.5.2 Ergänzende Analyse: Responderanalyse des PGIC

Tabelle 4-32: Ergebnisse für PGIC-Responder zu Zyklus 6 Tag 1 bzw. Zyklus 7 Tag 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Zeitpunkt Endpunkt Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert
<b>Zyklus 6 Tag 1 (Globale Kohorte und Gepoolte Analyse) bzw. Zyklus 7 Tag 1 (Chinesische Kohorte)</b>					
<b>PGIC Responderanalyse – Patienten mit Verbesserung</b>					
Globale Kohorte	181	118 (65,2)	136	89 (65,4)	0,98 [0,61;1,56]; 0,9196
Chinesische Kohorte	35	26 (74,3)	33	20 (60,6)	1,87 [0,67;5,38]; 0,2305
<b>Gepoolte Analyse</b>	224	149 (66,5)	172	110 (64,0)	1,11 [0,73;1,68]; 0,6375

CASPIAN-Studie Zeitpunkt Endpunkt Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert
<b>PGIC Responderanalyse – Patienten ohne Veränderung</b>					
Globale Kohorte	181	59 (32,6)	136	44 (32,4)	n. b.
Chinesische Kohorte	35	9 (25,7)	33	13 (39,4)	n. b.
<b>Gepoolte Analyse</b>	224	71 (31,7)	172	59 (34,3)	n. b.
<b>PGIC Responderanalyse – Patienten mit Verschlechterung</b>					
Globale Kohorte	181	4 (2,2)	136	3 (2,2)	n. b.
Chinesische Kohorte	35	0	33	0	n. b.
<b>Gepoolte Analyse</b>	224	4 (1,8)	172	3 (1,7)	n. b.
<p>Analysepopulation: Patienten aus dem FAS (ITT) mit einer PGIC-Bewertung zum Analysezeitpunkt; Daten von Patienten aus einem Zentrum in der Ukraine mussten aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenqualität aus der Analyse der PRO ausgeschlossen werden ((42) Appendix C).</p> <p>Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020</p> <p>Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>a: OR beruhte auf einem logistischen Regressionsmodell (Adjustierung nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]). Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich bezüglich der Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) adjustiert. Das KI basierte auf einem Profil-Likelihood-Ansatz.</p> <p>EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht berichtet; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: Nicht berichtet; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PRO: Patient-reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus</p> <p>Quelle: (45-47)</p>					

## Ergänzende Analyse: PGIC-Responderanalyse

### Globale Kohorte

Zum Zeitpunkt Zyklus 6 Tag 1 wiesen 65,2% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm eine Verbesserung auf und 65,4% der Patienten im EP-Arm. Es zeigte sich hinsichtlich der Verbesserung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,61;1,56]; p=0,9196). Im Durvalumab+EP-Arm wiesen 32,6% der Patienten zu Zyklus 6 Tag 1 keine Veränderung des PGIC auf, im EP-Arm waren es 32,4% der Patienten. In beiden Behandlungsarmen wiesen 2,2% der Patienten zu Zyklus 6 Tag 1 eine Verschlechterung auf.

### **Chinesische Kohorte**

Zum Zeitpunkt Zyklus 7 Tag 1 wiesen 74,3% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm eine Verbesserung auf und 60,6% der Patienten im EP-Arm. Es zeigte sich hinsichtlich der Verbesserung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,87 [0,67;5,38];  $p=0,2305$ ). Im Durvalumab+EP-Arm wiesen 25,7% der Patienten zu Zyklus 7 Tag 1 keine Veränderung des PGIC auf, im EP-Arm waren es 39,4% der Patienten. In beiden Behandlungsarmen wies kein Patient zu Zyklus 7 Tag 1 eine Verschlechterung auf.

### **Gepoolte Analyse**

Zum Zeitpunkt Zyklus 6 Tag 1 wiesen 66,5% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm eine Verbesserung auf und 64,0% der Patienten im EP-Arm. Es zeigte sich hinsichtlich der Verbesserung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,11 [0,73;1,68];  $p=0,6375$ ). Im Durvalumab+EP-Arm wiesen 31,7% der Patienten zu Zyklus 6 Tag 1 keine Veränderung des PGIC auf, im EP-Arm waren es 34,3% der Patienten. Im Durvalumab+EP-Arm wiesen zu Zyklus 6 Tag 1 1,8% der Patienten eine Verschlechterung auf, im EP-Arm waren es 1,7% der Patienten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse für den Endpunkt Symptomatik und Gesundheitszustand wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Tabelle 4-31 dargestellt.

Die grafische Darstellung der Analysen in Form von Forest-Plots befinden sich in Abbildung 83 bis Abbildung 90. Diese beinhalten die Effektschätzer inkl. KI der Globalen Kohorte, Chinesischen Kohorte und der Gepoolten Analyse. Der Heterogenitätstests auf Basis der Gepoolten Analyse deutet jeweils auf eine homogene Datenlage hin ( $p$ -Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p>0,05$ ). Für den PGIC wurden keine Heterogenitätstests durchgeführt und keine Forest-Plots dargestellt, da dieser Endpunkt nur ergänzend dargestellt wurde.

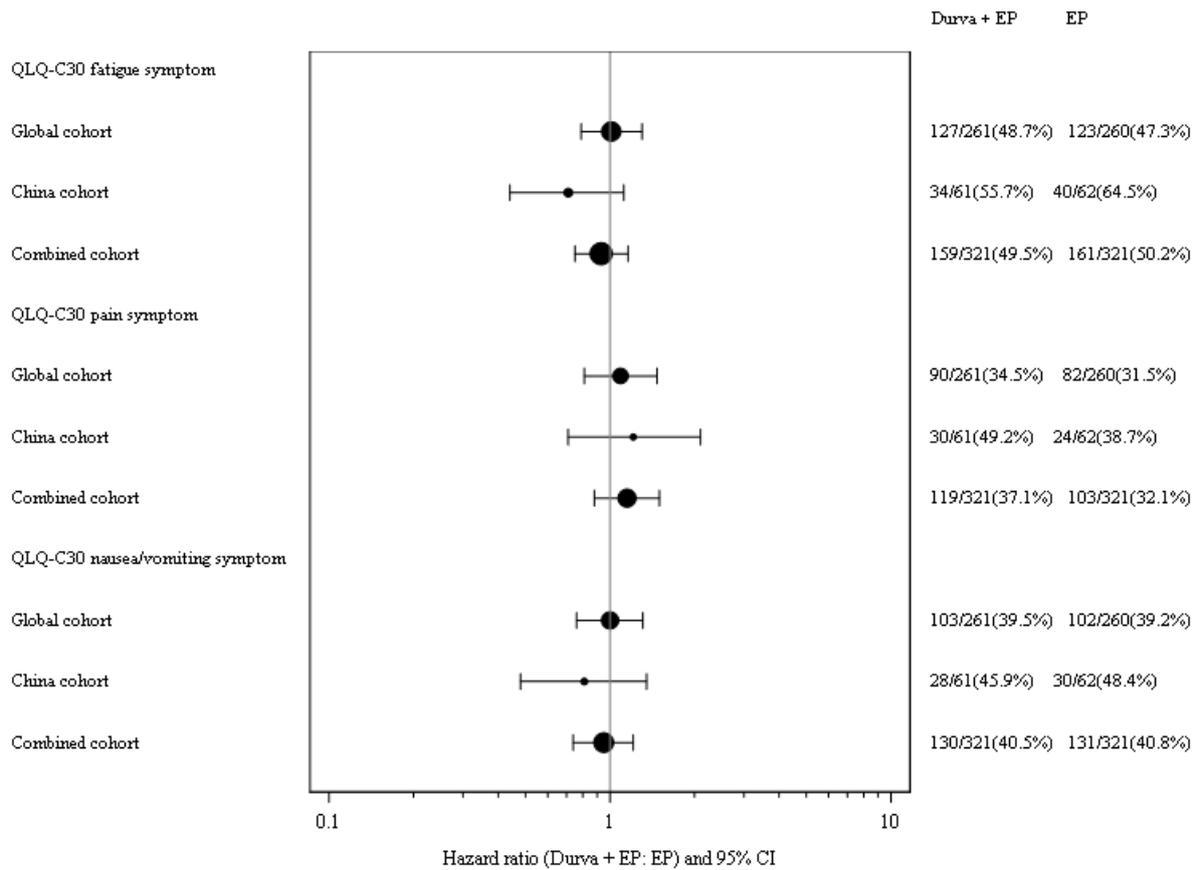


Abbildung 83: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen Ermüdung, Schmerzen und Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

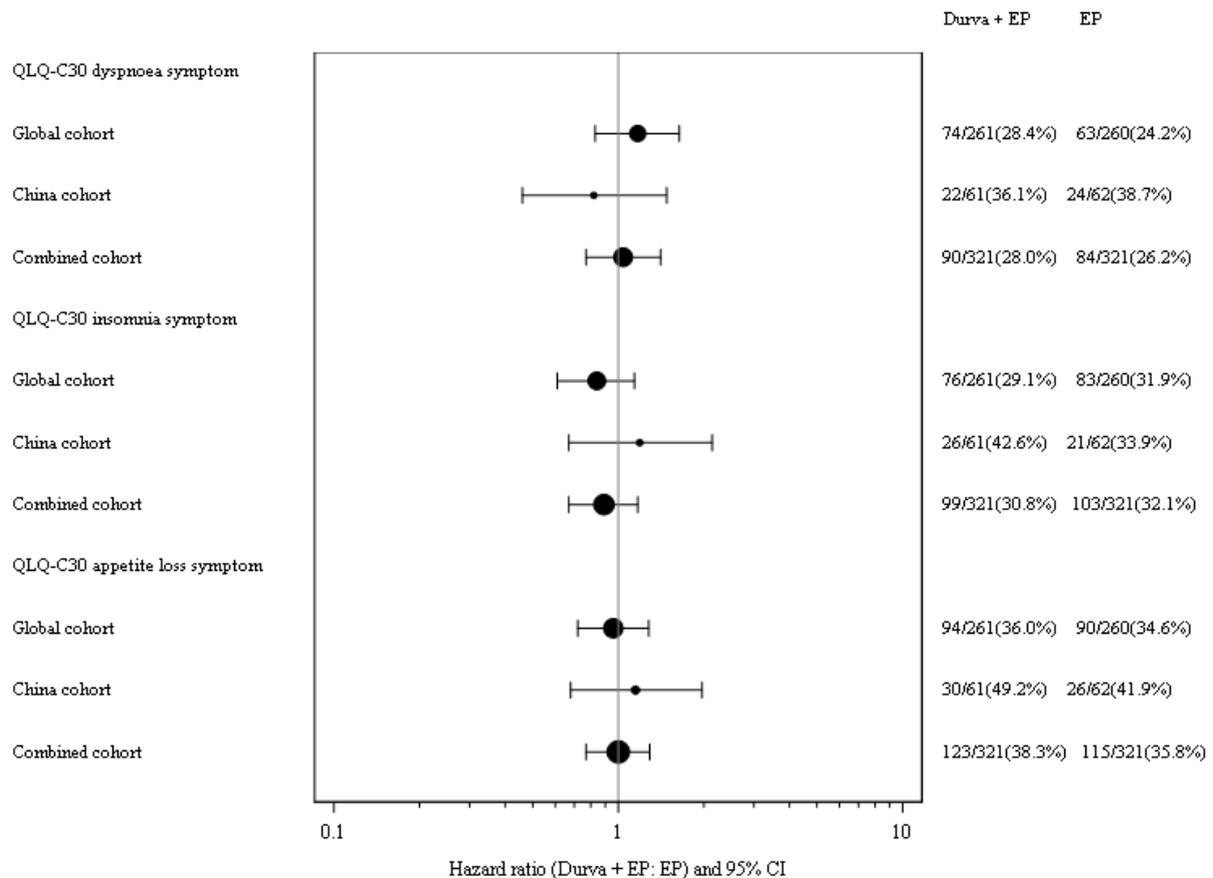


Abbildung 84: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020) CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

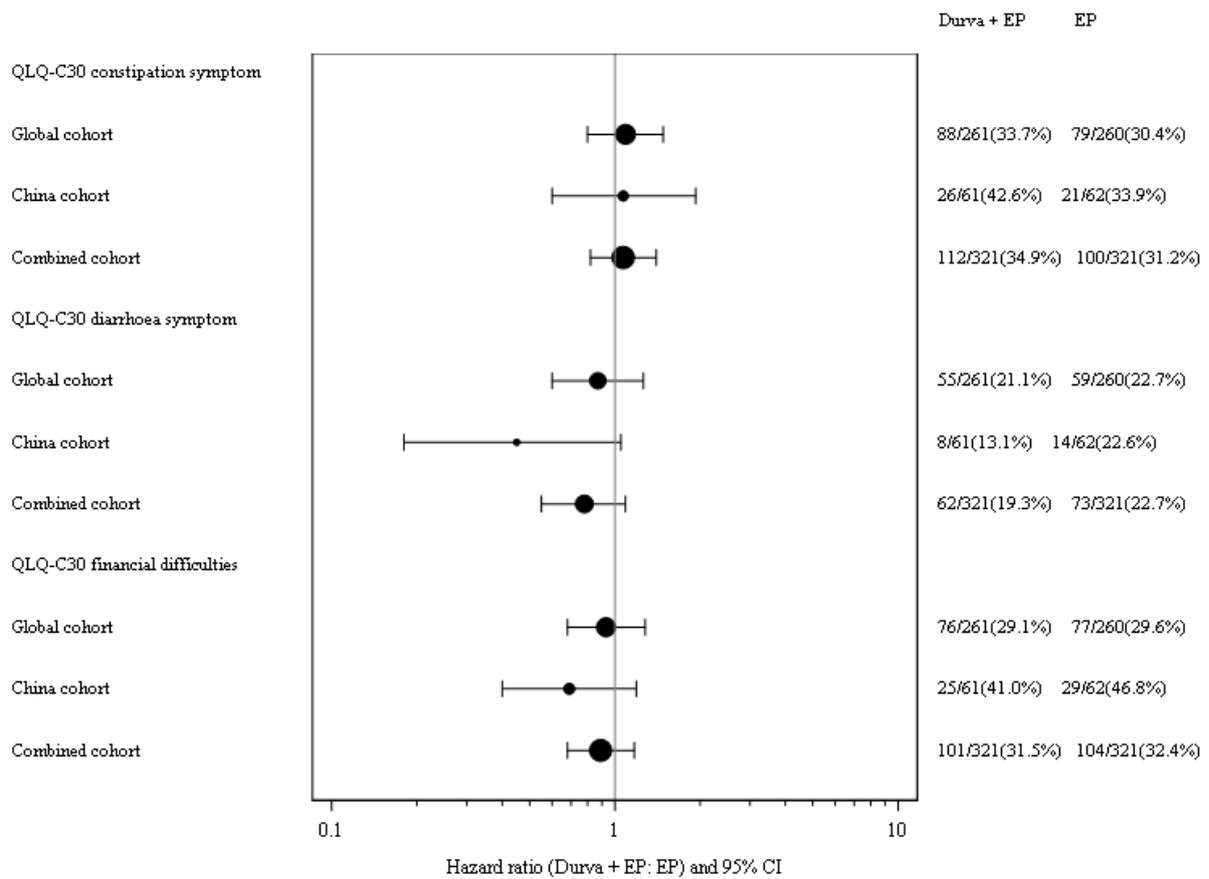


Abbildung 85: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

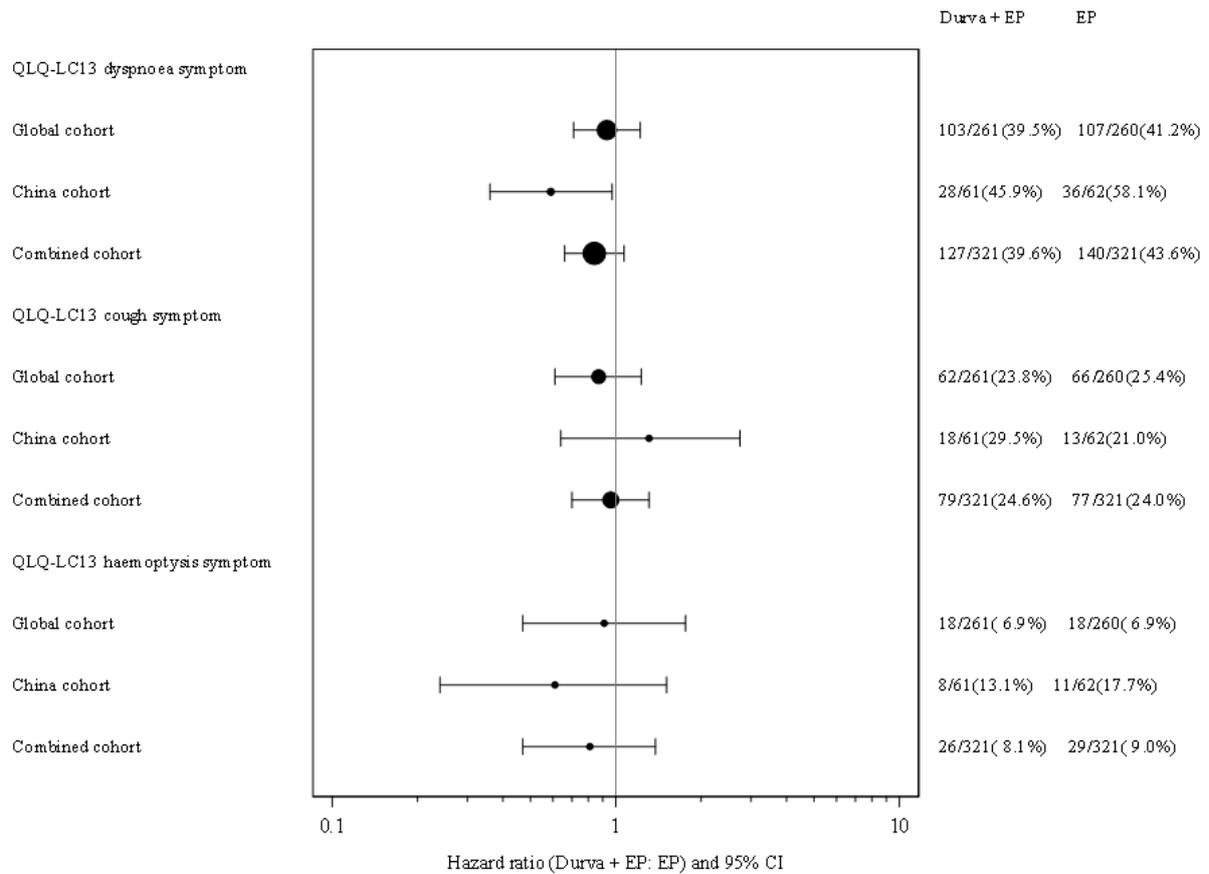


Abbildung 86: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome Dyspnoe, Husten und Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

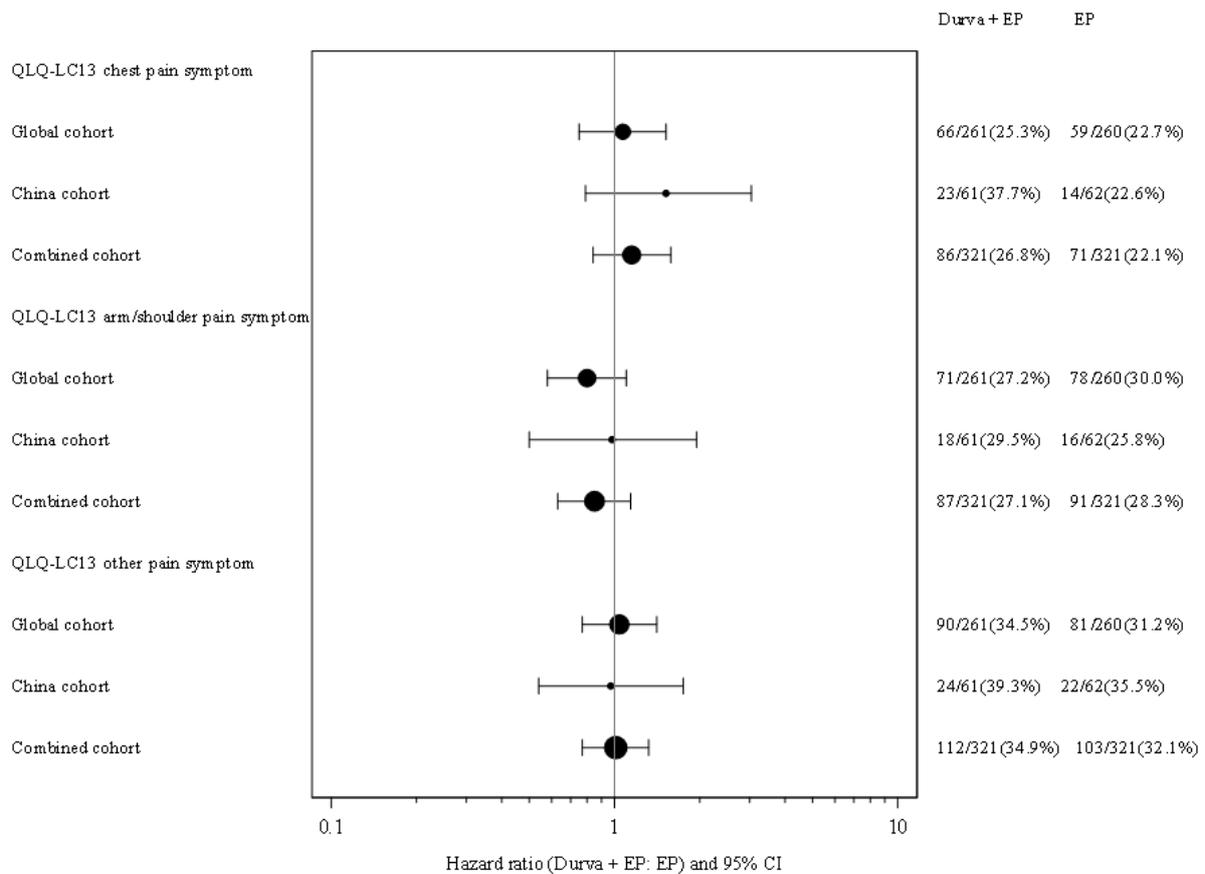


Abbildung 87: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schulter und Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

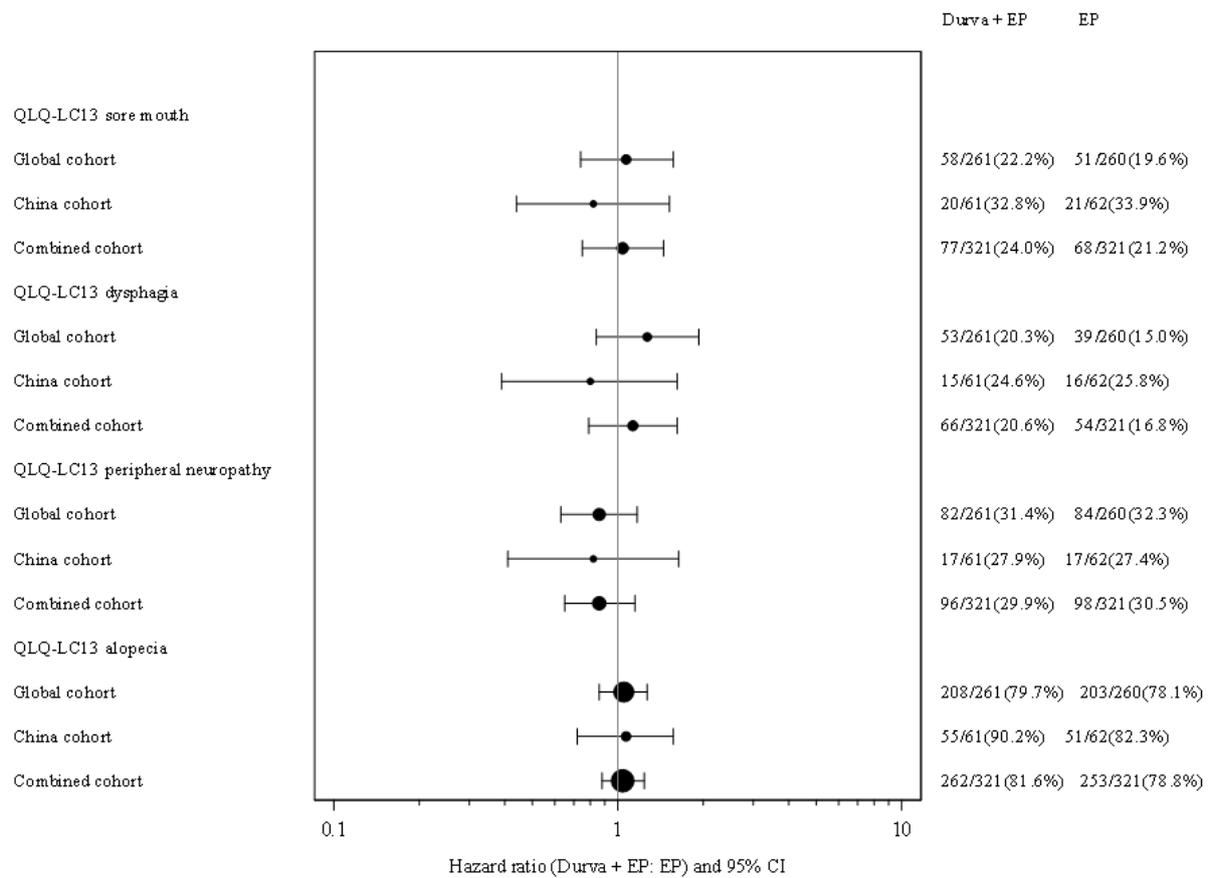


Abbildung 88: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

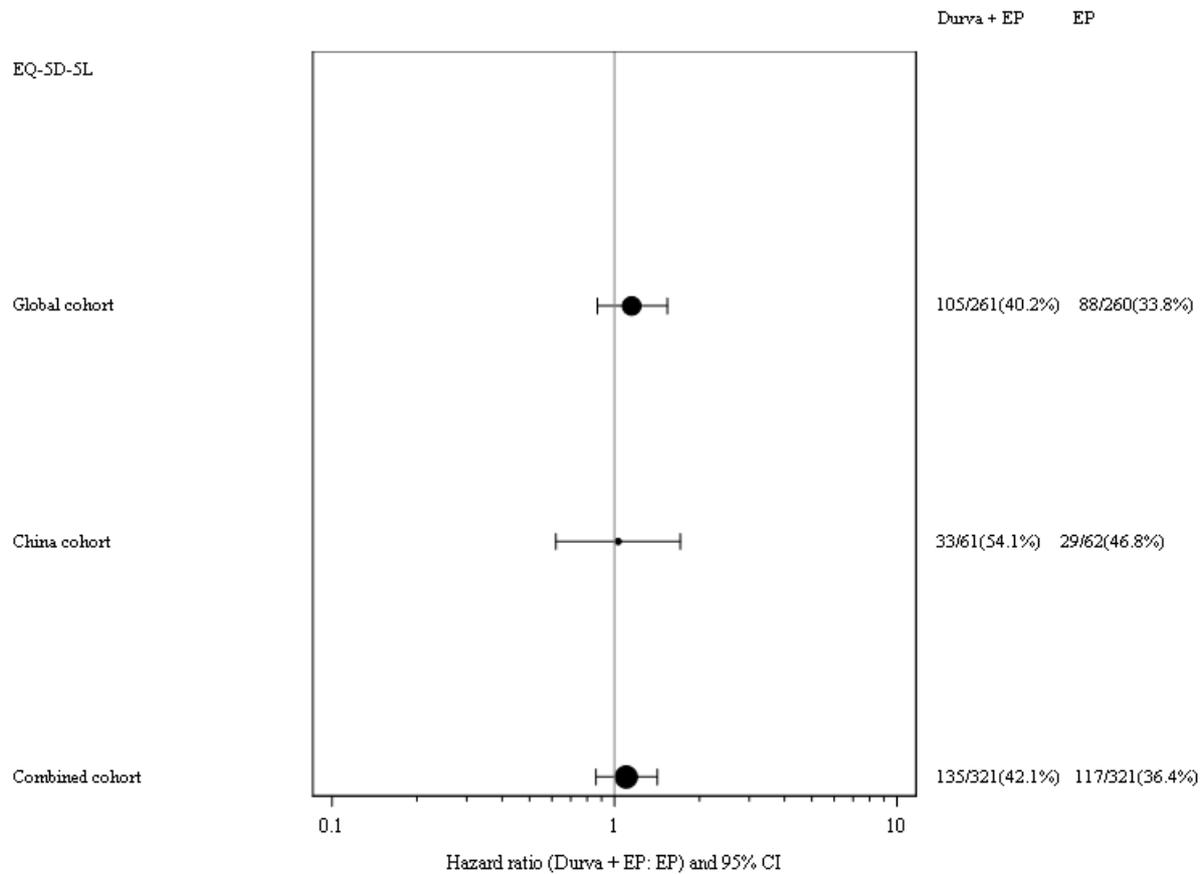


Abbildung 89: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 7 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; FAS: Full Analysis Set; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; Quelle: (46)

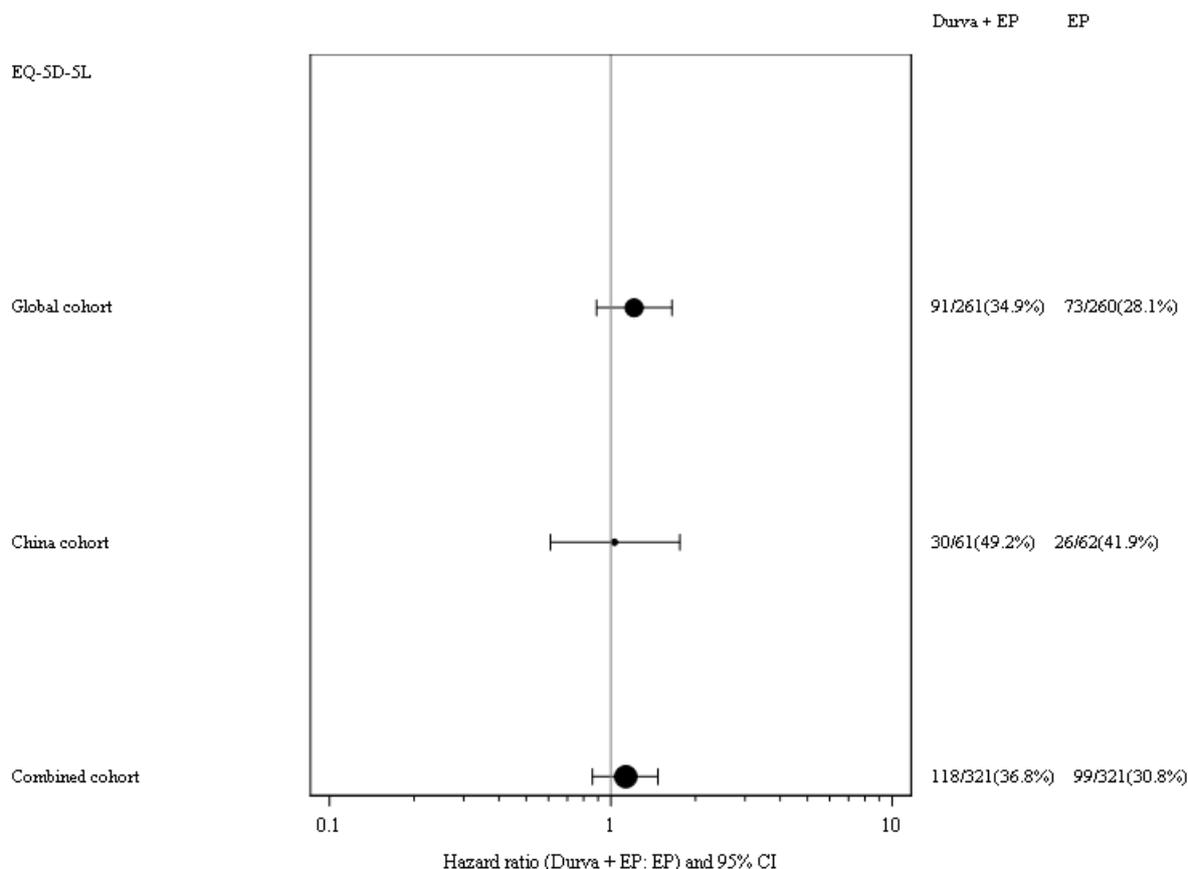


Abbildung 90: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L mit MID von 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; FAS: Full Analysis Set; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala; Quelle: (46)

#### 4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
CASPIAN <sup>a</sup>	<p><b>EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</b></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö) und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können, sowie zu einem globalen Gesundheitsstatus. Die Auswertung der Fragen erfolgt gemäß EORTC Scoring Manual (22). Die Skalen werden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen sind mit einem besseren</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome sind höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen Version 3.0 wurde zu Baseline, zu den Zyklen 1-7, dann alle vier Wochen bis zur Krankheitsprogression, zu Tag 28 nach der Progression, zwei Monate nach der Progression und dann alle acht Wochen (<math>\pm 2</math> Wochen) bis zur 2. Progression oder bis zum Tod erhoben.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt.</p> <p>Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde zum einen der globale Gesundheitsstatus und zum anderen die folgenden Funktionsskalen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physische Funktion</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> </ul> <p>Für die oben genannten Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus wurde folgende Analyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung:</b> Zeit von Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen/des globalen Gesundheitsstatus um mind. 10 Punkte (entspricht einer Abnahme um <math>\geq 10</math> Punkte).</li> </ul> <p>Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen (einschließlich Patienten, bei denen aufgrund ihres Baseline-Wertes kein Risiko einer Verschlechterung bestand) oder die nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen, wurden bei der letzten auswertbaren PRO-Bewertung zensiert (gegebenenfalls vor der verpassten Visite). Patienten, die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten auswertbaren PRO-Beurteilung gestorben sind, ohne dass eine klinisch relevante Verschlechterung eingetreten ist, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, für die keine auswertbare Bewertung zu Baseline vorlag oder keine auswertbare Bewertung nach Baseline vorlag, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>In die Analyse gingen alle PRO-Erhebungen bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1 (für die Globale Kohorte und Gepoolte Analyse) bzw. bis einschließlich Zyklus 7 Tag 1 (für die Chinesische Kohorte) ein.</p> <p>Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktor: geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach der geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) berechnet. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Die Analyse basierte auf allen Patienten des FAS. Daten von Patienten aus einem Zentrum in der Ukraine mussten aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenqualität aus der Analyse der PRO ausgeschlossen werden.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalyse wurde in Anhang 4-G abgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mittlere Änderung der Funktionsskalen/des globalen Gesundheitsstatus</b> zum Ausgangswert bis zur Progression oder bis zu Monat 12 (je nachdem, was früher eintrat) mittels einer MMRM-Analyse. Zusätzlich erfolgte eine grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
a: Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse. EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CASPIAN <sup>a</sup>	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
a: Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse. ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Fragebogen wurde von den Patienten zu Beginn der Studie, zu den Zyklen 1-7, dann alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression, zu Tag 28 nach der Progression, 2 Monate nach der Progression und dann alle 8 Wochen ( $\pm 2$  Wochen) bis zur 2. Progression oder bis zum Tod ausgefüllt. Der Fragebogen war immer vor jeglichen medizinischen Untersuchungen auszufüllen, damit die Patienten in der persönlichen Einschätzung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht von den unmittelbaren medizinischen Untersuchungen bzw. Ergebnissen beeinflusst werden konnten.

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes somit nicht ausgeschlossen werden.

Für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Responderanalysen unter Verwendung etablierter MID durchgeführt. Die Analyse basierte auf den Patienten des FAS, jedoch mussten Daten von Patienten aus einem Zentrum in der Ukraine aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenqualität aus der Analyse ausgeschlossen werden. Der Anteil an berücksichtigten Patienten in der ITT-Population betrug für die Globale Kohorte 97,4% für den Durvalumab+EP-Arm und 96,7% für den EP-Arm; für die Gepoolte Analyse waren es 97,9% bzw. 97,3%. Für die Analyse der Chinesischen Kohorte wurden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt.

Für die Globale Kohorte war die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens zu Baseline hoch ( $\geq 90\%$ ) und reduzierte sich während der Behandlungszeit. Bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1 lag die Rücklaufquote bei mindestens 70% in beiden Studienarmen (88,0% im Durvalumab+EP-Arm und 74,1% im EP-Arm) (Tabelle 4-30). Ab Zyklus 7 Tag 1 sank die Rücklaufquote für die Globale Kohorte im EP-Arm auf unter 70%. Daher wurden für die Globale Kohorte alle Daten bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1 in der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung berücksichtigt.

Für die Chinesische Kohorte war die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens zu Baseline ebenfalls hoch ( $\geq 90\%$ ). Bis einschließlich Zyklus 7 Tag 1 lag sie bei mindestens 70% in beiden Studienarmen (81,4% im Durvalumab+EP-Arm und 78,6% im EP-Arm) (Tabelle 4-30). Ab Zyklus 8 Tag 1 sank die Rücklaufquote für die Chinesische Kohorte im EP-Arm auf unter 70%. Daher wurden für die Chinesische Kohorte alle Daten bis einschließlich Zyklus 7 Tag 1 in der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung berücksichtigt.

Auch für die Gepoolte Analyse war die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens zu Baseline hoch ( $\geq 90\%$ ) und reduzierten sich während der Behandlungszeit. Bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1 lag die Rücklaufquote für alle Fragebögen bei mindestens 70% in beiden Studienarmen (88,0% vs. 73,9) (Tabelle 4-30). Ab Zyklus 7 Tag 1 sank die Rücklaufquote für die Gepoolte Analyse im EP-Arm auf unter 70%. Daher wurden für die Gepoolte Analyse alle Daten bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1 in der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung berücksichtigt.

Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**4.3.1.3.1.6.1 Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung**

Tabelle 4-35: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Messinstrument Analyse Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR <sup>c</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus</b>							
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>							
Globale Kohorte	261	69 (26,4)	NR [NE;NE]	260	73 (28,1)	NR [4,1;NE]	0,86 [0,62;1,20]; 0,365
Chinesische Kohorte	61	22 (36,1)	NR [3,7;NE]	62	19 (30,6)	NR [NE;NE]	1,03 [0,56;1,92]; 0,897
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	89 (27,7)	NR [NE;NE]	321	92 (28,7)	NR [4,1;NE]	0,87 [0,65;1,17]; 0,373
<b>EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen</b>							
<b>Physische Funktion</b>							
Globale Kohorte	261	79 (30,3)	NR [4,1;NE]	260	80 (30,8)	4,1 [3,8;NE]	0,93 [0,68;1,28]; 0,663
Chinesische Kohorte	61	17 (27,9)	NR [NE;NE]	62	30 (48,4)	3,8 [2,3;NE]	<b>0,42 [0,23;0,76];</b> <b>0,004</b>
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	94 (29,3)	NR [4,1;NE]	321	108 (33,6)	4,1 [3,8;NE]	0,80 [0,60;1,05]; 0,109
<b>Rollenfunktion</b>							
Globale Kohorte	261	100 (38,3)	4,1 [3,8;NE]	260	107 (41,2)	3,7 [2,8;NE]	0,89 [0,68;1,17]; 0,414
Chinesische Kohorte	61	32 (52,5)	2,7 [1,5;NE]	62	28 (45,2)	4,6 [2,1;NE]	1,14 [0,69;1,92]; 0,579
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	132 (41,1)	4,0 [3,6;NE]	321	131 (40,8)	3,8 [2,9;NE]	0,97 [0,76;1,24]; 0,853

CASPIAN-Studie Messinstrument Analyse Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR <sup>c</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>Kognitive Funktion</b>							
Globale Kohorte	261	89 (34,1)	NR [4,0;NE]	260	87 (33,5)	NR [NE;NE]	0,92 [0,69;1,24]; 0,611
Chinesische Kohorte	61	33 (54,1)	2,2 [1,4;NE]	62	27 (43,5)	4,6 [1,6;NE]	1,12 [0,67;1,88]; 0,663
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	120 (37,4)	NR [3,7;NE]	321	113 (35,2)	NR [NE;NE]	0,96 [0,74;1,24]; 0,747
<b>Emotionale Funktion</b>							
Globale Kohorte	261	51 (19,5)	NR [NE;NE]	260	67 (25,8)	NR [NE;NE]	<b>0,68 [0,47;0,98]; 0,040</b>
Chinesische Kohorte	61	19 (31,1)	5,0 [5,0;NE]	62	17 (27,4)	NR [NE;NE]	0,95 [0,49;1,85]; 0,895
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	67 (20,9)	NR [NE;NE]	321	84 (26,2)	NR [NE;NE]	<b>0,71 [0,52;0,98]; 0,042</b>
<b>Soziale Funktion</b>							
Globale Kohorte	261	99 (37,9)	4,0 [3,9;NE]	260	100 (38,5)	NR [3,5;NE]	0,95 [0,72;1,25]; 0,704
Chinesische Kohorte	61	34 (55,7)	2,3 [1,4;NE]	62	33 (53,2)	2,4 [0,8;NE]	0,93 [0,58;1,51]; 0,775
<b>Gepoolte Analyse</b>	321	132 (41,1)	4,0 [2,8;NE]	321	132 (41,1)	3,9 [3,0;NE]	0,95 [0,74;1,20]; 0,656

CASPIAN-Studie Messinstrument Analyse Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR <sup>c</sup> [95%-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<p>Analysepopulation: FAS (ITT); Daten von Patienten aus einem Zentrum in der Ukraine mussten aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenqualität aus der Analyse der PRO ausgeschlossen werden ((42) Appendix C).</p> <p>Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020</p> <p>Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>a: Eine Verschlechterung lag dann vor, wenn die Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen. Andernfalls wurden Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen (einschließlich Patienten, bei denen aufgrund ihres Baseline-Wertes kein Risiko einer Verschlechterung bestand) oder die nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen, bei der letzten auswertbaren PRO-Bewertung zensiert (gegebenenfalls vor der verpassten Visite). Patienten, die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten auswertbaren PRO-Bewertung gestorben sind, ohne dass eine klinisch relevante Verschlechterung eingetreten ist, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, für die keine auswertbare Bewertung zu Baseline vorlag oder keine auswertbare Bewertung nach Baseline vorlag, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>b: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Analyse mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells (Adjustierung nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.</p> <p>d: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt (Adjustierung nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung des Rank-Tests of Association approach. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) stratifiziert.</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus</p> <p>Quelle: (45-47)</p>							

## Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung

### *EORTC QLQ-C30*

#### *Globale Kohorte*

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,68 [0,47;0,98]; p=0,040). Im Durvalumab+EP-Arm lag eine klinisch relevante Verschlechterung der emotionalen Funktion bei 19,5% der Patienten vor, im EP-Arm bei 25,8% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

### *Chinesische Kohorte*

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,42 [0,23;0,76]; p=0,004). Im Durvalumab+EP-Arm lag eine klinisch relevante Verschlechterung der physischen Funktion bei 27,9% der Patienten vor, im EP-Arm bei 48,4% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde im Durvalumab+EP-Arm noch nicht erreicht, im EP-Arm waren es 3,8 Monate.

### *Gepoolte Analyse*

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,71 [0,52;0,98]; p=0,042). Im Durvalumab+EP-Arm lag eine klinisch relevante Verschlechterung der emotionalen Funktion bei 20,9% der Patienten vor, im EP-Arm bei 26,2% der Patienten. Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

In Abbildung 91 bis Abbildung 108 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

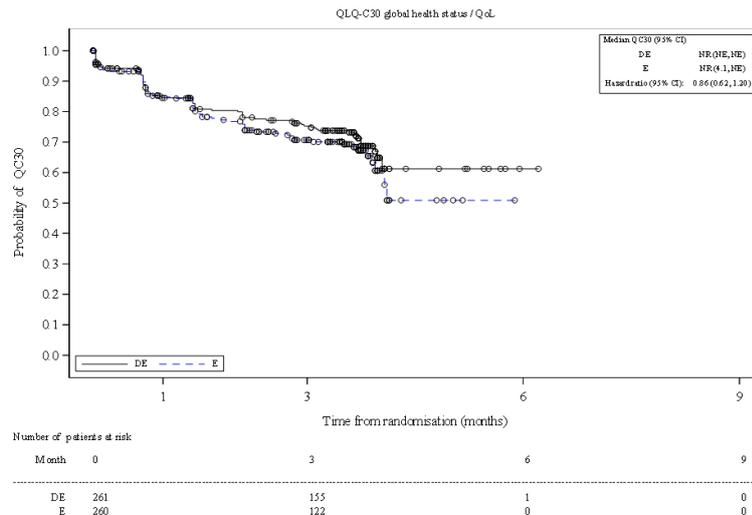


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

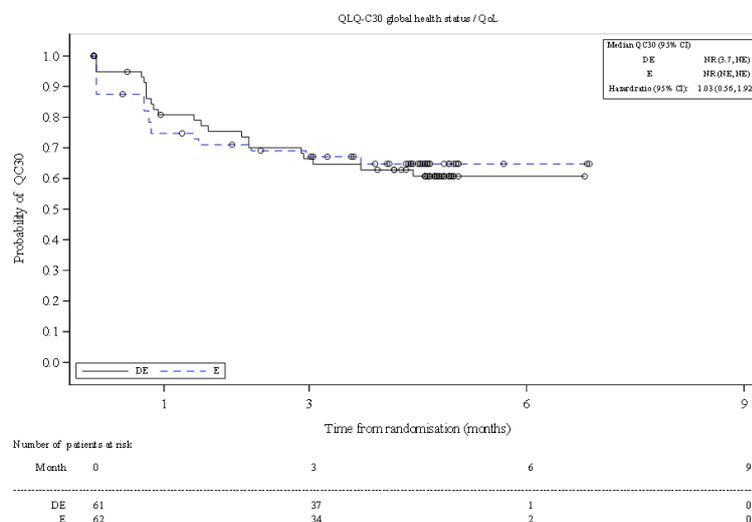


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

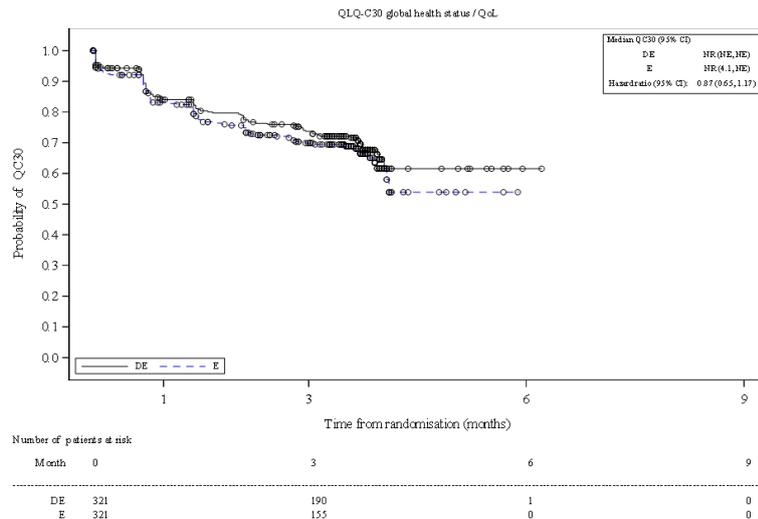


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

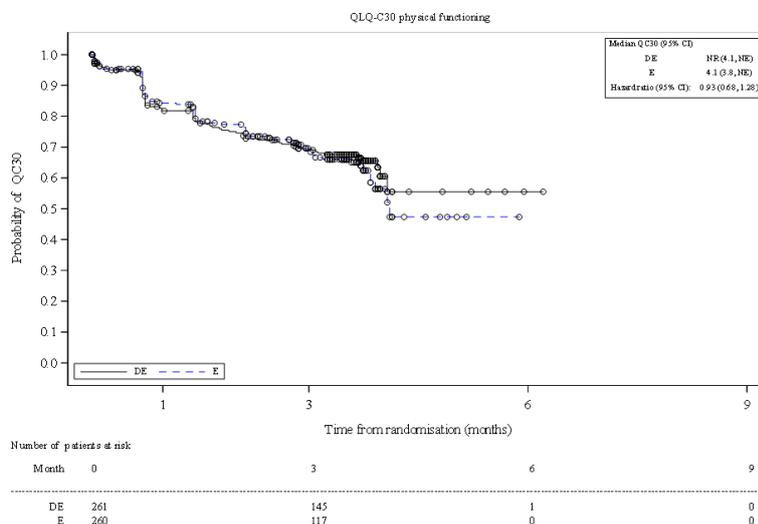


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

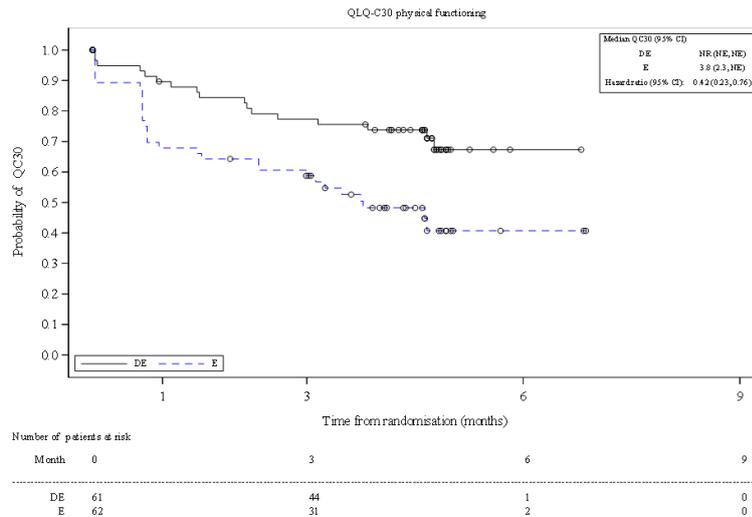


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

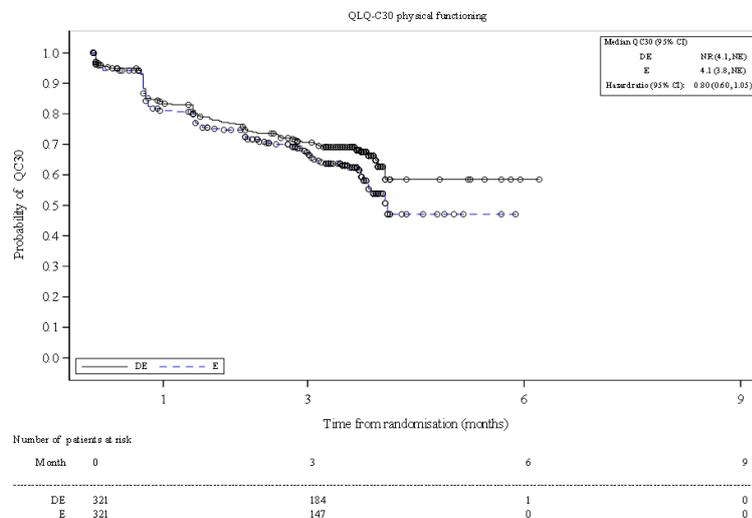


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

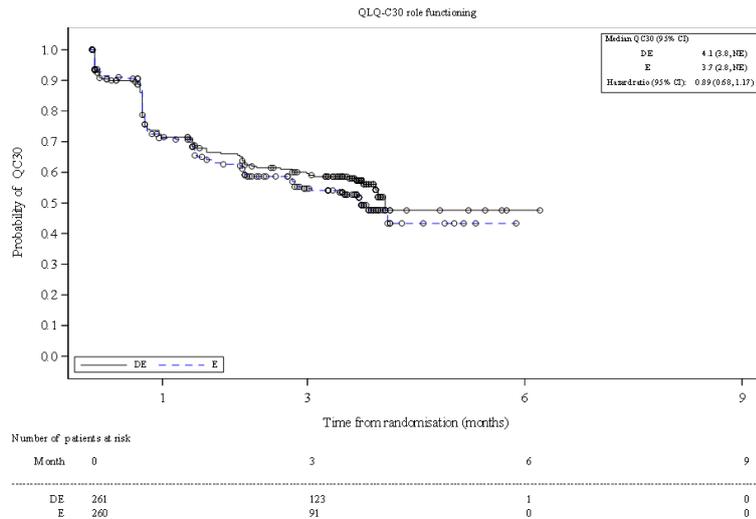


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

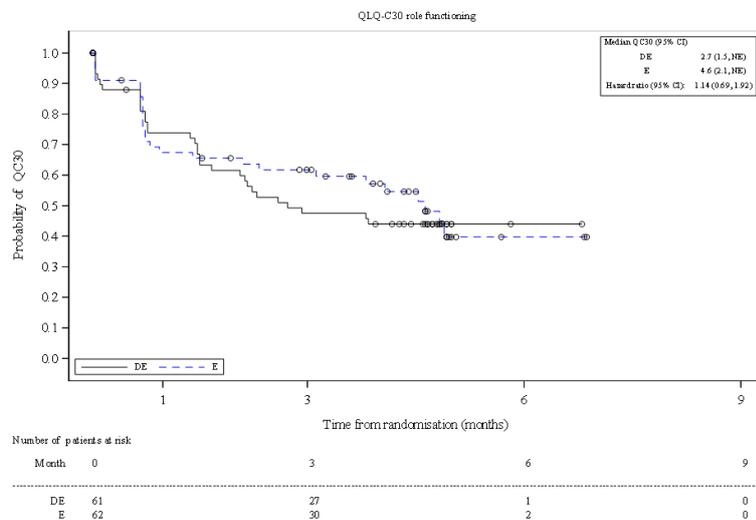


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

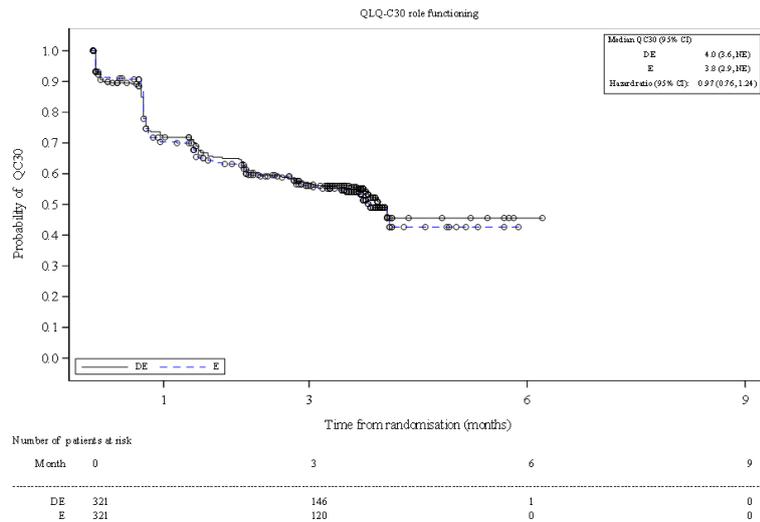


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

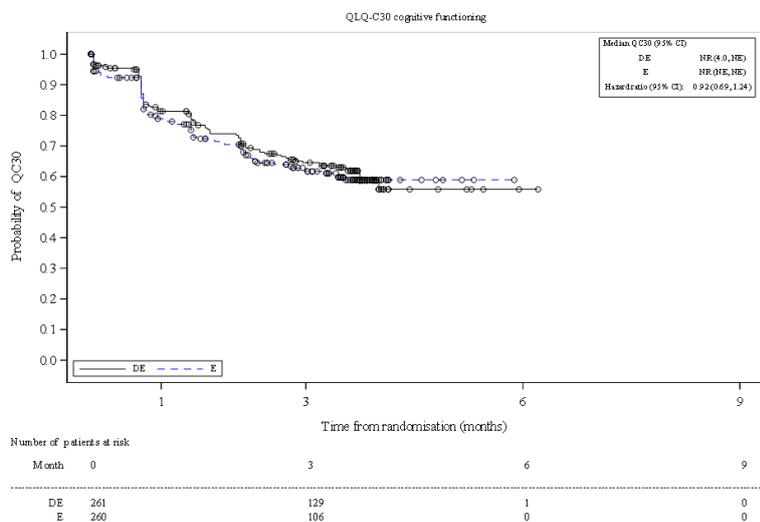


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

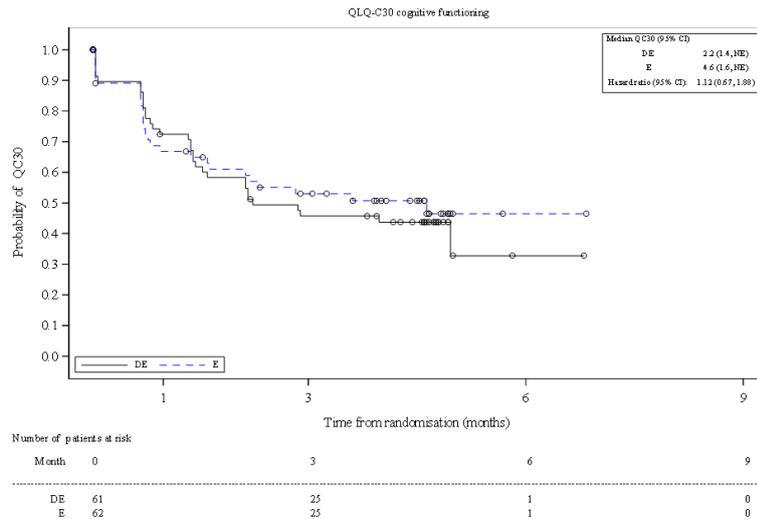


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

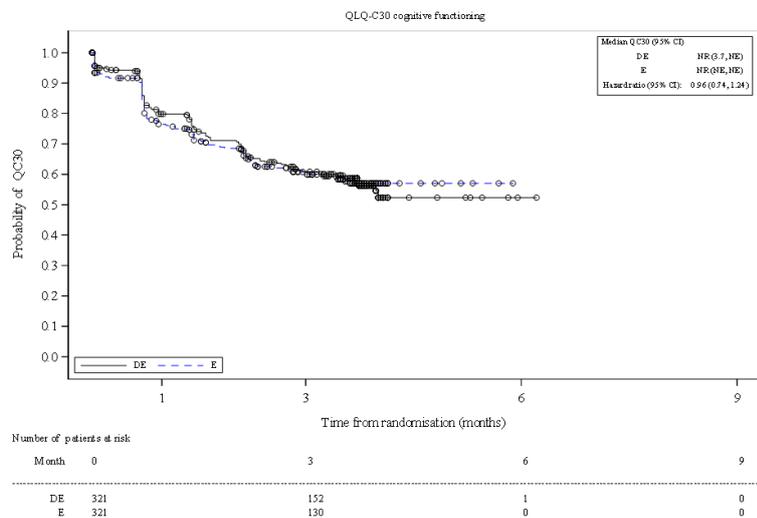


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

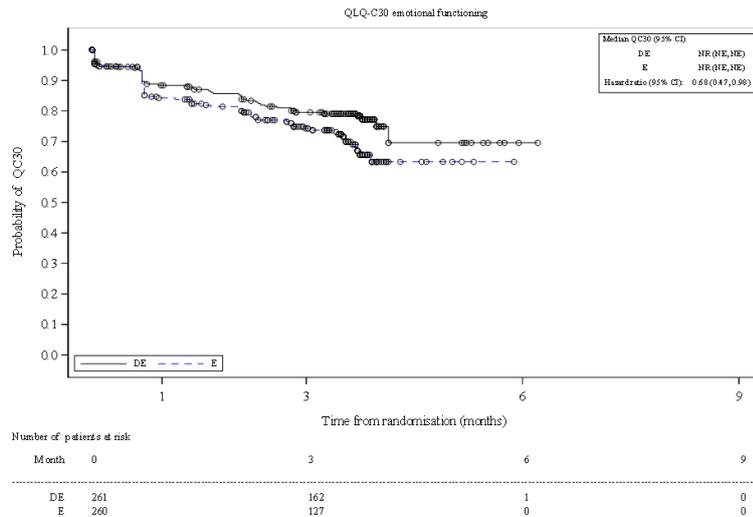


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

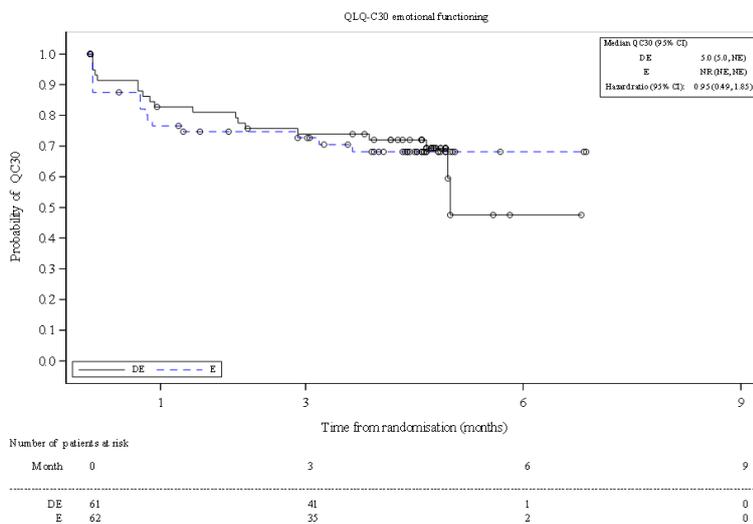


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

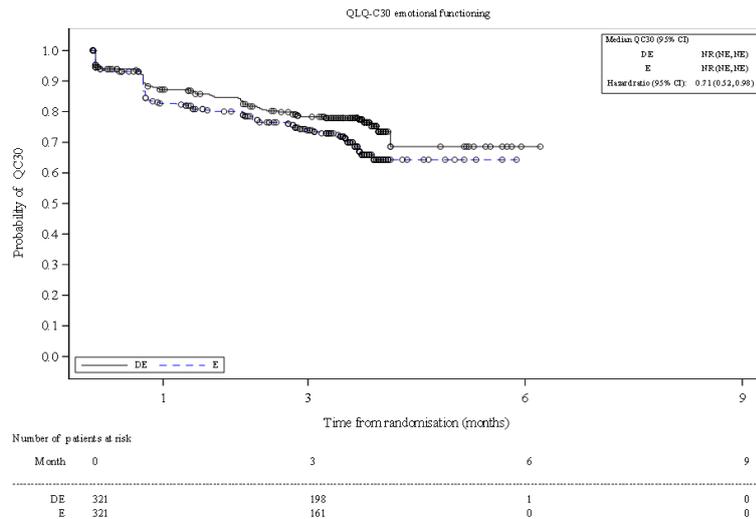


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

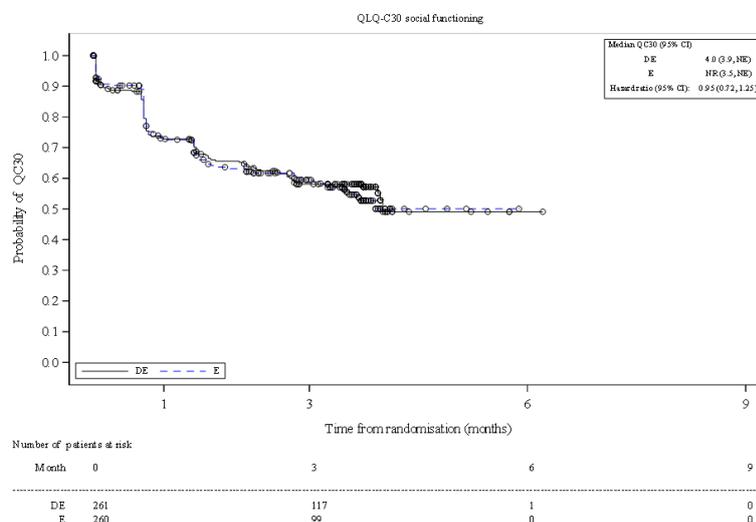


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, FAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (47)

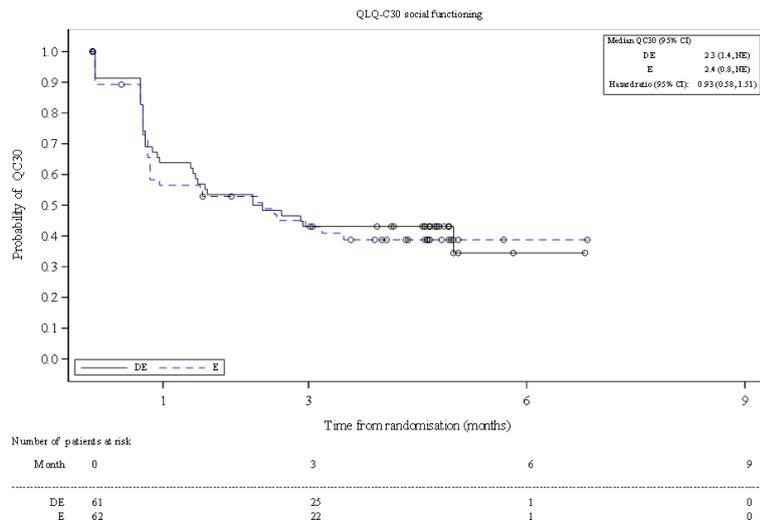


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (45)

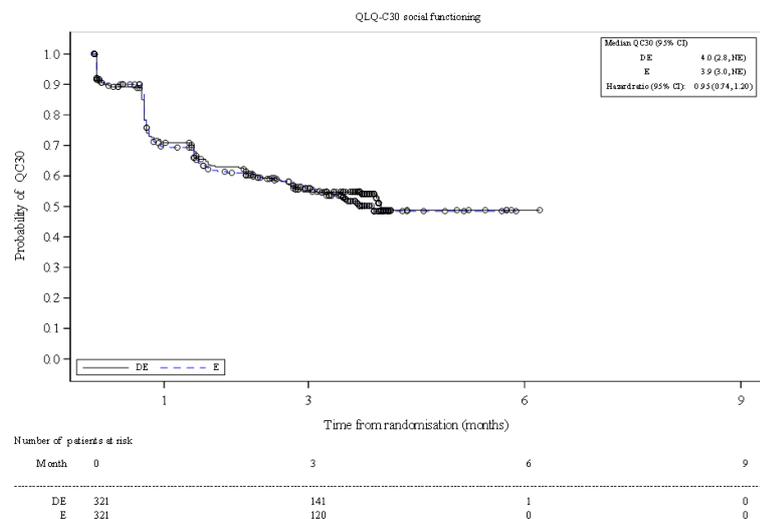


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse*

*durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Tabelle 4-35 dargestellt.

Die grafische Darstellung der Analysen in Form von Forest-Plots befinden sich in Abbildung 96 und Abbildung 97. Diese beinhalten die Effektschätzer inkl. KI der Globalen Kohorte, Chinesischen Kohorte und der Gepoolten Analyse.

Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutete für die Funktionsskala physische Funktion auf eine heterogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p=0,0235$ ). Für die Globale Kohorte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 0,93 [0,68;1,28];  $p=0,663$ ), für die Chinesische Kohorte war der Unterschied hingegen statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,42 [0,23;0,76];  $p=0,004$ ). Für die Gepoolte Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 0,80 [0,60;1,05];  $p=0,109$ ). Da die Effekte in allen drei Auswertungen in dieselbe Richtung zeigten, wurde die Heterogenität als nicht bedeutsam eingestuft. Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse wurden daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für den globalen Gesundheitsstatus und die anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 deutete der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse auf eine homogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p>0,05$ ).

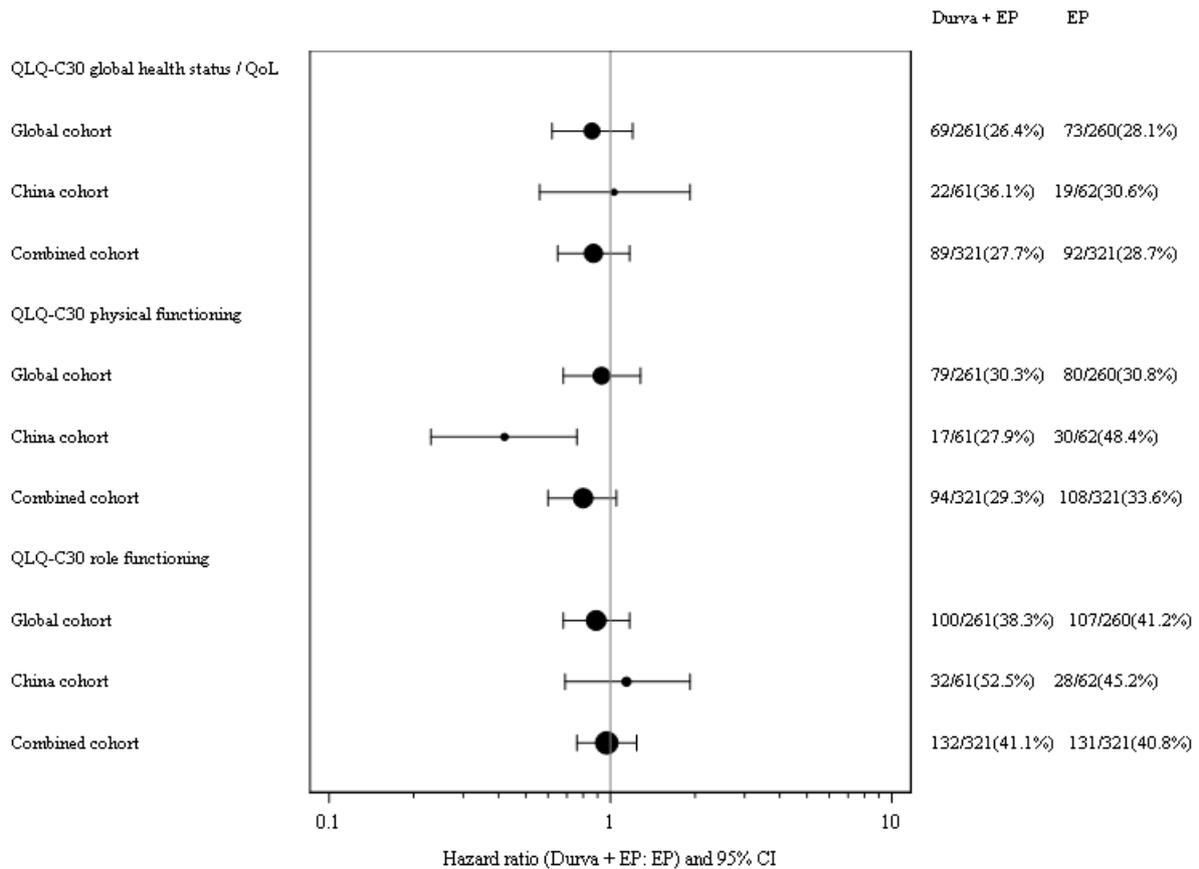


Abbildung 109: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus, der physischen Funktion und der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

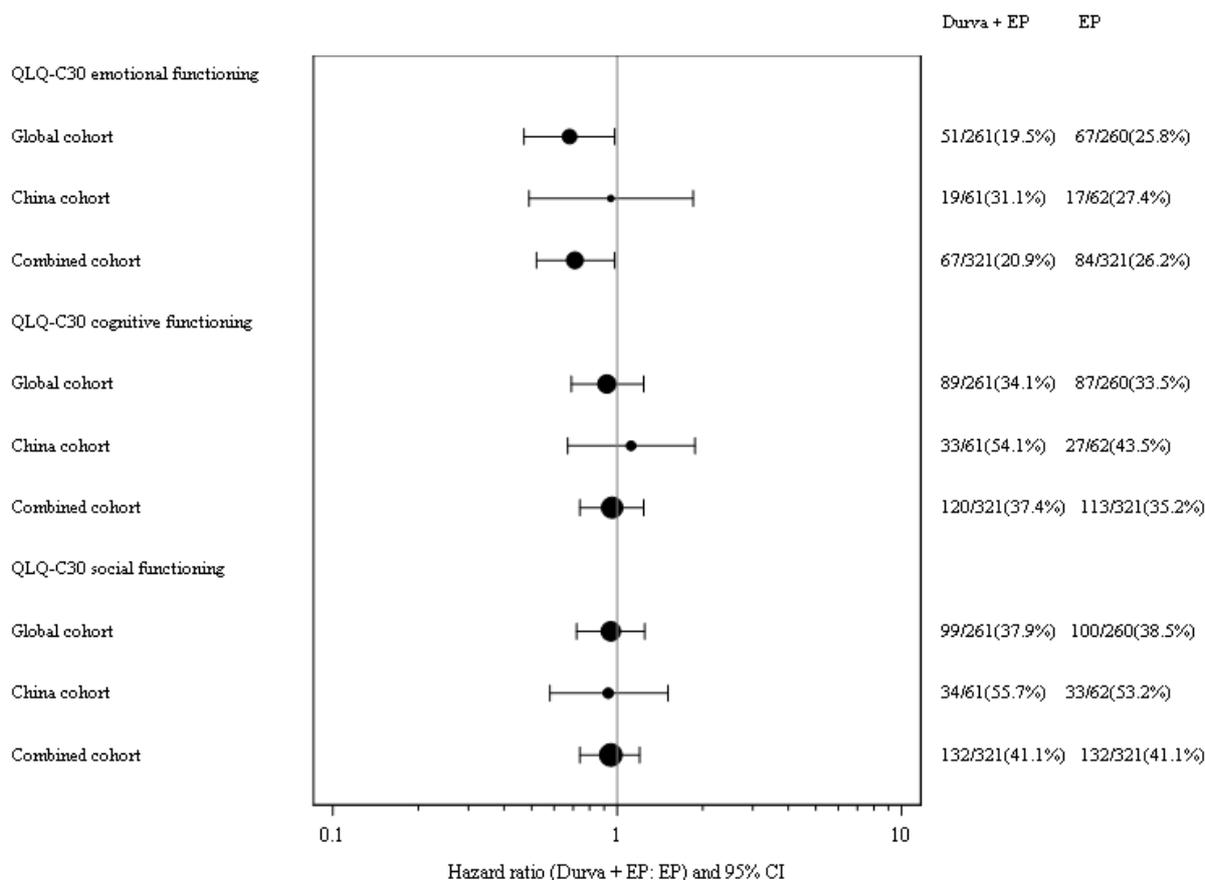


Abbildung 110: Forest-Plot für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion, der kognitiven Funktion und der sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

#### 4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
CASPIAN <sup>a</sup>	<p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem SAS. Dieses umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Patienten wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.</p> <p>Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 21.1, die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß CTCAE Version 4.03.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>(exklusive palliative/adjuvante Radiotherapie) gefolgt von einem Abbruch der Studienbehandlung auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>Folgende Ereignisse wurden dargestellt:</p> <p>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2)</li> </ul> <p>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2)</li> </ul> <p>Häufige unerwünschte Ereignisse; Auswertungen nach SOC und PT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>b,c</sup></li> <li>• Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>b,d</sup></li> <li>• Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) nach SOC und PT<sup>b,d</sup></li> <li>• Häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) nach SOC und PT<sup>b,c</sup></li> <li>• Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)</li> </ul> <p>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; Auswertungen nach Kategorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) nach Kategorie</li> <li>• Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2) nach Kategorie</li> </ul> <p>Für die oben genannten Operationalisierungen wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt.</p> <p>Folgende statistische Analysen wurden für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses:</b> Das HR und das 95%-KI wurden für die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet, die p-Werte basierten auf einem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) verwendet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Kaplan-Meier-Kurven. Die Kaplan-Meier-Kurven nach SOC und PT bzw. Kategorien wurden in Anhang 4-G dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Häufigkeitsauswertungen mittels OR, RR und ARR:</b> Die Effektmaße OR, RR und ARR wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells mit der Behandlung als Faktor berechnet. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) adjustiert.</li> </ul> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen dem Durvalumab+EP-Arm und dem EP-Arm wurde als primäre Analyse jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses herangezogen. Die naiven Raten (OR, RR und ARR) sind gemäß Dossievirolage darzustellen und wurden nur ergänzend aufgeführt.</p>
	<p>a: Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse.</p> <p>b: Für die Globale Kohorte und die Gepoolte Analyse wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind.</p> <p>c: Für die Chinesische Kohorte wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind.</p> <p>d: Für die Chinesische Kohorte wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie (Endpunkt)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CASPIAN <sup>a</sup> (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE- Grad $\geq 3$ ])	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CASPIAN <sup>a</sup> (andere Endpunkt- kategorien unerwünschter Ereignisse)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
a: Gilt für die Globale Kohorte, Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der CASPIAN-Studie wurden unerwünschte Ereignisse erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie (exklusive palliative/adjuvante Radiotherapie) gefolgt von einem Abbruch der Studienbehandlung auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem SAS. Dieses umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Patienten wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. In der Globalen Kohorte wurden im Durvalumab+EP-Arm 265 Patienten in die Analyse der Sicherheit eingeschlossen, im EP-Arm waren es 266 Patienten. Dies entsprach jeweils 98,9% der Patienten im FAS. In der Chinesischen Kohorte waren es im Durvalumab+EP-Arm 61 Patienten und im EP-Arm 62 Patienten, dies entspricht 100% der Patienten des FAS. Für die Gepoolte Analyse waren es im Durvalumab+EP-Arm 325 Patienten und im EP-Arm 327 Patienten, dies entspricht jeweils 99,1% der Patienten des FAS. Somit konnte von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Für eine vergleichende Beurteilung der Verzerrung von Ergebnissen unerwünschter Ereignisse ist, besonders in onkologischen Studien, die Dauer der Behandlung zu berücksichtigen. In der Globalen Kohorte lag die mediane Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse für Patienten im Durvalumab+EP-Arm bei 211 Tagen und im Vergleichsarm bei 184 Tagen. Für die Chinesische Kohorte waren es 178 Tage bzw. 161 Tage, in der Gepoolten Analyse waren es 207 Tage bzw. 176 Tage. Somit wurden die Patienten im Durvalumab+EP-Arm im Median länger bzgl. der unerwünschten Ereignisse beobachtet im Vergleich zu Patienten im EP-Arm. Durch die längere Beobachtungsdauer im Durvalumab+EP-Arm waren die naiven Häufigkeitsauswertungen (OR, RR und ARR) der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Durvalumab+EP verzerrt. Um die stark unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern methodisch zu berücksichtigen, wurden post-hoc Ereigniszeitanalysen dargestellt, die als primäres Effektmaß herangezogen wurden. OR, RR sowie ARR wurden ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse erfolgte eine Analyse mittels adäquater statistischer Verfahren. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Als sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte sind für die Analysen der unerwünschten Ereignisse die zuvor genannten unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zu nennen, während derer unerwünschte Ereignisse einheitlich erfasst wurden. Diese wurden bei der Auswertung anhand der unterschiedlichen Operationalisierungen berücksichtigt.

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden. Jedoch liegen für die Einteilung der unerwünschten Ereignisse in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse der Kategorie schwerwiegend und schwer als niedrig bewertet, für die anderen Kategorien wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### **4.3.1.3.1.7.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 4-38 liefert einen Überblick zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>								
Globale Kohorte	265	260 (98,1)	0,3 [0,2;0,3]	266	258 (97,0)	0,3 [0,2;0,3]	0,97 [0,82;1,15]; 0,7240	1,61 [0,53;5,40]; 0,4013 1,01 [0,98;1,04]; 0,4013 1,12 [-1,58;3,98]; 0,4013
Chinesische Kohorte	61	61 (100,0)	0,1 [0,1;0,1]	62	61 (98,4)	0,1 [0,1;0,1]	1,10 [0,77;1,57]; 0,6128	9,286*10 <sup>10</sup> [9,286*10 <sup>10</sup> ;9,286*10 <sup>10</sup> ]; 0,2404 NB [NB;NB]; NB NB [NB;NB]; NB
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	320 (98,5)	0,3 [0,2;0,3]	327	318 (97,2)	0,2 [0,2;0,3]	0,99 [0,85;1,16]; 0,8898	1,82 [0,62;5,97]; 0,2800 NB [NB;NB]; NB NB [NB;NB]; NB
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>								
Globale Kohorte	265	85 (32,1)	NR [21,6;NE]	266	97 (36,5)	NR [NE;NE]	<b>0,72 [0,53;0,97]; 0,0302</b>	0,82 [0,57;1,18]; 0,2864 0,88 [0,69;1,11]; 0,2864 -4,39 [-12,43;3,68]; 0,2864
Chinesische Kohorte	61	26 (42,6)	NR [3,9;NE]	62	22 (35,5)	NR [NE;NE]	1,11 [0,63;1,99]; 0,7135	1,35 [0,65;2,81]; 0,4169 1,20 [0,77;1,90]; 0,4169 7,14 [-10,08;24,10]; 0,4169
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	110 (33,8)	NR [21,6;NE]	327	119 (36,4)	NR [NE;NE]	0,78 [0,60;1,02]; 0,0665	0,89 [0,65;1,23]; 0,4972 0,93 [0,76;1,15]; 0,5217 -2,64 [-9,94;4,69]; 0,4802

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>								
Globale Kohorte	265	27 (10,2)	NR [NE;NE]	266	25 (9,4)	NR [NE;NE]	0,90 [0,51;1,59]; 0,7181	1,09 [0,62;1,95]; 0,7593 1,08 [0,65;1,83]; 0,7593 0,79 [-4,31;5,91]; 0,7593
Chinesische Kohorte	61	10 (16,4)	NR [NE;NE]	62	7 (11,3)	NR [NE;NE]	1,27 [0,47;3,54]; 0,6385	1,54 [0,55;4,53]; 0,4113 1,45 [0,60;3,77]; 0,4113 5,10 [-7,24;17,67]; 0,4113
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	37 (11,4)	NR [NE;NE]	327	32 (9,8)	NR [NE;NE]	0,98 [0,60;1,60]; 0,9381	1,19 [0,72;1,97]; 0,5043 1,17 [0,75;1,84]; 0,4973 1,43 [-3,28;6,19]; 0,5495
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)</b>								
Globale Kohorte	265	171 (64,5)	0,7 [0,5;1,0]	266	173 (65,0)	0,7 [0,5;0,8]	0,98 [0,80;1,21]; 0,8731	0,98 [0,68;1,40]; 0,9022 0,99 [0,87;1,13]; 0,9022 -0,51 [-8,62;7,61]; 0,9022
Chinesische Kohorte	61	49 (80,3)	0,1 [0,1;0,2]	62	49 (79,0)	0,1 [0,1;0,2]	0,99 [0,66;1,47]; 0,9544	1,08 [0,45;2,64]; 0,8583 1,02 [0,85;1,22]; 0,8583 1,30 [-13,06;15,61]; 0,8583
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	219 (67,4)	0,5 [0,3;0,7]	327	222 (67,9)	0,5 [0,3;0,7]	0,98 [0,81;1,18]; 0,8010	0,98 [0,70;1,36]; 0,8956 1,00 [0,90;1,10]; 0,9422 -0,35 [-7,42;6,71]; 0,9225

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2)</b>								
Globale Kohorte	265	89 (33,6)	NR [NE;NE]	266	85 (32,0)	NR [NE;NE]	1,03 [0,76;1,38]; 0,8673	1,08 [0,75;1,55]; 0,6891 1,05 [0,82;1,34]; 0,6891 1,63 [-6,35;9,60]; 0,6891
Chinesische Kohorte	61	12 (19,7)	NR [NE;NE]	62	12 (19,4)	NR [NE;NE]	1,04 [0,46;2,34]; 0,9201	1,02 [0,41;2,51]; 0,9646 1,02 [0,49;2,11]; 0,9646 0,32 [-13,80;14,47]; 0,9646
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	101 (31,1)	NR [NE;NE]	327	96 (29,4)	NR [NE;NE]	1,04 [0,79;1,38]; 0,7842	1,08 [0,77;1,52]; 0,6355 1,06 [0,84;1,34]; 0,6300 1,60 [-5,35;8,54]; 0,6521

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<p>Analysepopulation: SAS</p> <p>Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020</p> <p>Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: Schätzung des HR basierte für die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) verwendet.</p> <p>c: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) adjustiert. Likelihood-Ratio KI und Tests basieren auf einem Profil-Likelihood-Ansatz; p-Werte waren zweiseitig.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechnet (Modell konvergiert nicht oder Parameter kann nicht geschätzt werden); NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus</p> <p>Quelle: (45-47)</p>								

## Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

### *Unerwünschte Ereignisse*

#### *Globale Kohorte*

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab+EP: 98,1% versus EP: 97,0%). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Durvalumab+EP-Arm und dem EP-Arm (HR [95%-KI]: 0,97 [0,82;1,15]; p=0,7240).

#### *Chinesische Kohorte*

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab+EP: 100% versus EP: 98,4%). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Durvalumab+EP-Arm und dem EP-Arm (HR [95%-KI]: 1,10 [0,77;1,57]; p=0,6128).

#### *Gepoolte Analyse*

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab+EP: 98,5% versus EP: 97,2%). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Durvalumab+EP-Arm und dem EP-Arm (HR [95%-KI]: 0,99 [0,85;1,16]; p=0,8898).

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

#### *Globale Kohorte*

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im EP-Arm etwas häufiger auf als im Durvalumab+EP-Arm (Durvalumab+EP: 32,1% versus EP: 36,5%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,72 [0,53;0,97]; p=0,0302).

#### *Chinesische Kohorte*

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Durvalumab+EP-Arm etwas häufiger auf als im EP-Arm (Durvalumab+EP: 42,6% versus EP: 35,5%). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,11 [0,63;1,99]; p=0,7135).

#### *Gepoolte Analyse*

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im EP-Arm etwas häufiger auf als im Durvalumab+EP-Arm (Durvalumab+EP: 33,8% versus EP: 36,4%). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,78 [0,60;1,02]; p=0,0665).

***Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse****Globale Kohorte*

Ein Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab+EP: 10,2% versus EP: 9,4%). Hinsichtlich der Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,90 [0,51;1,59]; p=0,7181).

*Chinesische Kohorte*

Ein Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat im Durvalumab+EP-Arm bei 16,4% der Patienten und im EP-Arm bei 11,3% der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,27 [0,47;3,54]; p=0,6385).

*Gepoolte Analyse*

Ein Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat im Durvalumab+EP-Arm bei 11,4% der Patienten und im EP-Arm bei 9,8% der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,98 [0,60;1,60]; p=0,9381).

***Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )****Globale Kohorte*

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten im Durvalumab+EP-Arm bei 64,5% der Patienten und im EP-Arm bei 65,0% der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,98 [0,80;1,21]; p=0,8731).

*Chinesische Kohorte*

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab+EP: 80,3% versus EP: 79,0%). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,99 [0,66;1,47]; p=0,9544).

*Gepoolte Analyse*

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab+EP: 67,4% versus EP: 67,9%). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,98 [0,81;1,18]; p=0,8010).

**Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2)***Globale Kohorte*

Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) traten im Durvalumab+EP-Arm bei 33,6% der Patienten und im EP-Arm bei 32,0% der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,03 [0,76;1,38]; p=0,8673).

*Chinesische Kohorte*

Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) traten im Durvalumab+EP-Arm bei 19,7% der Patienten und im EP-Arm bei 19,4% der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,04 [0,46;2,34]; p=0,9201).

*Gepoolte Analyse*

Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) traten im Durvalumab+EP-Arm bei 31,1% der Patienten und im EP-Arm bei 29,4% der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,04 [0,79;1,38]; p=0,7842).

In Abbildung 111 bis Abbildung 124 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse dargestellt.

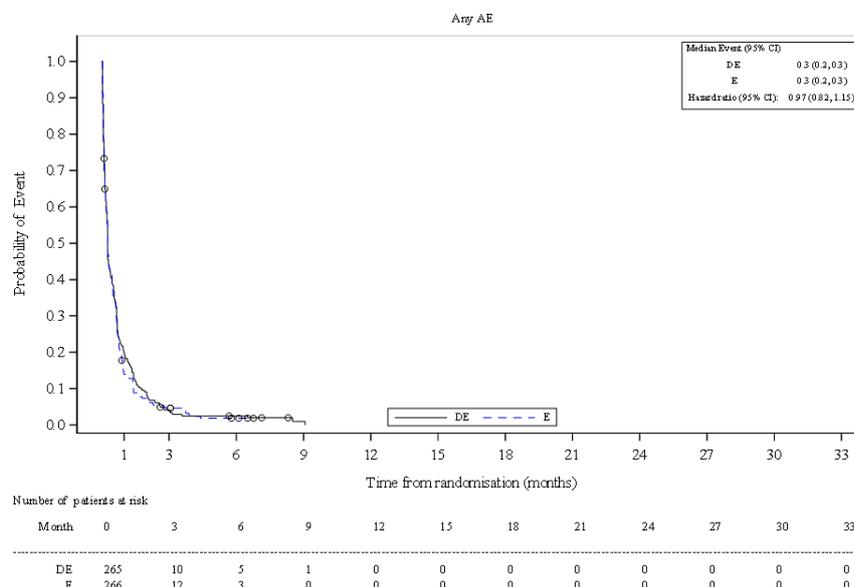


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

AE: Unerwünschtes Ereignis; CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (47)

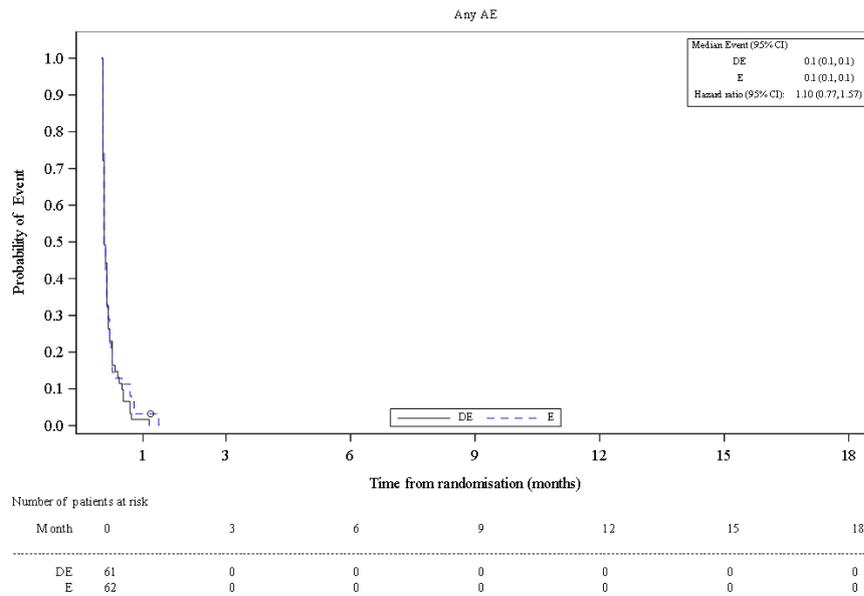


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

AE: Unerwünschtes Ereignis; CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (45)

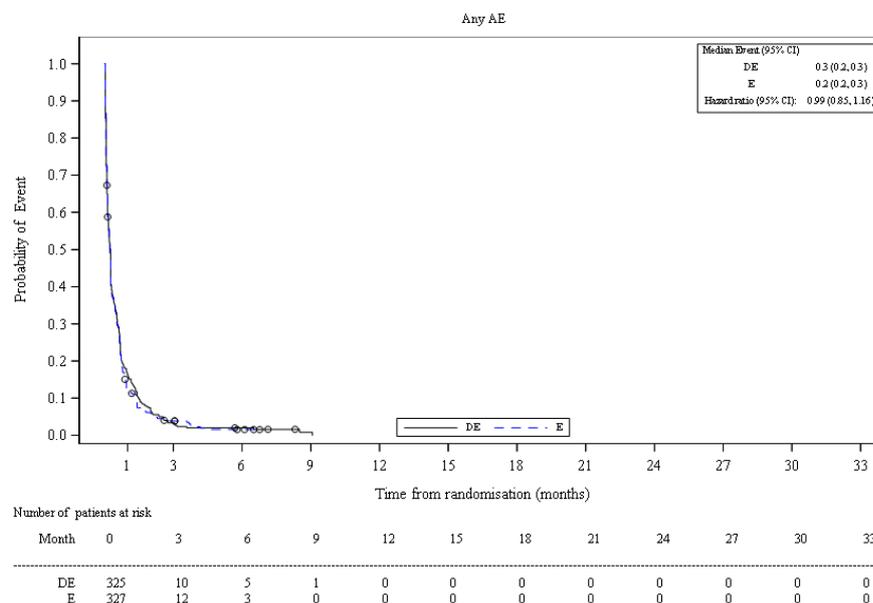


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

AE: Unerwünschtes Ereignis; CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

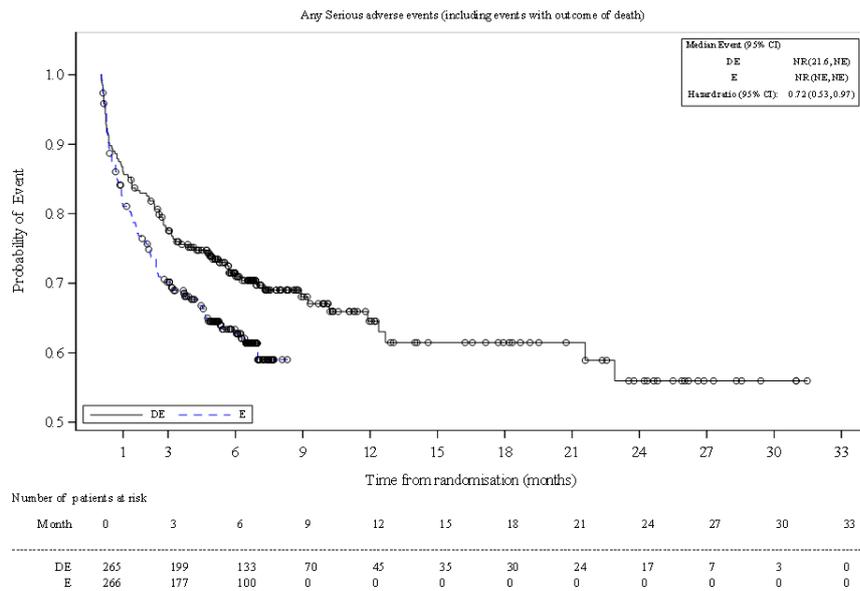


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (47)

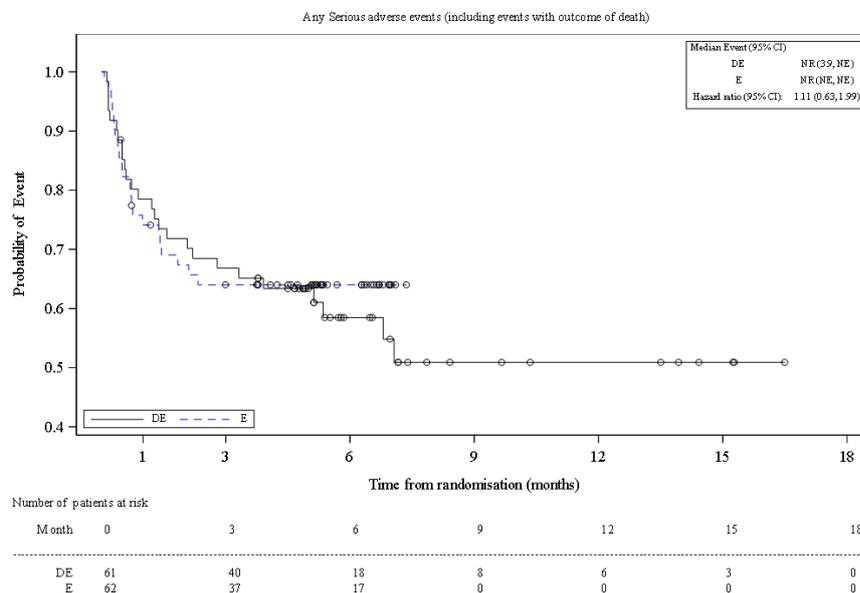


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (45)

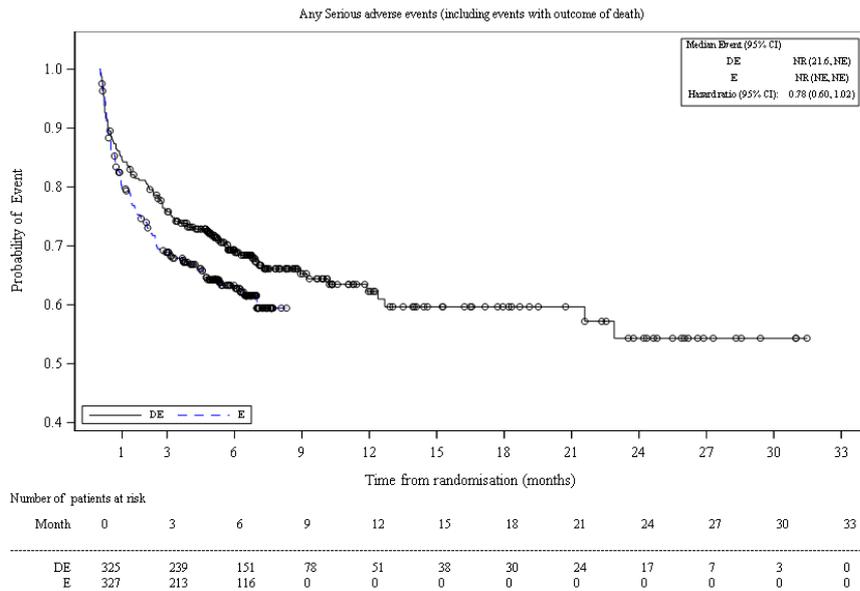


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

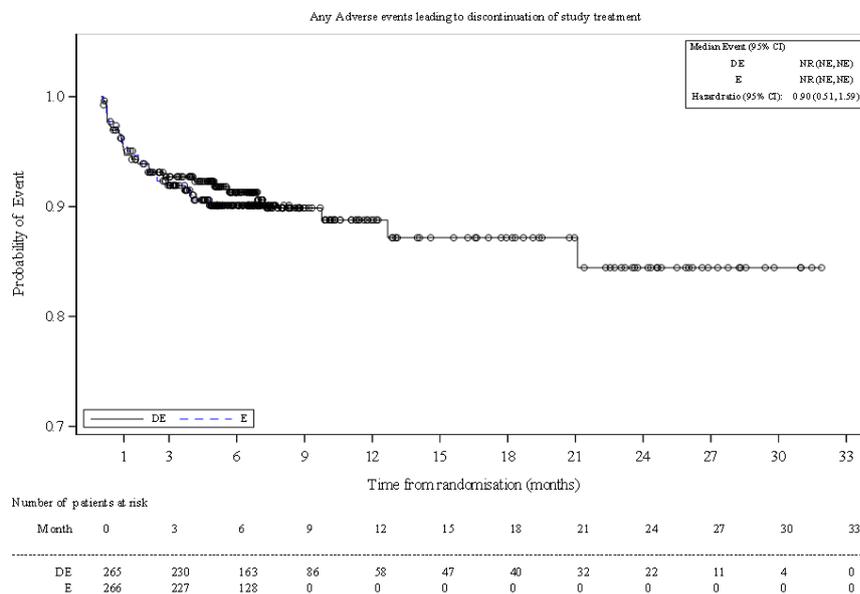


Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (47)

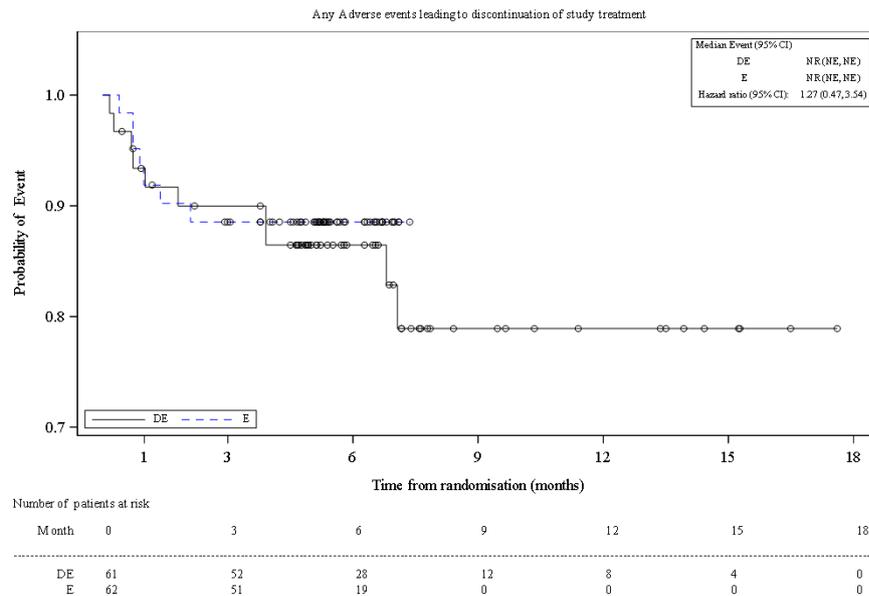


Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (45)

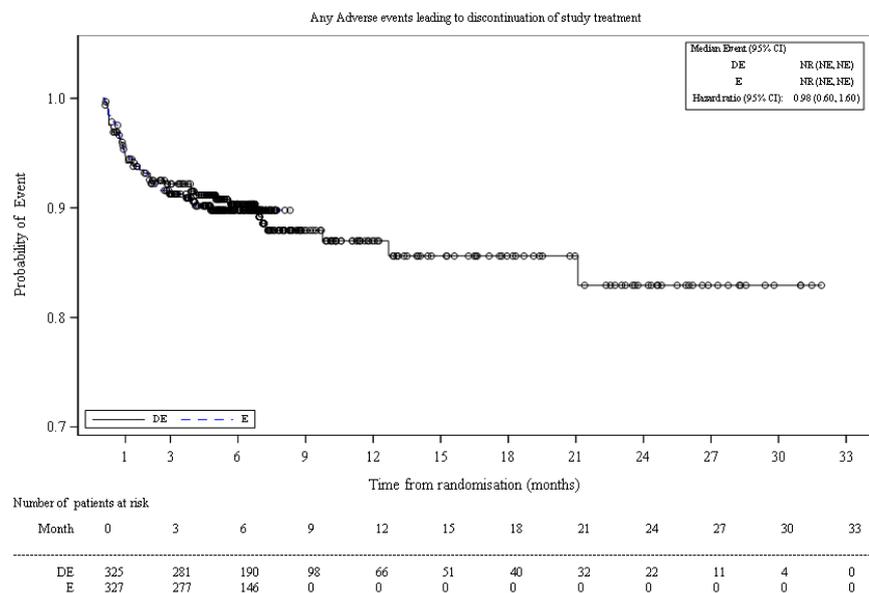


Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

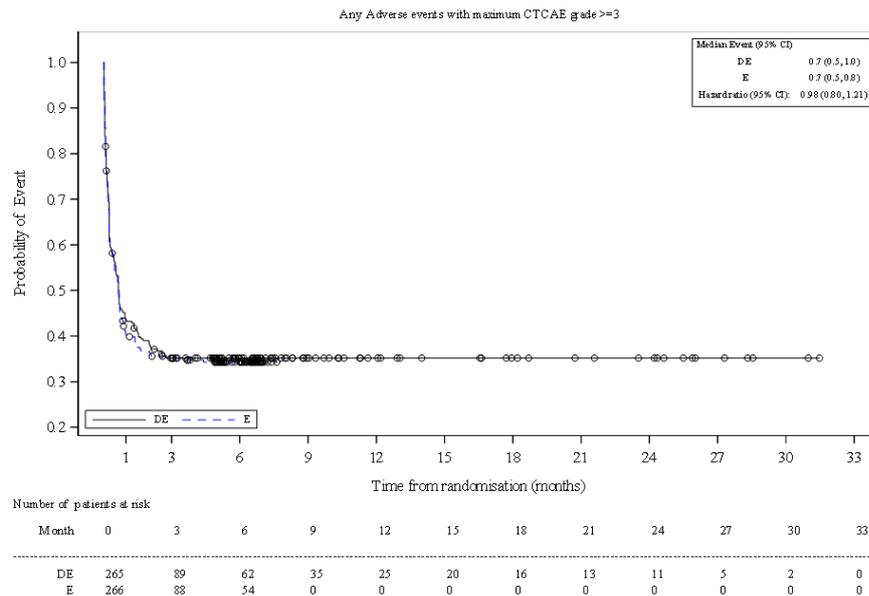


Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (47)

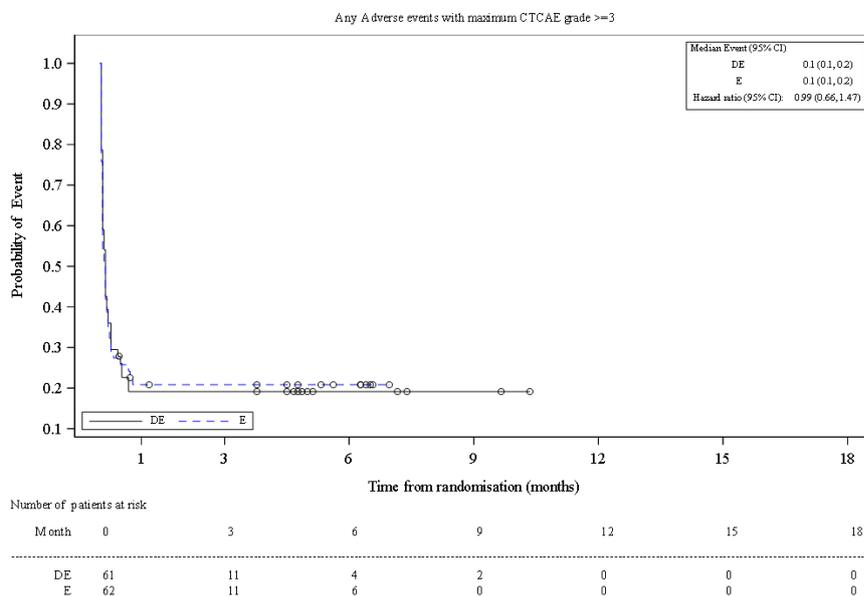


Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (45)

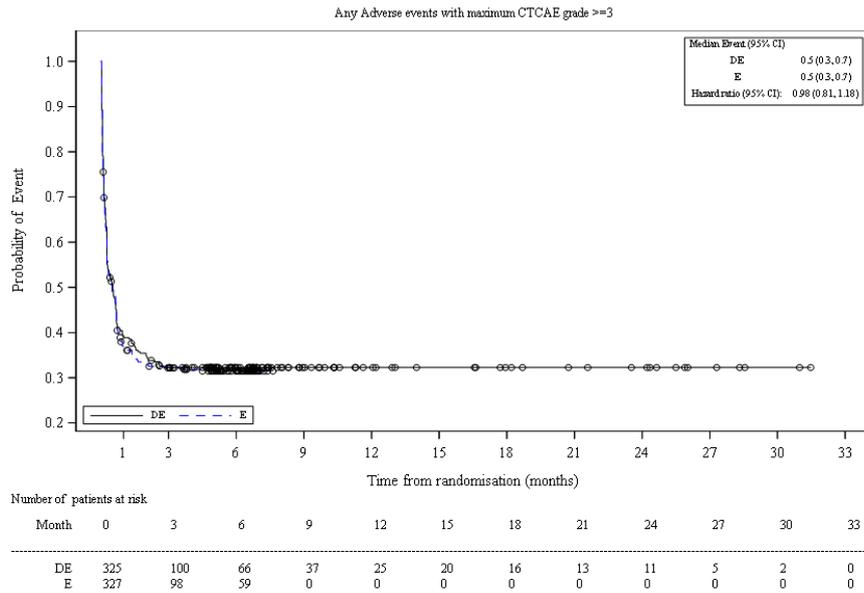


Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

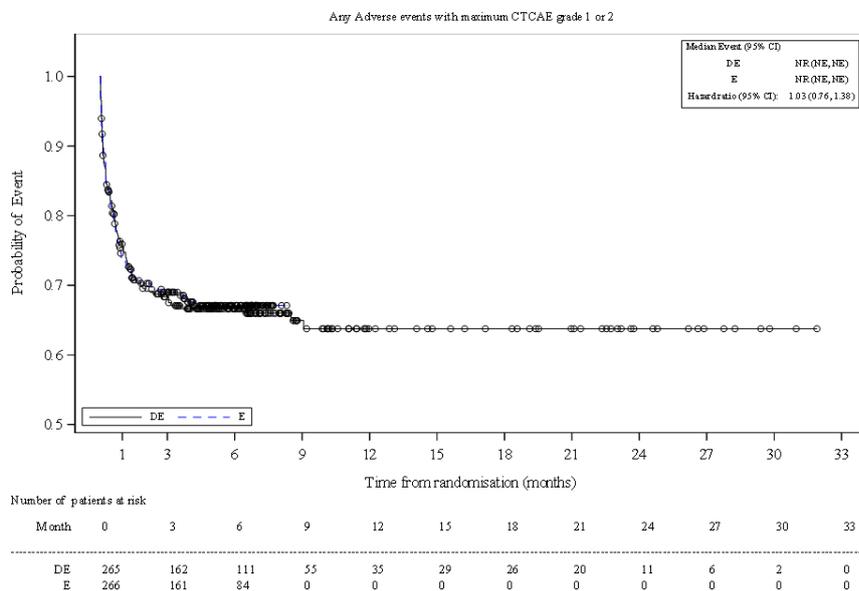


Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (47)

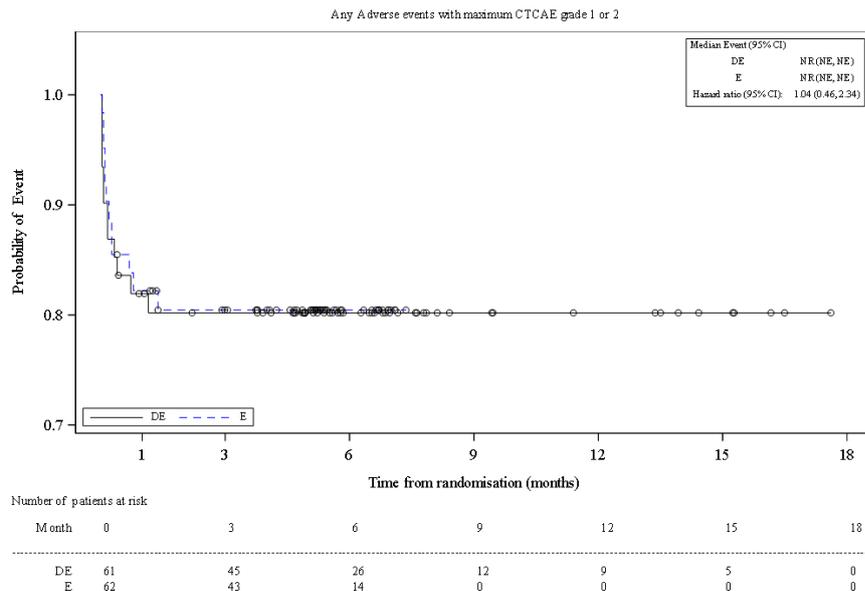


Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (45)

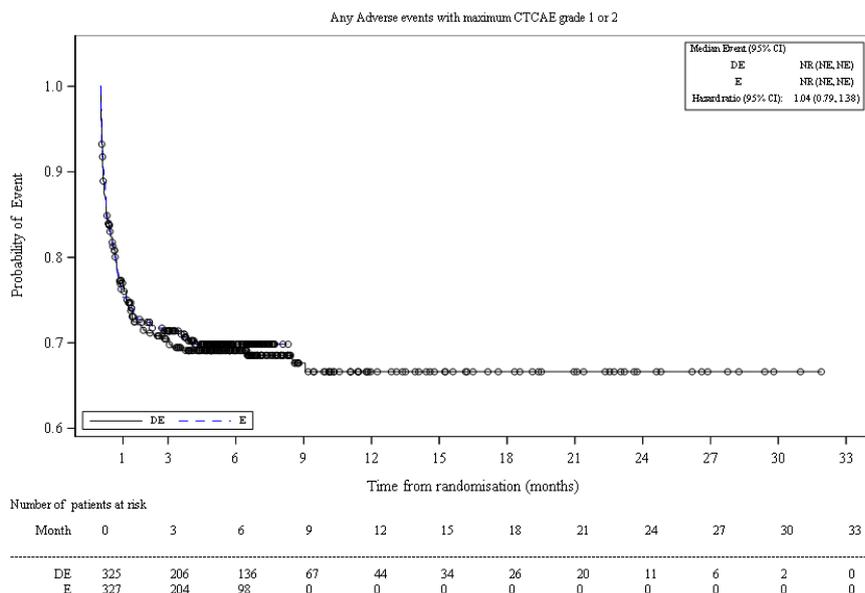


Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

#### **4.3.1.3.1.7.2 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse**

Tabelle 4-39 liefert einen Überblick zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>								
Globale Kohorte	265	95 (35,8)	21,6 [11,2;NE]	266	60 (22,6)	NR [NE;NE]	<b>1,45 [1,05;2,03]; 0,0255</b>	1,92 [1,31;2,82]; 0,0007 1,59 [1,21;2,11]; 0,0007 13,29 [5,61;20,91]; 0,0007
Chinesische Kohorte	61	28 (45,9)	6,2 [4,9;NE]	62	11 (17,7)	NR [NE;NE]	<b>2,58 [1,31;5,42]; 0,0055</b>	3,93 [1,77;9,26]; 0,0007 2,59 [1,47;5,00]; 0,0007 28,16 [12,11;43,42]; 0,0007
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	123 (37,8)	14,5 [10,4;NE]	327	71 (21,7)	NR [NE;NE]	<b>1,62 [1,21;2,19]; 0,0012</b>	2,20 [1,56;3,11]; <0,0001 1,75 [1,37;2,26]; <0,0001 16,08 [9,12;22,96]; <0,0001
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>								
Globale Kohorte	265	9 (3,4)	NR [NE;NE]	266	8 (3,0)	NR [NE;NE]	0,70 [0,24;1,99]; 0,5041	1,13 [0,43;3,06]; 0,7991 1,13 [0,44;2,97]; 0,7991 0,39 [-2,72;3,54]; 0,7991
Chinesische Kohorte	61	3 (4,9)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	7,48 [0,38;147,91]; 0,1864 7,11 [0,38;134,87]; 0,1913 0,05 [-0,01;0,11]; 0,1169
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	12 (3,7)	NR [NE;NE]	327	8 (2,4)	NR [NE;NE]	1,05 [0,41;2,79]; 0,9115	1,53 [0,62;3,95]; 0,3553 1,51 [0,63;3,80]; 0,3575 1,95 [-1,12;5,13]; 0,2179

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥3)</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	6 (2,3)	NR [NE;NE]	1,54 [0,57;4,56]; 0,3996	2,06 [0,79;5,98]; 0,1442 2,01 [0,79;5,69]; 0,1442 2,27 [-0,81;5,58]; 0,1442
Chinesische Kohorte	61	2 (3,3)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	5,25 [0,25;111,68]; 0,2876 5,08 [0,25;103,70]; 0,2908 0,03 [-0,02;0,09]; 0,2310
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	14 (4,3)	NR [NE;NE]	327	6 (1,8)	NR [NE;NE]	1,87 [0,72;5,41]; 0,1998	2,41 [0,95;6,88]; 0,0636 2,34 [0,95;6,54]; 0,0643 NB [NB;NB]; NB
<b>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2)</b>								
Globale Kohorte	265	83 (31,3)	NR [14,2;NE]	266	54 (20,3)	NR [NE;NE]	<b>1,42 [1,00;2,02]; 0,0484</b>	1,79 [1,21;2,67]; 0,0036 1,54 [1,15;2,09]; 0,0036 11,02 [3,61;18,39]; 0,0036
Chinesische Kohorte	61	26 (42,6)	6,8 [5,1;NE]	62	11 (17,7)	NR [NE;NE]	<b>2,31 [1,17;4,90]; 0,0159</b>	3,44 [1,54;8,12]; 0,0024 2,40 [1,35;4,67]; 0,0024 24,88 [8,98;40,16]; 0,0024
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	109 (33,5)	NR [12,4;NE]	327	65 (19,9)	NR [NE;NE]	<b>1,57 [1,15;2,15]; 0,0042</b>	2,04 [1,43;2,92]; <0,0001 1,70 [1,31;2,23]; <0,0001 13,52 [6,77;20,22]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<p>Analysepopulation: SAS</p> <p>Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020</p> <p>Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten, und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: Schätzung des HR basierte für die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) verwendet.</p> <p>c: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. Für die Gepoolte Analyse wurde nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) adjustiert. Likelihood-Ratio KI und Tests basieren auf einem Profil-Likelihood-Ansatz; p-Werte waren zweiseitig. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurden die Effektmaße OR, RR und ARR lokal berechnet, für das OR und RR wurde eine Nullzellenkorrektur verwendet.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechnet (Modell konvergiert nicht oder Parameter kann nicht geschätzt werden); NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus</p> <p>Quelle: (45-47)</p>								

## **Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse**

### ***Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***

#### *Globale Kohorte*

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten im Durvalumab+EP-Arm bei 35,8% der Patienten und im EP-Arm bei 22,6% der Patienten auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 1,45 [1,05;2,03]; p=0,0255).

#### *Chinesische Kohorte*

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten im Durvalumab+EP-Arm bei 45,9% der Patienten und im EP-Arm bei 17,7% der Patienten auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 2,58 [1,31;5,42]; p=0,0055).

#### *Gepoolte Analyse*

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten im Durvalumab+EP-Arm bei 37,8% der Patienten und im EP-Arm bei 21,7% der Patienten auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 1,62 [1,21;2,19]; p=0,0012).

### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***

#### *Globale Kohorte*

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten im Durvalumab+EP-Arm bei 3,4% der Patienten und im EP-Arm bei 3,0% der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,70 [0,24;1,99]; p=0,5041).

#### *Chinesische Kohorte*

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten im Durvalumab+EP-Arm bei 4,9% der Patienten und im EP-Arm bei 0% der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 7,48 [0,38;147,91]; p=0,1864).

#### *Gepoolte Analyse*

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten im Durvalumab+EP-Arm bei 3,7% der Patienten und im EP-Arm bei 2,4% der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,05 [0,41;2,79]; p=0,9115).

***Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )****Globale Kohorte*

Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten im Durvalumab+EP-Arm bei 4,5% der Patienten und im EP-Arm bei 2,3% der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,54 [0,57;4,56]; p=0,3996).

*Chinesische Kohorte*

Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten im Durvalumab+EP-Arm bei 3,3% der Patienten und im EP-Arm bei 0% der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 5,25 [0,25;111,68]; p=0,2876).

*Gepoolte Analyse*

Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten im Durvalumab+EP-Arm bei 4,3% der Patienten und im EP-Arm bei 1,8% der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,87 [0,72;5,41]; p=0,1998).

***Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2)****Globale Kohorte*

Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2) traten im Durvalumab+EP-Arm bei 31,3% der Patienten und im EP-Arm bei 20,3% der Patienten auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 1,42 [1,00;2,02]; p=0,0484).

*Chinesische Kohorte*

Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2) traten im Durvalumab+EP-Arm bei 42,6% der Patienten und im EP-Arm bei 17,7% der Patienten auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 2,31 [1,17;4,90]; p=0,0159).

*Gepoolte Analyse*

Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2) traten im Durvalumab+EP-Arm bei 33,5% der Patienten und im EP-Arm bei 19,9% der Patienten auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 1,57 [1,15;2,15]; p=0,0042).

In Abbildung 126 bis Abbildung 135 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse und schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse wurden für die Chinesische Kohorte nicht dargestellt, da die Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen zu gering waren.

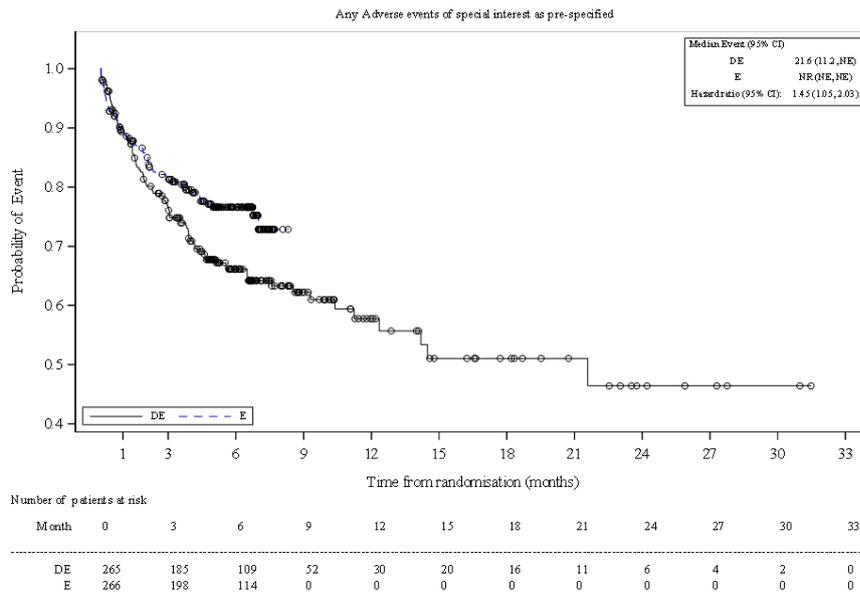


Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (47)

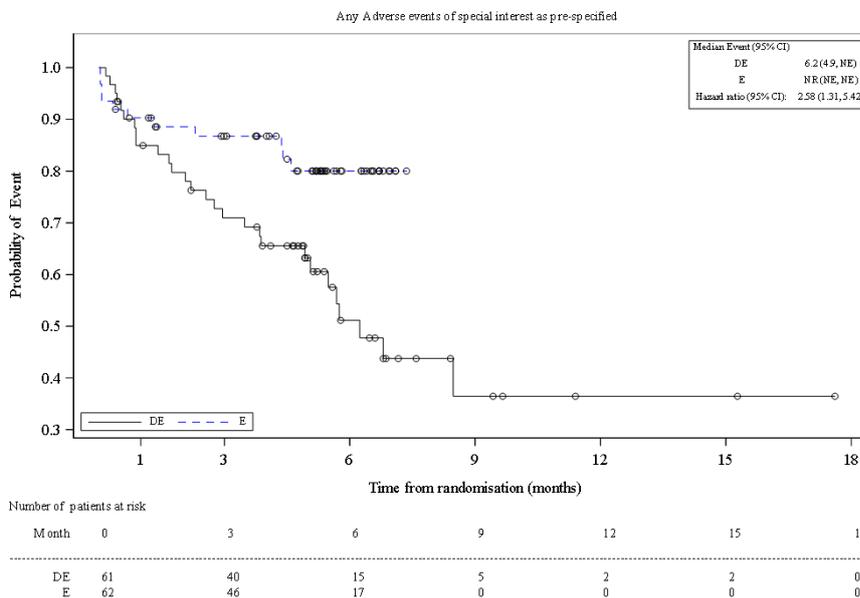


Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (45)

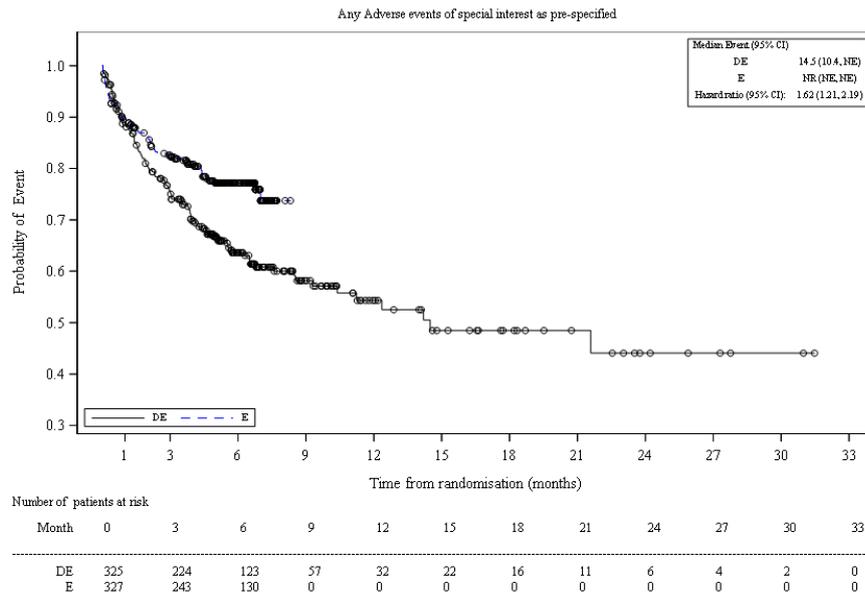


Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

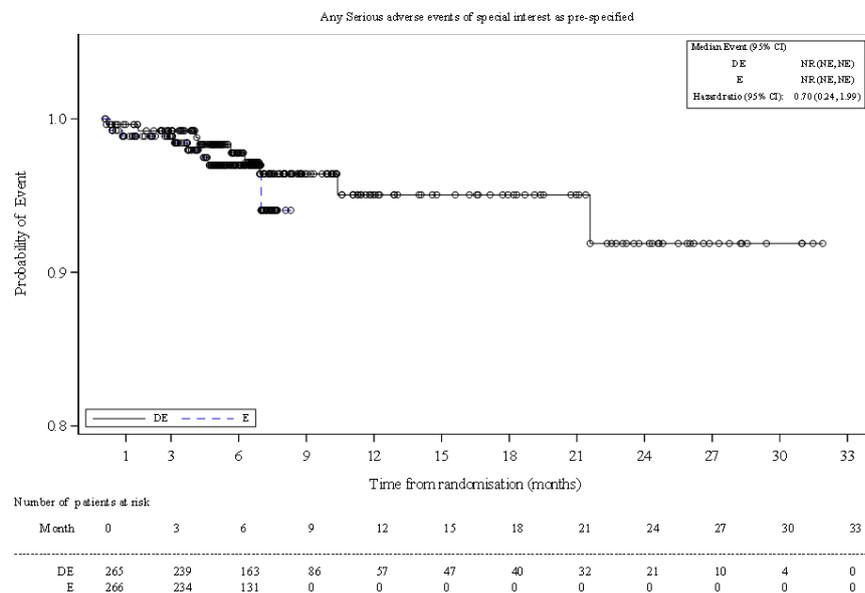


Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (47)

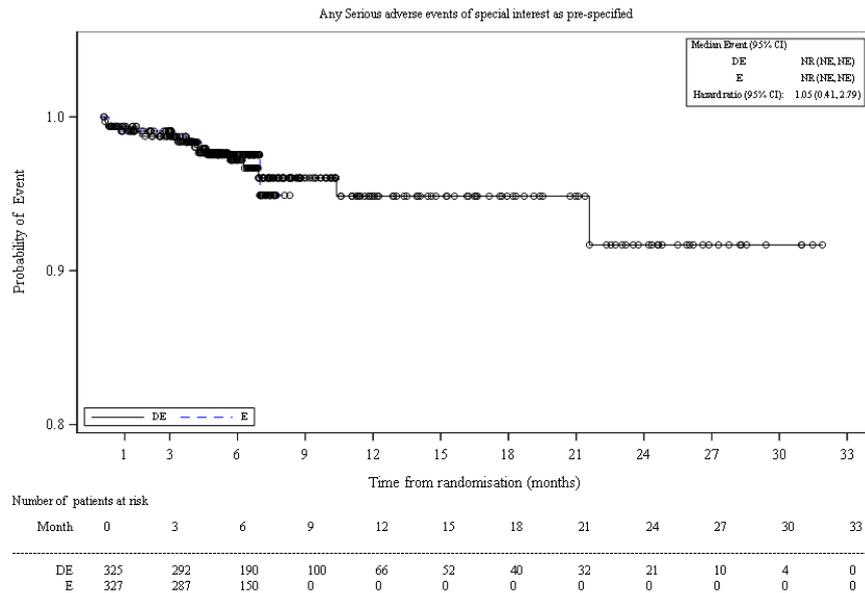


Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

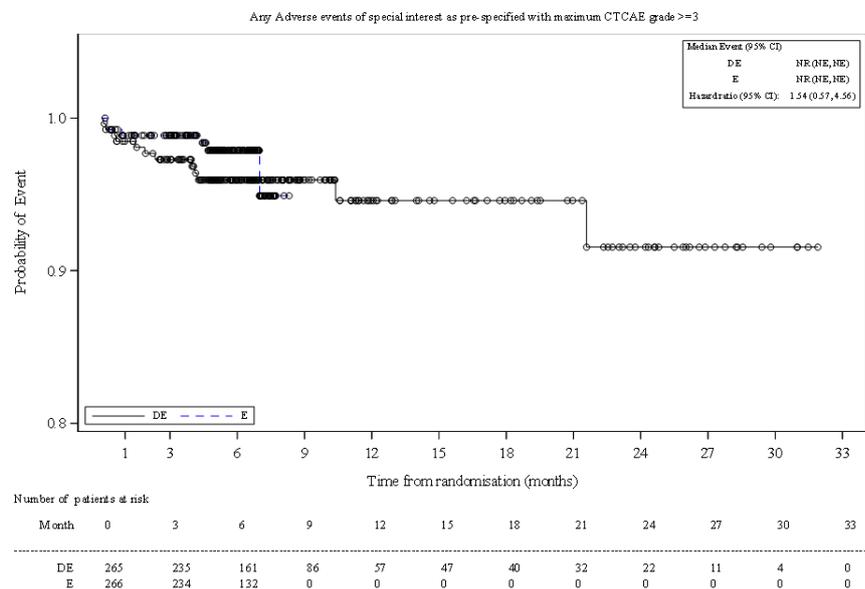


Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (47)

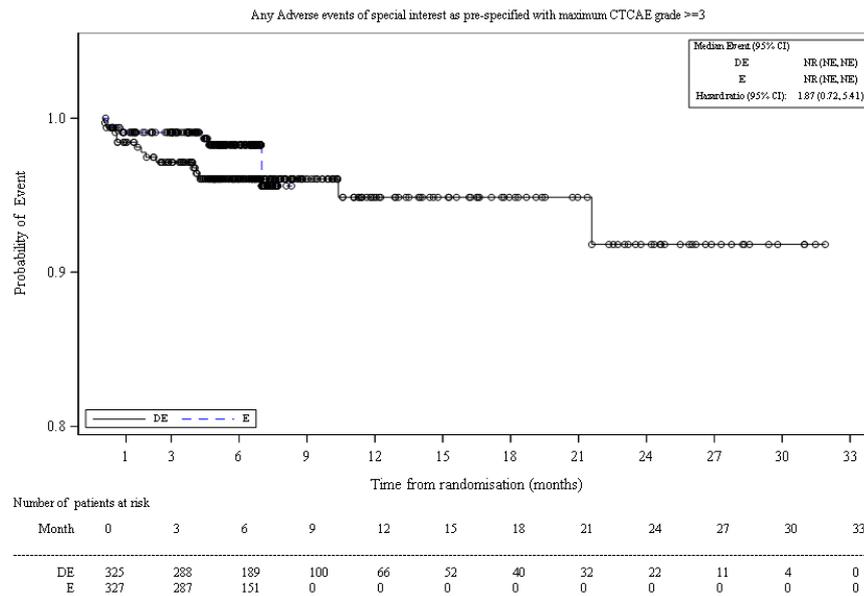


Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

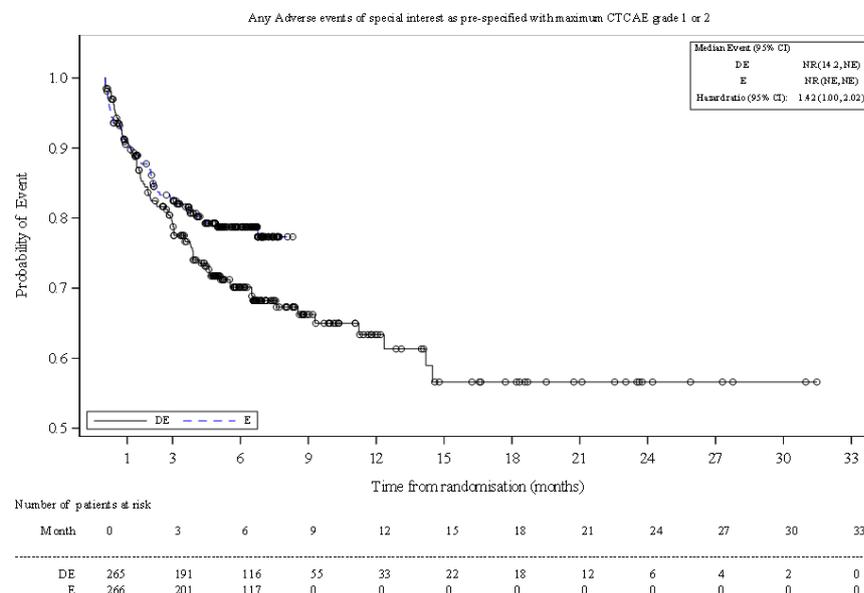


Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (47)

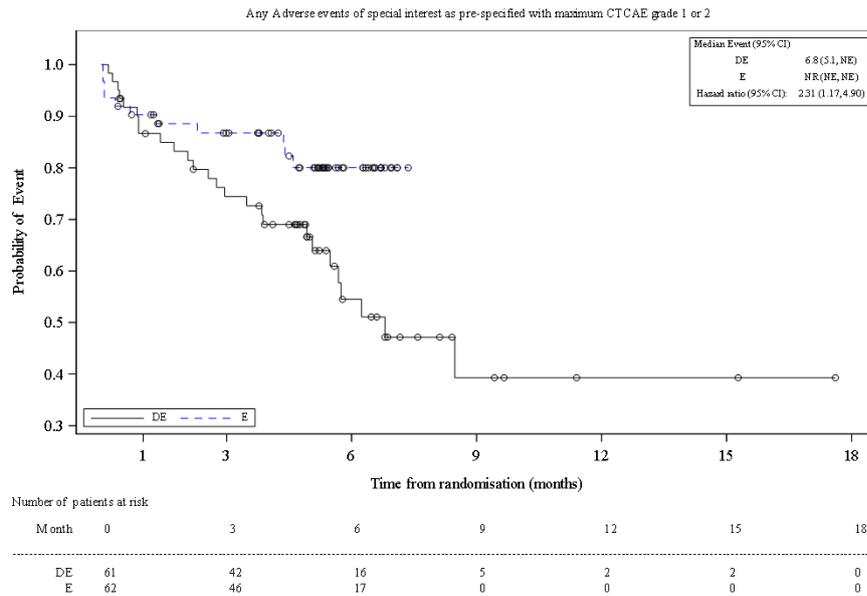


Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Chinesische Kohorte, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (45)

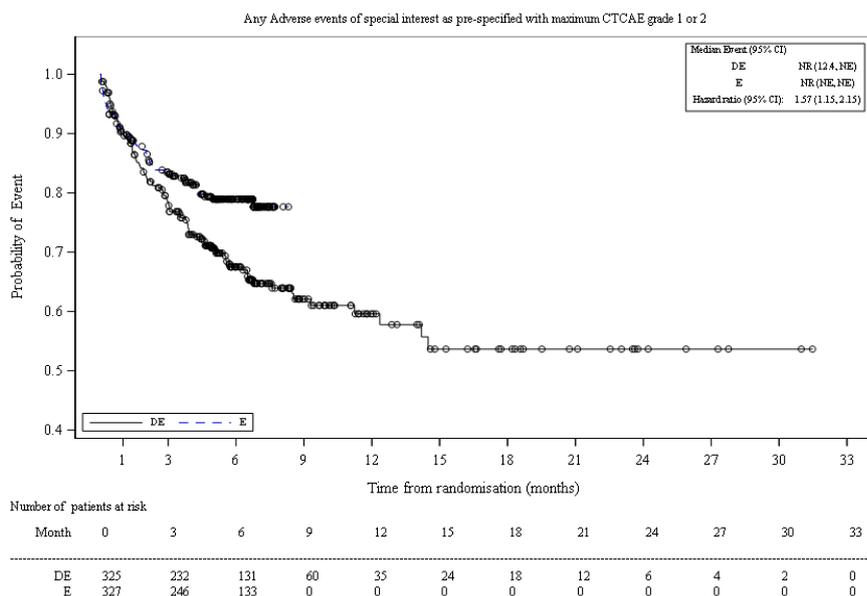


Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

**4.3.1.3.1.7.3 Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

Tabelle 4-40 liefert einen Überblick zu häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT. Für die Globale Kohorte und die Gepoolte Analyse wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind. Für die Chinesische Kohorte wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind. Falls für eine der Kohorten die Häufigkeit des Ereignisses nicht über der zuvor angegebenen Schwelle lag, so wurden die Ergebnisse für die betreffende Kohorte nicht berechnet und nicht dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-40: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
Globale Kohorte	265	133 (50,2)	8,2 [4,4;16,2]	266	111 (41,7)	NR [6,4;NE]	1,11 [0,86;1,44]; 0,4284	1,41 [1,00;1,98]; 0,0504 1,20 [1,00;1,45]; 0,0504 8,46 [-0,01;16,85]; 0,0504
Chinesische Kohorte	61	29 (47,5)	NR [1,2;NE]	62	26 (41,9)	NR [2,3;NE]	1,13 [0,66;1,92]; 0,6611	1,25 [0,62;2,57]; 0,5318 1,13 [0,76;1,70]; 0,5318 5,61 [-11,92;22,91]; 0,5318
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	161 (49,5)	8,2 [4,4;16,2]	327	137 (41,9)	NR [NE;NE]	1,10 [0,87;1,39]; 0,4147	1,36 [1,00;1,86]; 0,0501 1,18 [1,00;1,40]; 0,0499 7,64 [-0,00;15,22]; 0,0501
<b>PT: Asthenie</b>								
Globale Kohorte	265	42 (15,8)	NR [NE;NE]	266	40 (15,0)	NR [NE;NE]	0,92 [0,59;1,44]; 0,7158	1,06 [0,66;1,71]; 0,7958 1,05 [0,71;1,57]; 0,7958 0,81 [-5,36;6,99]; 0,7958
Chinesische Kohorte	61	6 (9,8)	NR [NE;NE]	62	9 (14,5)	NR [NE;NE]	0,65 [0,22;1,80]; 0,4086	0,64 [0,20;1,91]; 0,4263 0,68 [0,24;1,77]; 0,4263 -4,68 [-16,63;7,08]; 0,4263
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	48 (14,8)	NR [NE;NE]	327	49 (15,0)	NR [NE;NE]	0,87 [0,58;1,31]; 0,5059	0,98 [0,64;1,51]; 0,9365 0,99 [0,68;1,43]; 0,9457 -0,40 [-5,88;5,09]; 0,8845

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Ermüdung</b>								
Globale Kohorte	265	48 (18,1)	NR [NE;NE]	266	45 (16,9)	NR [NE;NE]	0,98 [0,65;1,48]; 0,9164	1,09 [0,69;1,70]; 0,7169 1,07 [0,74;1,55]; 0,7169 1,20 [-5,29;7,69]; 0,7169
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	5 (8,1)	NR [NE;NE]	1,42 [0,45;4,78]; 0,5502	1,48 [0,45;5,26]; 0,5231 1,42 [0,48;4,58]; 0,5231 3,41 [-7,35;14,49]; 0,5231
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	55 (16,9)	NR [NE;NE]	327	50 (15,3)	NR [NE;NE]	1,02 [0,69;1,51]; 0,9153	1,13 [0,74;1,72]; 0,5728 1,10 [0,78;1,57]; 0,5822 1,81 [-3,73;7,36]; 0,5191
<b>PT: Fieber</b>								
Globale Kohorte	265	22 (8,3)	NR [NE;NE]	266	18 (6,8)	NR [NE;NE]	1,04 [0,54;2,00]; 0,9058	1,25 [0,65;2,41]; 0,5025 1,23 [0,67;2,26]; 0,5025 1,53 [-3,00;6,12]; 0,5025
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	5 (8,1)	NR [NE;NE]	1,46 [0,46;4,92]; 0,5187	1,48 [0,45;5,26]; 0,5231 1,42 [0,48;4,58]; 0,5231 3,41 [-7,35;14,49]; 0,5231
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	29 (8,9)	NR [NE;NE]	327	23 (7,0)	NR [NE;NE]	1,13 [0,64;1,99]; 0,6734	1,30 [0,73;2,31]; 0,3715 1,27 [0,75;2,17]; 0,3702 1,83 [-2,33;6,06]; 0,3851

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Ödem peripher</b>								
Globale Kohorte	265	16 (6,0)	NR [NE;NE]	266	9 (3,4)	NR [NE;NE]	1,74 [0,79;4,12]; 0,1733	1,83 [0,81;4,41]; 0,1462 1,78 [0,82;4,15]; 0,1462 2,65 [-0,95;6,44]; 0,1462
Gepoolte Analyse	325	17 (5,2)	NR [NE;NE]	327	9 (2,8)	NR [NE;NE]	1,85 [0,85;4,35]; 0,1248	1,95 [0,88;4,66]; 0,1032 1,89 [0,88;4,38]; 0,1043 NB [NB;NB]; NB
<b>PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</b>								
Globale Kohorte	265	14 (5,3)	NR [NE;NE]	266	7 (2,6)	NR [NE;NE]	1,74 [0,71;4,65]; 0,2286	2,06 [0,84;5,52]; 0,1137 2,01 [0,85;5,22]; 0,1137 2,65 [-0,65;6,18]; 0,1137
Gepoolte Analyse	325	15 (4,6)	NR [NE;NE]	327	7 (2,1)	NR [NE;NE]	1,88 [0,78;4,98]; 0,1618	2,22 [0,92;5,88]; 0,0769 2,15 [0,92;5,55]; 0,0776 NB [NB;NB]; NB
<b>PT: Unwohlsein</b>								
Gepoolte Analyse	325	12 (3,7)	NR [NE;NE]	327	8 (2,4)	NR [NE;NE]	1,51 [0,63;3,86]; 0,3594	1,55 [0,63;4,06]; 0,3429 1,50 [0,64;3,75]; 0,3531 1,17 [-1,03;3,59]; 0,2830

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	14 (5,3)	NR [NE;NE]	266	10 (3,8)	NR [NE;NE]	0,99 [0,42;2,39]; 0,9862	1,43 [0,63;3,37]; 0,3971 1,41 [0,64;3,21]; 0,3971 1,52 [-2,06;5,22]; 0,3971
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	17 (5,2)	NR [NE;NE]	327	13 (4,0)	NR [NE;NE]	1,00 [0,47;2,15]; 0,9912	1,33 [0,64;2,84]; 0,4435 1,32 [0,65;2,72]; 0,4438 1,27 [-1,98;4,61]; 0,4370
<b>SOC: Endokrine Erkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	48 (18,1)	NR [NE;NE]	266	7 (2,6)	NR [NE;NE]	<b>6,42 [3,09;15,60]; &lt;0,0001</b>	8,18 [3,87;20,15]; <0,0001 6,88 [3,40;16,43]; <0,0001 15,48 [10,63;20,71]; <0,0001
Chinesische Kohorte	61	16 (26,2)	NR [6,8;NE]	62	2 (3,2)	NR [NE;NE]	<b>8,11 [2,30;51,33]; 0,0004</b>	10,67 [2,84;69,65]; 0,0001 8,13 [2,45;50,05]; 0,0001 23,00 [11,52;35,46]; 0,0001
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	64 (19,7)	NR [NE;NE]	327	9 (2,8)	NR [NE;NE]	<b>6,80 [3,55;14,69]; &lt;0,0001</b>	8,72 [4,48;19,11]; <0,0001 7,16 [3,84;15,22]; <0,0001 16,77 [12,20;21,64]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Hyperthyroidismus</b>								
Globale Kohorte	265	26 (9,8)	NR [NE;NE]	266	1 (0,4)	NR [NE;NE]	<b>25,57 [5,42;456,56]; &lt;0,0001</b>	28,83 [6,06;516,30]; <0,0001 26,10 [5,62;464,00]; <0,0001 9,44 [6,10;13,45]; <0,0001
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	1 (1,6)	NR [NE;NE]	<b>6,81 [1,21;127,28]; 0,0270</b>	7,91 [1,35;150,24]; 0,0192 7,11 [1,32;130,97]; 0,0192 9,86 [1,73;19,73]; 0,0192
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	33 (10,2)	NR [NE;NE]	327	2 (0,6)	NR [NE;NE]	<b>16,17 [4,91;99,81]; &lt;0,0001</b>	18,40 [5,53;114,05]; <0,0001 16,60 [5,11;101,78]; <0,0001 9,53 [6,41;13,20]; <0,0001
<b>PT: Hypothyreose</b>								
Globale Kohorte	265	25 (9,4)	NR [NE;NE]	266	4 (1,5)	NR [NE;NE]	<b>5,09 [1,95;17,40]; 0,0004</b>	6,82 [2,60;23,42]; <0,0001 6,27 [2,48;21,08]; <0,0001 7,93 [4,31;12,04]; <0,0001
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	1 (1,6)	NR [NE;NE]	5,14 [0,90;96,47]; 0,0676	7,91 [1,35;150,24]; 0,0192 7,11 [1,32;130,97]; 0,0192 9,86 [1,73;19,73]; 0,0192
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	32 (9,8)	NR [NE;NE]	327	5 (1,5)	NR [NE;NE]	<b>5,10 [2,15;15,01]; &lt;0,0001</b>	7,04 [2,95;20,81]; <0,0001 6,44 [2,79;18,67]; <0,0001 8,30 [4,96;12,04]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>								
Globale Kohorte	265	103 (38,9)	21,6 [10,5;NE]	266	82 (30,8)	NR [NE;NE]	1,08 [0,80;1,46]; 0,6101	1,43 [1,00;2,05]; 0,0517 1,26 [1,00;1,60]; 0,0517 8,04 [-0,06;16,08]; 0,0517
Chinesische Kohorte	61	29 (47,5)	7,3 [3,8;NE]	62	14 (22,6)	NR [NE;NE]	<b>2,07 [1,10;4,05]; 0,0230</b>	3,11 [1,45;6,92]; 0,0034 2,11 [1,27;3,73]; 0,0034 24,96 [8,34;40,76]; 0,0034
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	131 (40,3)	21,6 [9,2;NE]	327	96 (29,4)	NR [NE;NE]	1,21 [0,92;1,58]; 0,1681	1,62 [1,18;2,25]; 0,0033 1,37 [1,11;1,71]; 0,0032 10,97 [3,66;18,20]; 0,0033
<b>PT: Dyspnoe</b>								
Globale Kohorte	265	32 (12,1)	NR [NE;NE]	266	29 (10,9)	NR [NE;NE]	0,97 [0,58;1,63]; 0,9201	1,12 [0,66;1,92]; 0,6716 1,11 [0,69;1,79]; 0,6716 1,17 [-4,28;6,65]; 0,6716
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	37 (11,4)	NR [NE;NE]	327	33 (10,1)	NR [NE;NE]	1,00 [0,62;1,62]; 0,9924	1,14 [0,70;1,89]; 0,5956 1,13 [0,72;1,76]; 0,5977 1,32 [-3,39;6,07]; 0,5793

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Hämoptoe</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	6 (2,3)	NR [NE;NE]	1,84 [0,70;5,35]; 0,2178	2,06 [0,79;5,98]; 0,1442 2,01 [0,79;5,69]; 0,1442 2,27 [-0,81;5,58]; 0,1442
Chinesische Kohorte	61	8 (13,1)	NR [NE;NE]	62	2 (3,2)	NR [NE;NE]	<b>4,05 [1,01;26,84]; 0,0475</b>	4,53 [1,08;30,88]; 0,0385 4,07 [1,07;26,23]; 0,0385 9,89 [0,55;20,45]; 0,0385
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	20 (6,2)	NR [NE;NE]	327	8 (2,4)	NR [NE;NE]	<b>2,39 [1,08;5,80]; 0,0302</b>	2,64 [1,18;6,47]; 0,0170 2,54 [1,18;6,03]; 0,0162 3,06 [0,09;6,38]; 0,0433
<b>PT: Husten</b>								
Globale Kohorte	265	35 (13,2)	NR [NE;NE]	266	19 (7,1)	NR [NE;NE]	1,58 [0,90;2,84]; 0,1108	1,98 [1,11;3,62]; 0,0199 1,85 [1,10;3,22]; 0,0199 6,06 [0,97;11,30]; 0,0199
Chinesische Kohorte	61	8 (13,1)	NR [NE;NE]	62	5 (8,1)	NR [NE;NE]	1,42 [0,45;4,80]; 0,5469	1,72 [0,54;6,00]; 0,3606 1,63 [0,57;5,13]; 0,3606 5,05 [-5,99;16,49]; 0,3606
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	43 (13,2)	NR [NE;NE]	327	24 (7,3)	NR [NE;NE]	1,55 [0,94;2,61]; 0,0896	1,93 [1,15;3,30]; 0,0127 1,80 [1,13;2,95]; 0,0127 5,90 [1,27;10,63]; 0,0126

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Husten mit Auswurf</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	7 (2,6)	NR [NE;NE]	1,22 [0,46;3,43]; 0,6883	1,45 [0,55;4,05]; 0,4537 1,43 [0,56;3,90]; 0,4537 1,14 [-1,92;4,33]; 0,4537
Gepoolte Analyse	325	15 (4,6)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	1,26 [0,56;2,95]; 0,5813	1,54 [0,69;3,61]; 0,2946 1,52 [0,70;3,44]; 0,2892 1,16 [-1,67;4,18]; 0,4144
<b>PT: Schluckauf</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	9 (3,4)	NR [NE;NE]	1,12 [0,45;2,83]; 0,8013	1,12 [0,44;2,86]; 0,8087 1,12 [0,46;2,77]; 0,8087 0,39 [-2,88;3,70]; 0,8087
Gepoolte Analyse	325	14 (4,3)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	1,42 [0,64;3,30]; 0,3912	1,43 [0,63;3,36]; 0,3955 1,41 [0,64;3,23]; 0,3942 1,23 [-1,76;4,33]; 0,4155
<b>PT: Schmerzen im Oropharynx</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	6 (2,3)	NR [NE;NE]	1,32 [0,46;4,01]; 0,6060	1,70 [0,62;5,06]; 0,3038 1,67 [0,63;4,86]; 0,3038 1,52 [-1,43;4,65]; 0,3038
Gepoolte Analyse	325	10 (3,1)	NR [NE;NE]	327	8 (2,4)	NR [NE;NE]	0,99 [0,36;2,69]; 0,9850	1,26 [0,49;3,35]; 0,6242 1,26 [0,50;3,26]; 0,6189 0,15 [-2,46;3,07]; 0,9191

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>								
Globale Kohorte	265	122 (46,0)	14,1 [5,3;NE]	266	113 (42,5)	NR [4,1;NE]	1,00 [0,77;1,30]; >0,9999	1,16 [0,82;1,63]; 0,4093 1,08 [0,90;1,31]; 0,4093 3,56 [-4,89;11,97]; 0,4093
Chinesische Kohorte	61	32 (52,5)	1,8 [0,6;NE]	62	28 (45,2)	NR [0,8;NE]	1,22 [0,74;2,05]; 0,4341	1,34 [0,66;2,74]; 0,4180 1,16 [0,81;1,69]; 0,4180 7,30 [-10,34;24,63]; 0,4180
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	153 (47,1)	10,0 [3,8;NE]	327	141 (43,1)	NR [4,2;NE]	1,03 [0,82;1,30]; 0,7854	1,17 [0,86;1,60]; 0,3085 1,09 [0,92;1,30]; 0,3021 3,96 [-3,67;11,56]; 0,3094
<b>PT: Alopezie</b>								
Globale Kohorte	265	84 (31,7)	NR [NE;NE]	266	91 (34,2)	NR [NE;NE]	0,86 [0,64;1,16]; 0,3270	0,89 [0,62;1,28]; 0,5380 0,93 [0,73;1,18]; 0,5380 -2,51 [-10,49;5,48]; 0,5380
Chinesische Kohorte	61	29 (47,5)	NR [0,7;NE]	62	26 (41,9)	NR [0,8;NE]	1,17 [0,69;2,00]; 0,5531	1,25 [0,62;2,57]; 0,5318 1,13 [0,76;1,70]; 0,5318 5,61 [-11,92;22,91]; 0,5318
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	112 (34,5)	NR [23,8;NE]	327	117 (35,8)	NR [NE;NE]	0,92 [0,71;1,19]; 0,5155	0,94 [0,68;1,30]; 0,7277 0,97 [0,79;1,20]; 0,7837 -1,44 [-8,71;5,85]; 0,6989

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Ausschlag</b>								
Globale Kohorte	265	16 (6,0)	NR [NE;NE]	266	10 (3,8)	NR [NE;NE]	1,26 [0,56;2,96]; 0,5774	1,64 [0,74;3,82]; 0,2219 1,61 [0,75;3,60]; 0,2219 2,28 [-1,41;6,12]; 0,2219
Chinesische Kohorte	61	12 (19,7)	NR [NE;NE]	62	2 (3,2)	NR [NE;NE]	<b>6,03 [1,64;38,81]; 0,0048</b>	7,35 [1,89;48,66]; 0,0027 6,10 [1,76;38,14]; 0,0027 16,45 [5,94;28,16]; 0,0027
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	28 (8,6)	NR [NE;NE]	327	12 (3,7)	NR [NE;NE]	<b>2,05 [1,05;4,23]; 0,0351</b>	2,51 [1,27;5,22]; 0,0072 2,39 [1,27;4,79]; 0,0061 3,83 [0,24;7,77]; 0,0365
<b>PT: Pruritus</b>								
Globale Kohorte	265	21 (7,9)	NR [NE;NE]	266	10 (3,8)	NR [NE;NE]	1,35 [0,60;3,13]; 0,4661	2,20 [1,04;4,97]; 0,0387 2,11 [1,04;4,59]; 0,0387 4,17 [0,22;8,33]; 0,0387
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	23 (7,1)	NR [NE;NE]	327	11 (3,4)	NR [NE;NE]	1,36 [0,64;3,01]; 0,4323	2,19 [1,07;4,75]; 0,0312 2,10 [1,07;4,41]; 0,0312 3,41 [0,13;7,00]; 0,0418

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Trockene Haut</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	5 (1,9)	NR [NE;NE]	1,82 [0,63;5,92]; 0,2707	2,48 [0,90;7,87]; 0,0787 2,41 [0,91;7,49]; 0,0787 2,65 [-0,31;5,90]; 0,0787
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	12 (3,7)	NR [NE;NE]	327	5 (1,5)	NR [NE;NE]	1,82 [0,63;5,92]; 0,2707	2,48 [2,48;2,48]; 0,0786 2,41 [2,41;2,41]; 0,0786 NB [NB;NB]; NB
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>								
Globale Kohorte	265	29 (10,9)	NR [NE;NE]	266	29 (10,9)	NR [NE;NE]	0,87 [0,51;1,48]; 0,6036	1,00 [0,58;1,74]; 0,9879 1,00 [0,62;1,64]; 0,9879 0,04 [-5,31;5,40]; 0,9879
Chinesische Kohorte	61	15 (24,6)	NR [NE;NE]	62	14 (22,6)	NR [NE;NE]	1,14 [0,55;2,39]; 0,7239	1,12 [0,48;2,59]; 0,7929 1,09 [0,57;2,09]; 0,7929 2,01 [-13,04;17,07]; 0,7929
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	44 (13,5)	NR [NE;NE]	327	43 (13,1)	NR [NE;NE]	0,95 [0,62;1,47]; 0,8320	1,04 [0,66;1,64]; 0,8756 1,03 [0,70;1,53]; 0,8639 0,26 [-4,79;5,32]; 0,9186

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Proteinurie</b>								
Chinesische Kohorte	61	9 (14,8)	NR [NE;NE]	62	10 (16,1)	NR [NE;NE]	0,90 [0,36;2,24]; 0,8247	0,90 [0,33;2,41]; 0,8329 0,91 [0,39;2,12]; 0,8329 -1,37 [-14,37;11,63]; 0,8329
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	10 (3,1)	NR [NE;NE]	327	13 (4,0)	NR [NE;NE]	0,77 [0,33;1,75]; 0,5354	0,75 [0,30;1,81]; 0,5255 0,80 [0,36;1,71]; 0,5584 -0,76 [-2,61;0,79]; 0,2982
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>								
Globale Kohorte	265	182 (68,7)	1,4 [1,3;1,6]	266	188 (70,7)	1,4 [1,3;1,9]	0,97 [0,79;1,19]; 0,7540	0,91 [0,63;1,32]; 0,6166 0,97 [0,87;1,09]; 0,6166 -2,00 [-9,81;5,82]; 0,6166
Chinesische Kohorte	61	52 (85,2)	0,7 [0,6;1,0]	62	56 (90,3)	0,7 [0,6;0,7]	0,88 [0,60;1,28]; 0,4910	0,62 [0,20;1,84]; 0,3883 0,94 [0,82;1,08]; 0,3883 -5,08 [-17,10;6,65]; 0,3883
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	233 (71,7)	1,4 [1,0;1,4]	327	244 (74,6)	1,4 [1,0;1,4]	0,94 [0,79;1,13]; 0,5010	0,86 [0,60;1,22]; 0,3988 0,96 [0,88;1,04]; 0,3106 -3,23 [-9,71;3,27]; 0,3281

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Anämie</b>								
Globale Kohorte	265	102 (38,5)	NR [NE;NE]	266	125 (47,0)	NR [2,8;NE]	<b>0,76 [0,58;0,99]; 0,0400</b>	0,71 [0,50;1,00]; 0,0475 0,82 [0,67;1,00]; 0,0475 -8,50 [-16,83;-0,09]; 0,0475
Chinesische Kohorte	61	43 (70,5)	1,4 [1,0;1,7]	62	43 (69,4)	1,1 [0,7;1,4]	0,90 [0,59;1,38]; 0,6349	1,06 [0,49;2,29]; 0,8907 1,02 [0,80;1,29]; 0,8907 1,14 [-15,06;17,28]; 0,8907
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	144 (44,3)	NR [3,7;NE]	327	168 (51,4)	2,8 [2,3;NE]	<b>0,79 [0,63;0,99]; 0,0385</b>	0,74 [0,54;1,02]; 0,0663 0,89 [0,76;1,04]; 0,1349 -6,78 [-14,23;0,70]; 0,0757
<b>PT: Febrile Neutropenie</b>								
Globale Kohorte	265	17 (6,4)	NR [NE;NE]	266	17 (6,4)	NR [NE;NE]	1,00 [0,51;1,97]; >0,9999	1,00 [0,50;2,02]; 0,9909 1,00 [0,52;1,94]; 0,9909 0,02 [-4,22;4,27]; 0,9909
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	18 (5,5)	NR [NE;NE]	327	18 (5,5)	NR [NE;NE]	1,00 [0,52;1,93]; >0,9999	1,00 [0,51;1,98]; 0,9889 1,00 [0,53;1,90]; 0,9890 0,03 [-3,23;3,29]; 0,9870
<b>PT: Knochenmarksversagen</b>								
Chinesische Kohorte	61	9 (14,8)	NR [NE;NE]	62	9 (14,5)	NR [NE;NE]	1,03 [0,40;2,63]; 0,9554	1,02 [0,37;2,81]; 0,9702 1,02 [0,42;2,44]; 0,9702 0,24 [-12,49;13,01]; 0,9702

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Leukopenie</b>								
Globale Kohorte	265	40 (15,1)	NR [NE;NE]	266	32 (12,0)	NR [NE;NE]	1,28 [0,81;2,05]; 0,2963	1,30 [0,79;2,15]; 0,3020 1,25 [0,82;1,95]; 0,3020 3,06 [-2,77;8,94]; 0,3020
Chinesische Kohorte	61	31 (50,8)	2,7 [1,5;NE]	62	22 (35,5)	NR [2,9;NE]	1,48 [0,86;2,60]; 0,1533	1,88 [0,92;3,91]; 0,0853 1,43 [0,95;2,22]; 0,0853 15,34 [-2,14;32,21]; 0,0853
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	70 (21,5)	NR [NE;NE]	327	54 (16,5)	NR [NE;NE]	1,34 [0,94;1,92]; 0,1025	1,44 [0,95;2,18]; 0,0831 1,33 [0,99;1,80]; 0,0604 3,96 [-1,56;9,55]; 0,1599
<b>PT: Leukozytose</b>								
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	6 (1,8)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	0,48 [0,16;1,33]; 0,1589	0,60 [0,20;1,63]; 0,3156 0,60 [0,21;1,60]; 0,3137 -0,96 [-3,44;1,32]; 0,3968
<b>PT: Lymphopenie</b>								
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	6 (1,8)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	0,59 [0,20;1,59]; 0,2999	0,60 [0,20;1,63]; 0,3147 0,60 [0,21;1,61]; 0,3147 -1,21 [-3,77;1,20]; 0,3141

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Neutropenie</b>								
Globale Kohorte	265	111 (41,9)	NR [NE;NE]	266	124 (46,6)	NR [2,5;NE]	0,90 [0,69;1,16]; 0,3972	0,83 [0,59;1,16]; 0,2725 0,90 [0,74;1,09]; 0,2725 -4,73 [-13,13;3,72]; 0,2725
Chinesische Kohorte	61	22 (36,1)	NR [2,7;NE]	62	18 (29,0)	NR [NE;NE]	1,28 [0,69;2,42]; 0,4340	1,38 [0,65;2,97]; 0,4048 1,24 [0,74;2,11]; 0,4048 7,03 [-9,52;23,39]; 0,4048
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	133 (40,9)	NR [NE;NE]	327	142 (43,4)	NR [3,6;NE]	0,94 [0,74;1,19]; 0,6280	0,90 [0,66;1,23]; 0,5120 0,94 [0,78;1,12]; 0,4609 -2,31 [-9,83;5,23]; 0,5490
<b>PT: Thrombozytopenie</b>								
Globale Kohorte	265	41 (15,5)	NR [NE;NE]	266	53 (19,9)	NR [NE;NE]	0,75 [0,49;1,12]; 0,1605	0,74 [0,47;1,15]; 0,1784 0,78 [0,53;1,12]; 0,1784 -4,45 [-10,96;2,04]; 0,1784
Chinesische Kohorte	61	13 (21,3)	NR [NE;NE]	62	14 (22,6)	NR [NE;NE]	0,91 [0,42;1,95]; 0,8101	0,93 [0,39;2,19]; 0,8650 0,94 [0,48;1,85]; 0,8650 -1,27 [-15,95;13,46]; 0,8650
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	54 (16,6)	NR [NE;NE]	327	67 (20,5)	NR [NE;NE]	0,78 [0,54;1,12]; 0,1766	0,77 [0,52;1,15]; 0,2035 0,81 [0,59;1,12]; 0,2072 -3,94 [-9,90;2,01]; 0,1939

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
Globale Kohorte	265	143 (54,0)	4,1 [1,7;10,2]	266	144 (54,1)	3,2 [1,9;7,0]	0,91 [0,72;1,15]; 0,4347	0,99 [0,71;1,40]; 0,9681 1,00 [0,85;1,17]; 0,9681 -0,17 [-8,64;8,29]; 0,9681
Chinesische Kohorte	61	49 (80,3)	0,7 [0,2;1,0]	62	45 (72,6)	0,2 [0,1;0,8]	1,01 [0,67;1,53]; 0,9450	1,54 [0,67;3,65]; 0,3105 1,11 [0,91;1,36]; 0,3105 7,75 [-7,30;22,66]; 0,3105
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	191 (58,8)	2,0 [1,4;4,1]	327	188 (57,5)	2,2 [1,0;3,8]	0,93 [0,76;1,14]; 0,5044	1,06 [0,77;1,45]; 0,7285 1,04 [0,92;1,18]; 0,5456 1,75 [-5,65;9,13]; 0,6424
<b>PT: Abdominalschmerz</b>								
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	12 (3,7)	NR [NE;NE]	327	4 (1,2)	NR [NE;NE]	2,76 [0,94;9,94]; 0,0648	3,10 [1,07;11,17]; 0,0373 3,02 [1,06;10,71]; 0,0373 NB [NB;NB]; NB
<b>PT: Diarrhö</b>								
Globale Kohorte	265	29 (10,9)	NR [NE;NE]	266	30 (11,3)	NR [NE;NE]	0,79 [0,46;1,34]; 0,3792	0,97 [0,56;1,66]; 0,9023 0,97 [0,60;1,57]; 0,9023 -0,33 [-5,73;5,06]; 0,9023
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	34 (10,5)	NR [NE;NE]	327	35 (10,7)	NR [NE;NE]	0,81 [0,49;1,33]; 0,4067	0,97 [0,59;1,61]; 0,9181 0,98 [0,62;1,53]; 0,9174 -0,23 [-4,96;4,50]; 0,9249

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Dyspepsie</b>								
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	6 (1,8)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	0,58 [0,20;1,56]; 0,2843	0,60 [0,20;1,62]; 0,3138 0,60 [0,21;1,60]; 0,3131 -1,12 [-3,69;1,29]; 0,3543
<b>PT: Erbrechen</b>								
Globale Kohorte	265	39 (14,7)	NR [NE;NE]	266	44 (16,5)	NR [NE;NE]	0,87 [0,56;1,34]; 0,5192	0,87 [0,54;1,39]; 0,5626 0,89 [0,60;1,32]; 0,5626 -1,82 [-8,03;4,37]; 0,5626
Chinesische Kohorte	61	19 (31,1)	NR [9,8;NE]	62	24 (38,7)	NR [1,5;NE]	0,70 [0,37;1,28]; 0,2475	0,72 [0,34;1,50]; 0,3788 0,80 [0,49;1,31]; 0,3788 -7,56 [-24,14;9,29]; 0,3788
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	57 (17,5)	NR [NE;NE]	327	68 (20,8)	NR [NE;NE]	0,79 [0,55;1,13]; 0,1953	0,81 [0,54;1,20]; 0,2869 0,84 [0,62;1,14]; 0,2705 -2,84 [-8,67;2,96]; 0,3360

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Obstipation</b>								
Globale Kohorte	265	45 (17,0)	NR [NE;NE]	266	51 (19,2)	NR [NE;NE]	0,81 [0,54;1,22]; 0,3122	0,86 [0,55;1,34]; 0,5116 0,89 [0,61;1,27]; 0,5116 -2,19 [-8,76;4,37]; 0,5116
Chinesische Kohorte	61	24 (39,3)	NR [2,0;NE]	62	21 (33,9)	NR [NE;NE]	1,15 [0,64;2,08]; 0,6421	1,27 [0,61;2,66]; 0,5285 1,16 [0,73;1,88]; 0,5285 5,47 [-11,52;22,29]; 0,5285
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	68 (20,9)	NR [NE;NE]	327	72 (22,0)	NR [NE;NE]	0,89 [0,64;1,25]; 0,5154	0,94 [0,64;1,37]; 0,7378 0,97 [0,72;1,29]; 0,8258 -1,54 [-7,65;4,58]; 0,6203
<b>PT: Schmerzen Oberbauch</b>								
Globale Kohorte	265	14 (5,3)	NR [NE;NE]	266	7 (2,6)	NR [NE;NE]	1,87 [0,77;4,98]; 0,1708	2,06 [0,84;5,52]; 0,1137 2,01 [0,85;5,22]; 0,1137 2,65 [-0,65;6,18]; 0,1137
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	17,20 [0,96;308,18]; 0,0533 15,24 [0,89;261,18]; 0,0602 0,11 [0,03;0,20]; 0,0075
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	20 (6,2)	NR [NE;NE]	327	7 (2,1)	NR [NE;NE]	<b>2,62 [1,14;6,74]; 0,0223</b>	3,00 [1,31;7,75]; 0,0086 2,89 [1,30;7,29]; 0,0082 4,20 [0,83;7,53]; 0,0137

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Übelkeit</b>								
Globale Kohorte	265	89 (33,6)	NR [NE;NE]	266	89 (33,5)	NR [NE;NE]	0,92 [0,68;1,24]; 0,5801	1,01 [0,70;1,44]; 0,9754 1,00 [0,79;1,28]; 0,9754 0,13 [-7,90;8,15]; 0,9754
Chinesische Kohorte	61	20 (32,8)	NR [NE;NE]	62	27 (43,5)	NR [0,3;NE]	0,69 [0,38;1,23]; 0,2078	0,63 [0,30;1,31]; 0,2188 0,75 [0,47;1,18]; 0,2188 -10,76 [-27,52;6,40]; 0,2188
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	108 (33,2)	NR [NE;NE]	327	116 (35,5)	NR [NE;NE]	0,86 [0,66;1,11]; 0,2463	0,91 [0,65;1,25]; 0,5477 0,93 [0,75;1,15]; 0,5264 -2,14 [-9,41;5,14]; 0,5643
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>								
Globale Kohorte	265	90 (34,0)	NR [18,8;NE]	266	81 (30,5)	NR [NE;NE]	1,00 [0,74;1,36]; 0,9761	1,17 [0,82;1,69]; 0,3865 1,12 [0,87;1,43]; 0,3865 3,51 [-4,44;11,44]; 0,3865
Chinesische Kohorte	61	13 (21,3)	NR [9,8;NE]	62	10 (16,1)	NR [NE;NE]	1,27 [0,55;3,01]; 0,5770	1,41 [0,57;3,59]; 0,4606 1,32 [0,63;2,88]; 0,4606 5,18 [-8,69;19,12]; 0,4606
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	102 (31,4)	NR [NE;NE]	327	91 (27,8)	NR [NE;NE]	1,02 [0,76;1,36]; 0,8982	1,19 [0,85;1,67]; 0,3202 1,12 [0,89;1,42]; 0,3324 3,66 [-3,24;10,54]; 0,2983

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Geschmacksstörung</b>								
Globale Kohorte	265	15 (5,7)	NR [NE;NE]	266	9 (3,4)	NR [NE;NE]	1,45 [0,63;3,52]; 0,3836	1,71 [0,75;4,15]; 0,2044 1,67 [0,76;3,92]; 0,2044 2,28 [-1,27;5,99]; 0,2044
Gepoolte Analyse	325	15 (4,6)	NR [NE;NE]	327	9 (2,8)	NR [NE;NE]	1,45 [0,63;3,52]; 0,3836	1,71 [1,71;1,71]; 0,2043 1,67 [1,67;1,67]; 0,2043 NB [NB;NB]; NB
<b>PT: Kopfschmerz</b>								
Globale Kohorte	265	17 (6,4)	NR [NE;NE]	266	22 (8,3)	NR [NE;NE]	0,64 [0,33;1,21]; 0,1702	0,76 [0,39;1,46]; 0,4119 0,78 [0,42;1,42]; 0,4119 -1,86 [-6,40;2,62]; 0,4119
Gepoolte Analyse	325	21 (6,5)	NR [NE;NE]	327	24 (7,3)	NR [NE;NE]	0,71 [0,38;1,29]; 0,2600	0,87 [0,47;1,60]; 0,6563 0,88 [0,49;1,54]; 0,6491 -0,56 [-4,58;3,38]; 0,7797
<b>PT: Parästhesie</b>								
Globale Kohorte	265	18 (6,8)	NR [NE;NE]	266	13 (4,9)	NR [NE;NE]	1,27 [0,62;2,67]; 0,5127	1,42 [0,68;3,02]; 0,3482 1,39 [0,70;2,84]; 0,3482 1,91 [-2,12;6,03]; 0,3482
Gepoolte Analyse	325	18 (5,5)	NR [NE;NE]	327	13 (4,0)	NR [NE;NE]	1,27 [0,62;2,67]; 0,5126	1,42 [1,42;1,42]; 0,3481 1,39 [1,39;1,39]; 0,3481 NB [NB;NB]; NB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Schwindelgefühl</b>								
Globale Kohorte	265	23 (8,7)	NR [NE;NE]	266	12 (4,5)	NR [NE;NE]	1,80 [0,91;3,77]; 0,0933	2,01 [1,00;4,26]; 0,0511 1,92 [1,00;3,92]; 0,0511 4,17 [-0,02;8,55]; 0,0511
Gepoolte Analyse	325	28 (8,6)	NR [NE;NE]	327	17 (5,2)	NR [NE;NE]	1,52 [0,83;2,85]; 0,1765	1,72 [0,93;3,27]; 0,0832 1,66 [0,93;3,03]; 0,0844 3,51 [-0,33;7,48]; 0,0730
<b>PT: Periphere Neuropathie</b>								
Globale Kohorte	265	3 (1,1)	NR [NE;NE]	266	11 (4,1)	NR [NE;NE]	<b>0,25 [0,06;0,80]; 0,0182</b>	0,27 [0,06;0,86]; 0,0260 0,27 [0,06;0,87]; 0,0260 -3,00 [-6,04;-0,37]; 0,0260
Gepoolte Analyse	325	3 (0,9)	NR [NE;NE]	327	11 (3,4)	NR [NE;NE]	<b>0,25 [0,06;0,80]; 0,0181</b>	0,27 [0,27;0,27]; 0,0260 0,27 [0,27;0,27]; 0,0260 NB [NB;NB]; NB
<b>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [27,8;NE]	266	9 (3,4)	NR [NE;NE]	1,00 [0,39;2,54]; 0,9922	1,35 [0,56;3,37]; 0,4978 1,34 [0,58;3,23]; 0,4978 1,14 [-2,24;4,63]; 0,4978
Gepoolte Analyse	325	13 (4,0)	NR [27,8;NE]	327	12 (3,7)	NR [NE;NE]	0,83 [0,35;1,92]; 0,6628	1,09 [0,49;2,47]; 0,8269 1,09 [0,50;2,39]; 0,8243 0,21 [-2,89;3,33]; 0,8938

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	39 (14,7)	NR [NE;NE]	266	29 (10,9)	NR [NE;NE]	1,14 [0,70;1,88]; 0,6044	1,41 [0,85;2,37]; 0,1877 1,35 [0,86;2,14]; 0,1877 3,81 [-1,87;9,56]; 0,1877
Chinesische Kohorte	61	12 (19,7)	NR [NE;NE]	62	6 (9,7)	NR [NE;NE]	2,06 [0,80;5,93]; 0,1354	2,29 [0,82;6,99]; 0,1140 2,03 [0,85;5,52]; 0,1140 9,99 [-2,46;22,79]; 0,1140
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	51 (15,7)	NR [NE;NE]	327	35 (10,7)	NR [NE;NE]	1,29 [0,84;2,02]; 0,2475	1,55 [0,98;2,48]; 0,0589 1,47 [0,99;2,21]; 0,0580 4,91 [-0,28;10,17]; 0,0635
<b>PT: Hypertonie</b>								
Globale Kohorte	265	16 (6,0)	NR [NE;NE]	266	7 (2,6)	NR [NE;NE]	2,10 [0,89;5,50]; 0,0930	2,38 [1,00;6,27]; 0,0509 2,29 [1,00;5,89]; 0,0509 3,41 [-0,01;7,09]; 0,0509
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	3 (4,8)	NR [NE;NE]	2,38 [0,66;11,05]; 0,1886	2,55 [0,67;12,29]; 0,1728 2,37 [0,69;10,62]; 0,1728 6,64 [-3,06;17,13]; 0,1728
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	23 (7,1)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	<b>2,18 [1,06;4,82]; 0,0334</b>	2,43 [1,17;5,43]; 0,0173 2,32 [1,16;5,02]; 0,0173 3,80 [0,57;7,31]; 0,0215

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	23 (8,7)	NR [29,2;NE]	266	17 (6,4)	NR [NE;NE]	1,17 [0,61;2,25]; 0,6382	1,39 [0,73;2,71]; 0,3170 1,36 [0,75;2,52]; 0,3170 2,29 [-2,23;6,89]; 0,3170
Chinesische Kohorte	61	10 (16,4)	NR [NE;NE]	62	7 (11,3)	NR [NE;NE]	1,37 [0,53;3,78]; 0,5198	1,54 [0,55;4,53]; 0,4113 1,45 [0,60;3,77]; 0,4113 5,10 [-7,24;17,67]; 0,4113
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	33 (10,2)	NR [29,2;NE]	327	24 (7,3)	NR [NE;NE]	1,23 [0,72;2,12]; 0,4534	1,43 [0,83;2,51]; 0,1989 1,39 [0,84;2,31]; 0,1973 2,64 [-1,60;6,97]; 0,2211
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	93 (35,1)	17,1 [10,1;NE]	266	82 (30,8)	NR [7,6;NE]	0,87 [0,64;1,19]; 0,3861	1,21 [0,84;1,75]; 0,2955 1,14 [0,89;1,46]; 0,2955 4,27 [-3,73;12,23]; 0,2955
Chinesische Kohorte	61	19 (31,1)	NR [7,4;NE]	62	21 (33,9)	NR [4,6;NE]	0,76 [0,39;1,43]; 0,3893	0,88 [0,41;1,88]; 0,7471 0,92 [0,54;1,54]; 0,7471 -2,72 [-19,16;13,82]; 0,7471
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	112 (34,5)	17,1 [10,1;NE]	327	103 (31,5)	NR [7,6;NE]	0,85 [0,64;1,12]; 0,2478	1,14 [0,82;1,59]; 0,4211 1,09 [0,88;1,36]; 0,4197 2,95 [-4,26;10,16]; 0,4225

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Harnwegsinfektion</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	11 (4,1)	NR [NE;NE]	0,69 [0,27;1,71]; 0,4214	1,10 [0,47;2,58]; 0,8240 1,10 [0,49;2,48]; 0,8240 0,39 [-3,16;3,98]; 0,8240
Gepoolte Analyse	325	16 (4,9)	NR [NE;NE]	327	14 (4,3)	NR [NE;NE]	0,75 [0,34;1,65]; 0,4788	1,16 [0,55;2,45]; 0,6944 1,15 [0,57;2,35]; 0,6933 0,60 [-2,66;3,91]; 0,7145
<b>PT: Infektion der oberen Atemwege</b>								
Gepoolte Analyse	325	9 (2,8)	NR [NE;NE]	327	11 (3,4)	NR [NE;NE]	0,57 [0,21;1,44]; 0,2362	0,82 [0,33;2,01]; 0,6606 0,82 [0,34;1,96]; 0,6596 -0,54 [-3,30;2,16]; 0,6883
<b>PT: Nasopharyngitis</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	7 (2,6)	NR [NE;NE]	0,84 [0,27;2,53]; 0,7516	1,45 [0,55;4,05]; 0,4537 1,43 [0,56;3,90]; 0,4537 1,14 [-1,92;4,33]; 0,4537
Gepoolte Analyse	325	12 (3,7)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	0,79 [0,30;2,00]; 0,6161	1,22 [0,52;2,92]; 0,6528 1,21 [0,53;2,82]; 0,6547 0,73 [-2,12;3,62]; 0,6044

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Pneumonie</b>								
Globale Kohorte	265	11 (4,2)	NR [NE;NE]	266	18 (6,8)	NR [NE;NE]	0,58 [0,27;1,21]; 0,1480	0,60 [0,27;1,27]; 0,1826 0,61 [0,29;1,26]; 0,1826 -2,62 [-6,64;1,26]; 0,1826
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	15 (4,6)	NR [NE;NE]	327	22 (6,7)	NR [NE;NE]	0,64 [0,32;1,22]; 0,1762	0,67 [0,34;1,31]; 0,2427 0,69 [0,36;1,29]; 0,2438 -2,19 [-5,83;1,38]; 0,2262
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	13 (4,9)	NR [NE;NE]	266	7 (2,6)	NR [NE;NE]	1,49 [0,59;4,03]; 0,4013	1,91 [0,77;5,15]; 0,1656 1,86 [0,78;4,89]; 0,1656 2,27 [-0,97;5,73]; 0,1656
Chinesische Kohorte	61	9 (14,8)	NR [NE;NE]	62	6 (9,7)	NR [NE;NE]	1,47 [0,53;4,41]; 0,4578	1,62 [0,54;5,11]; 0,3883 1,52 [0,59;4,31]; 0,3883 5,08 [-6,65;17,10]; 0,3883
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	22 (6,8)	NR [NE;NE]	327	13 (4,0)	NR [NE;NE]	1,48 [0,75;3,05]; 0,2623	1,78 [0,89;3,72]; 0,1058 1,70 [0,89;3,39]; 0,1083 2,49 [-0,64;5,84]; 0,1170

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	44 (16,6)	NR [NE;NE]	266	35 (13,2)	NR [NE;NE]	1,00 [0,63;1,59]; >0,9999	1,31 [0,81;2,14]; 0,2641 1,26 [0,84;1,91]; 0,2641 3,45 [-2,62;9,54]; 0,2641
Chinesische Kohorte	61	10 (16,4)	NR [8,1;NE]	62	9 (14,5)	NR [NE;NE]	0,83 [0,31;2,16]; 0,6951	1,15 [0,43;3,13]; 0,7733 1,13 [0,49;2,66]; 0,7733 1,88 [-11,08;14,93]; 0,7733
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	53 (16,3)	NR [NE;NE]	327	44 (13,5)	NR [NE;NE]	0,94 [0,62;1,43]; 0,7704	1,25 [0,81;1,94]; 0,3057 1,21 [0,84;1,76]; 0,3060 2,86 [-2,61;8,35]; 0,3044
<b>PT: Angst</b>								
Globale Kohorte	265	5 (1,9)	NR [NE;NE]	266	10 (3,8)	NR [NE;NE]	0,33 [0,09;1,03]; 0,0561	0,49 [0,15;1,41]; 0,1887 0,50 [0,16;1,39]; 0,1887 -1,87 [-4,93;0,96]; 0,1887
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	6 (1,8)	NR [NE;NE]	327	11 (3,4)	NR [NE;NE]	0,39 [0,12;1,09]; 0,0730	0,54 [0,18;1,44]; 0,2197 0,55 [0,19;1,42]; 0,2190 -1,39 [-4,06;1,07]; 0,2632

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Schlaflosigkeit</b>								
Globale Kohorte	265	23 (8,7)	NR [NE;NE]	266	13 (4,9)	NR [NE;NE]	1,61 [0,81;3,29]; 0,1738	1,85 [0,93;3,83]; 0,0804 1,78 [0,93;3,54]; 0,0804 3,79 [-0,47;8,22]; 0,0804
Chinesische Kohorte	61	6 (9,8)	NR [NE;NE]	62	8 (12,9)	NR [NE;NE]	0,65 [0,21;1,87]; 0,4188	0,74 [0,23;2,26]; 0,5917 0,76 [0,26;2,07]; 0,5917 -3,07 [-14,71;8,44]; 0,5917
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	28 (8,6)	NR [NE;NE]	327	21 (6,4)	NR [NE;NE]	1,19 [0,67;2,13]; 0,5608	1,38 [0,77;2,51]; 0,2842 1,33 [0,78;2,32]; 0,2982 2,64 [-1,35;6,68]; 0,1912
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	68 (25,7)	NR [NE;NE]	266	53 (19,9)	NR [NE;NE]	1,12 [0,78;1,63]; 0,5361	1,39 [0,92;2,09]; 0,1148 1,29 [0,94;1,78]; 0,1148 5,74 [-1,40;12,86]; 0,1148
Chinesische Kohorte	61	14 (23,0)	NR [9,8;NE]	62	10 (16,1)	NR [NE;NE]	1,25 [0,55;2,94]; 0,5916	1,55 [0,63;3,91]; 0,3390 1,42 [0,69;3,07]; 0,3390 6,82 [-7,25;20,94]; 0,3390
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	82 (25,2)	NR [NE;NE]	327	63 (19,3)	NR [NE;NE]	1,14 [0,82;1,60]; 0,4330	1,41 [0,98;2,06]; 0,0669 1,31 [0,98;1,76]; 0,0675 5,98 [-0,39;12,34]; 0,0657

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Arthralgie</b>								
Globale Kohorte	265	8 (3,0)	NR [NE;NE]	266	12 (4,5)	NR [NE;NE]	0,39 [0,12;1,04]; 0,0608	0,66 [0,25;1,62]; 0,3648 0,67 [0,27;1,59]; 0,3648 -1,49 [-4,91;1,80]; 0,3648
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	10 (3,1)	NR [NE;NE]	327	15 (4,6)	NR [NE;NE]	<b>0,38 [0,13;0,92]; 0,0325</b>	0,66 [0,28;1,48]; 0,3139 0,67 [0,30;1,46]; 0,3139 -1,51 [-4,59;1,47]; 0,3139
<b>PT: Brustschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffend</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	6 (2,3)	NR [NE;NE]	1,20 [0,42;3,65]; 0,7351	1,70 [0,62;5,06]; 0,3038 1,67 [0,63;4,86]; 0,3038 1,52 [-1,43;4,65]; 0,3038
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	12 (3,7)	NR [NE;NE]	327	8 (2,4)	NR [NE;NE]	1,16 [0,46;3,05]; 0,7518	1,53 [0,62;3,95]; 0,3546 1,51 [0,63;3,81]; 0,3548 1,27 [-1,42;4,08]; 0,3465
<b>PT: Rückenschmerzen</b>								
Globale Kohorte	265	24 (9,1)	NR [NE;NE]	266	18 (6,8)	NR [NE;NE]	1,08 [0,57;2,06]; 0,8032	1,37 [0,73;2,63]; 0,3276 1,34 [0,75;2,44]; 0,3276 2,29 [-2,33;6,99]; 0,3276
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	29 (8,9)	NR [NE;NE]	327	23 (7,0)	NR [NE;NE]	1,06 [0,60;1,87]; 0,8459	1,30 [0,73;2,31]; 0,3727 1,27 [0,75;2,17]; 0,3729 1,90 [-2,28;6,14]; 0,3702

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Schmerz in einer Extremität</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	4 (1,5)	NR [NE;NE]	2,03 [0,65;7,52]; 0,2258	3,11 [1,07;11,23]; 0,0372 3,01 [1,06;10,66]; 0,0372 3,02 [0,19;6,22]; 0,0372
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	16 (4,9)	NR [NE;NE]	327	4 (1,2)	NR [NE;NE]	<b>3,00 [1,06;10,68]; 0,0386</b>	4,18 [1,51;14,72]; 0,0046 4,03 [1,50;13,94]; 0,0046 NB [NB;NB]; NB
<b>PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	5 (1,9)	NR [NE;NE]	1,71 [0,59;5,58]; 0,3266	2,05 [0,72;6,65]; 0,1838 2,01 [0,72;6,37]; 0,1838 1,89 [-0,94;4,96]; 0,1838
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	14 (4,3)	NR [NE;NE]	327	5 (1,5)	NR [NE;NE]	2,39 [0,90;7,47]; 0,0816	2,90 [1,10;9,06]; 0,0315 2,82 [1,09;8,65]; 0,0313 3,32 [0,85;5,83]; 0,0247

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
Globale Kohorte	265	108 (40,8)	22,4 [8,5;NE]	266	93 (35,0)	NR [7,4;NE]	1,00 [0,75;1,33]; 0,9860	1,28 [0,90;1,82]; 0,1687 1,17 [0,94;1,45]; 0,1687 5,79 [-2,46;13,99]; 0,1687
Chinesische Kohorte	61	43 (70,5)	0,9 [0,3;2,6]	62	41 (66,1)	0,8 [0,4;2,3]	1,03 [0,67;1,58]; 0,9054	1,22 [0,57;2,64]; 0,6030 1,07 [0,83;1,37]; 0,6030 4,36 [-12,09;20,66]; 0,6030
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	150 (46,2)	8,5 [7,0;NE]	327	133 (40,7)	NR [6,6;NE]	1,01 [0,79;1,28]; 0,9637	1,27 [0,92;1,75]; 0,1412 1,12 [0,95;1,32]; 0,1704 5,52 [-1,86;12,86]; 0,1423
<b>PT: Appetit vermindert</b>								
Globale Kohorte	265	48 (18,1)	NR [NE;NE]	266	46 (17,3)	NR [NE;NE]	0,89 [0,59;1,35]; 0,5960	1,06 [0,68;1,65]; 0,8045 1,05 [0,72;1,52]; 0,8045 0,82 [-5,69;7,34]; 0,8045
Chinesische Kohorte	61	29 (47,5)	NR [1,1;NE]	62	27 (43,5)	NR [2,3;NE]	1,09 [0,64;1,84]; 0,7564	1,17 [0,58;2,40]; 0,6566 1,09 [0,74;1,62]; 0,6566 3,99 [-13,54;21,37]; 0,6566
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	77 (23,7)	NR [NE;NE]	327	72 (22,0)	NR [NE;NE]	0,98 [0,71;1,36]; 0,8975	1,11 [0,76;1,62]; 0,5864 1,08 [0,83;1,41]; 0,5691 1,53 [-4,56;7,64]; 0,6212

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Hyperglykämie</b>								
Globale Kohorte	265	11 (4,2)	NR [NE;NE]	266	9 (3,4)	NR [NE;NE]	0,83 [0,31;2,17]; 0,6944	1,24 [0,50;3,12]; 0,6421 1,23 [0,52;3,00]; 0,6421 0,77 [-2,56;4,16]; 0,6421
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	13 (4,0)	NR [NE;NE]	327	12 (3,7)	NR [NE;NE]	0,70 [0,29;1,67]; 0,4255	1,09 [0,49;2,47]; 0,8259 1,09 [0,50;2,39]; 0,8264 0,36 [-2,68;3,42]; 0,8122
<b>PT: Hyperkaliämie</b>								
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	10 (3,1)	NR [NE;NE]	327	7 (2,1)	NR [NE;NE]	1,13 [0,41;3,21]; 0,8048	1,45 [0,55;4,05]; 0,4513 1,44 [0,56;3,93]; 0,4472 0,83 [-1,86;3,67]; 0,5518
<b>PT: Hypokaliämie</b>								
Globale Kohorte	265	17 (6,4)	NR [NE;NE]	266	14 (5,3)	NR [NE;NE]	1,06 [0,51;2,21]; 0,8827	1,23 [0,60;2,59]; 0,5711 1,22 [0,61;2,46]; 0,5711 1,15 [-2,89;5,26]; 0,5711
Chinesische Kohorte	61	10 (16,4)	NR [NE;NE]	62	14 (22,6)	NR [NE;NE]	0,62 [0,26;1,41]; 0,2528	0,67 [0,27;1,65]; 0,3857 0,73 [0,34;1,50]; 0,3857 -6,19 [-20,25;7,90]; 0,3857
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	27 (8,3)	NR [NE;NE]	327	28 (8,6)	NR [NE;NE]	0,84 [0,48;1,44]; 0,5155	0,97 [0,55;1,71]; 0,9147 0,95 [0,58;1,57]; 0,8519 0,60 [-3,33;4,51]; 0,7587

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Hypokalzämie</b>								
Gepoolte Analyse	325	8 (2,5)	NR [NE;NE]	327	12 (3,7)	NR [NE;NE]	0,59 [0,23;1,44]; 0,2517	0,66 [0,26;1,63]; 0,3706 0,67 [0,27;1,59]; 0,3641 -0,80 [-3,56;1,79]; 0,5375
<b>PT: Hypomagnesiämie</b>								
Globale Kohorte	265	18 (6,8)	NR [NE;NE]	266	13 (4,9)	NR [NE;NE]	1,16 [0,55;2,46]; 0,6954	1,42 [0,68;3,02]; 0,3482 1,39 [0,70;2,84]; 0,3482 1,91 [-2,12;6,03]; 0,3482
Gepoolte Analyse	325	19 (5,8)	NR [NE;NE]	327	15 (4,6)	NR [NE;NE]	1,07 [0,53;2,18]; 0,8497	1,29 [0,65;2,63]; 0,4707 1,28 [0,66;2,51]; 0,4656 0,74 [-2,59;4,31]; 0,6659
<b>PT: Hyponatriämie</b>								
Globale Kohorte	265	26 (9,8)	NR [NE;NE]	266	12 (4,5)	NR [NE;NE]	1,91 [0,97;3,97]; 0,0597	2,30 [1,16;4,83]; 0,0166 2,17 [1,15;4,38]; 0,0166 5,30 [0,98;9,84]; 0,0166
Chinesische Kohorte	61	10 (16,4)	NR [NE;NE]	62	16 (25,8)	NR [6,7;NE]	0,58 [0,25;1,27]; 0,1767	0,56 [0,23;1,35]; 0,1994 0,64 [0,30;1,27]; 0,1994 -9,41 [-23,79;5,03]; 0,1994
Gepoolte Analyse	325	35 (10,8)	NR [NE;NE]	327	28 (8,6)	NR [NE;NE]	1,11 [0,67;1,86]; 0,6756	1,30 [0,77;2,24]; 0,3254 1,20 [0,76;1,93]; 0,4301 3,79 [-0,36;7,98]; 0,0728

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Untersuchungen</b>								
Globale Kohorte	265	94 (35,5)	NR [14,6;NE]	266	82 (30,8)	NR [NE;NE]	1,05 [0,78;1,43]; 0,7468	1,23 [0,86;1,77]; 0,2555 1,15 [0,90;1,47]; 0,2555 4,64 [-3,36;12,62]; 0,2555
Chinesische Kohorte	61	51 (83,6)	0,9 [0,7;1,4]	62	46 (74,2)	0,8 [0,7;1,4]	1,08 [0,72;1,62]; 0,7050	1,77 [0,74;4,42]; 0,1994 1,13 [0,94;1,37]; 0,1994 9,41 [-5,03;23,79]; 0,1994
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	144 (44,3)	14,6 [7,9;NE]	327	128 (39,1)	NR [NE;NE]	1,05 [0,83;1,34]; 0,6797	1,28 [0,92;1,80]; 0,1443 1,13 [0,98;1,32]; 0,0979 5,50 [-1,51;12,48]; 0,1238
<b>PT: Alaninaminotransferase erhöht</b>								
Globale Kohorte	265	16 (6,0)	NR [NE;NE]	266	12 (4,5)	NR [NE;NE]	1,12 [0,51;2,46]; 0,7789	1,36 [0,63;3,00]; 0,4306 1,34 [0,65;2,84]; 0,4306 1,53 [-2,32;5,47]; 0,4306
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	20 (6,2)	NR [NE;NE]	327	18 (5,5)	NR [NE;NE]	0,96 [0,50;1,86]; 0,9116	1,13 [0,58;2,19]; 0,7209 1,11 [0,60;2,09]; 0,7304 0,91 [-2,71;4,55]; 0,6153

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</b>								
Globale Kohorte	265	13 (4,9)	NR [NE;NE]	266	6 (2,3)	NR [NE;NE]	1,96 [0,76;5,63]; 0,1682	2,24 [0,87;6,45]; 0,0964 2,17 [0,87;6,11]; 0,0964 2,65 [-0,49;6,05]; 0,0964
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	15 (4,6)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	1,36 [0,61;3,15]; 0,4594	1,54 [0,69;3,58]; 0,2980 1,51 [0,69;3,41]; 0,3021 1,87 [-1,13;4,94]; 0,2144
<b>PT: Amylase erhöht</b>								
Globale Kohorte	265	11 (4,2)	NR [NE;NE]	266	2 (0,8)	NR [NE;NE]	<b>5,50 [1,48;35,58]; 0,0088</b>	5,72 [1,52;37,17]; 0,0079 5,52 [1,50;35,45]; 0,0079 3,40 [0,93;6,38]; 0,0079
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	14 (4,3)	NR [NE;NE]	327	2 (0,6)	NR [NE;NE]	<b>6,53 [1,80;41,75]; 0,0026</b>	7,32 [2,02;46,82]; 0,0012 7,04 [1,99;44,62]; 0,0012 NB [NB;NB]; NB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Aspartataminotransferase erhöht</b>								
Globale Kohorte	265	16 (6,0)	NR [NE;NE]	266	9 (3,4)	NR [NE;NE]	1,28 [0,54;3,14]; 0,5734	1,83 [0,81;4,41]; 0,1462 1,78 [0,82;4,15]; 0,1462 2,65 [-0,95;6,44]; 0,1462
Chinesische Kohorte	61	9 (14,8)	NR [NE;NE]	62	5 (8,1)	NR [NE;NE]	1,77 [0,61;5,76]; 0,2966	1,97 [0,64;6,77]; 0,2401 1,83 [0,67;5,67]; 0,2401 6,69 [-4,62;18,45]; 0,2401
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	25 (7,7)	NR [NE;NE]	327	14 (4,3)	NR [NE;NE]	1,45 [0,75;2,93]; 0,2733	1,88 [0,97;3,80]; 0,0620 1,80 [0,97;3,49]; 0,0617 3,05 [-0,38;6,70]; 0,0813
<b>PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht</b>								
Globale Kohorte	265	13 (4,9)	NR [NE;NE]	266	6 (2,3)	NR [NE;NE]	1,62 [0,61;4,74]; 0,3401	2,24 [0,87;6,45]; 0,0964 2,17 [0,87;6,11]; 0,0964 2,65 [-0,49;6,05]; 0,0964
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	15 (4,6)	NR [NE;NE]	327	9 (2,8)	NR [NE;NE]	1,31 [0,56;3,19]; 0,5404	1,71 [0,75;4,13]; 0,2040 1,68 [0,76;3,94]; 0,2048 2,00 [-0,94;5,05]; 0,1772

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Gewicht erhöht</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	1 (0,4)	NR [NE;NE]	<b>7,88 [1,45;146,20]; 0,0136</b>	10,39 [1,97;191,33]; 0,0031 10,04 [1,94;183,49]; 0,0031 3,40 [1,21;6,21]; 0,0031
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	10 (3,1)	NR [NE;NE]	327	1 (0,3)	NR [NE;NE]	<b>7,88 [1,45;146,19]; 0,0136</b>	10,39 [10,39;10,39]; 0,0031 10,04 [10,04;10,04]; 0,0031 NB [NB;NB]; NB
<b>PT: Gewicht erniedrigt</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	9 (3,4)	NR [NE;NE]	1,09 [0,44;2,74]; 0,8546	1,12 [0,44;2,86]; 0,8087 1,12 [0,46;2,77]; 0,8087 0,39 [-2,88;3,70]; 0,8087
Chinesische Kohorte	61	10 (16,4)	NR [NE;NE]	62	5 (8,1)	NR [NE;NE]	2,06 [0,73;6,63]; 0,1729	2,24 [0,74;7,58]; 0,1548 2,03 [0,77;6,21]; 0,1548 8,33 [-3,24;20,38]; 0,1548
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	20 (6,2)	NR [NE;NE]	327	14 (4,3)	NR [NE;NE]	1,43 [0,73;2,89]; 0,2999	1,48 [0,74;3,07]; 0,2713 1,46 [0,76;2,88]; 0,2537 0,96 [-2,15;4,24]; 0,5427
<b>PT: Kreatinin im Blut erhöht</b>								
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	10 (3,1)	NR [NE;NE]	327	11 (3,4)	NR [NE;NE]	0,91 [0,38;2,16]; 0,8293	0,91 [0,37;2,21]; 0,8407 0,92 [0,39;2,14]; 0,8463 -0,34 [-2,86;2,14]; 0,7772

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Laktatdehydrogenase im Blut erhöht</b>								
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	7 (2,2)	NR [NE;NE]	327	13 (4,0)	NR [NE;NE]	0,52 [0,20;1,28]; 0,1576	0,53 [0,20;1,32]; 0,1746 0,54 [0,21;1,30]; 0,1709 -1,46 [-4,37;1,20]; 0,2777
<b>PT: Leukozytenzahl erniedrigt</b>								
Globale Kohorte	265	14 (5,3)	NR [NE;NE]	266	17 (6,4)	NR [NE;NE]	0,80 [0,39;1,62]; 0,5333	0,82 [0,39;1,69]; 0,5858 0,83 [0,41;1,64]; 0,5858 -1,11 [-5,21;2,94]; 0,5858
Chinesische Kohorte	61	18 (29,5)	NR [NE;NE]	62	24 (38,7)	NR [3,2;NE]	0,69 [0,37;1,28]; 0,2404	0,66 [0,31;1,40]; 0,2813 0,76 [0,45;1,25]; 0,2813 -9,20 [-25,64;7,56]; 0,2813
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	31 (9,5)	NR [NE;NE]	327	41 (12,5)	NR [NE;NE]	0,71 [0,44;1,14]; 0,1547	0,71 [0,41;1,20]; 0,1986 0,76 [0,50;1,14]; 0,1908 -1,90 [-5,89;1,97]; 0,3326
<b>PT: Lipase erhöht</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	7 (2,6)	NR [NE;NE]	1,73 [0,69;4,64]; 0,2418	1,75 [0,69;4,78]; 0,2367 1,72 [0,70;4,56]; 0,2367 1,90 [-1,29;5,27]; 0,2367
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	14 (4,3)	NR [NE;NE]	327	7 (2,1)	NR [NE;NE]	2,01 [0,84;5,30]; 0,1211	2,06 [0,84;5,50]; 0,1141 2,00 [0,85;5,23]; 0,1154 NB [NB;NB]; NB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Neutrophilenzahl erniedrigt</b>								
Globale Kohorte	265	26 (9,8)	NR [NE;NE]	266	31 (11,7)	NR [NE;NE]	0,84 [0,49;1,41]; 0,5086	0,82 [0,47;1,43]; 0,4925 0,84 [0,51;1,38]; 0,4925 -1,84 [-7,17;3,45]; 0,4925
Chinesische Kohorte	61	28 (45,9)	NR [1,4;NE]	62	22 (35,5)	NR [3,4;NE]	1,32 [0,76;2,34]; 0,3225	1,54 [0,75;3,21]; 0,2391 1,29 [0,84;2,03]; 0,2391 10,42 [-6,93;27,38]; 0,2391
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	53 (16,3)	NR [NE;NE]	327	53 (16,2)	NR [NE;NE]	1,02 [0,69;1,49]; 0,9273	1,01 [0,65;1,57]; 0,9542 1,06 [0,76;1,47]; 0,7283 -1,17 [-6,21;3,90]; 0,6468
<b>PT: Thrombozytenzahl vermindert</b>								
Globale Kohorte	265	16 (6,0)	NR [NE;NE]	266	14 (5,3)	NR [NE;NE]	1,12 [0,54;2,33]; 0,7600	1,16 [0,55;2,45]; 0,6990 1,15 [0,57;2,34]; 0,6990 0,77 [-3,22;4,82]; 0,6990
Chinesische Kohorte	61	10 (16,4)	NR [NE;NE]	62	12 (19,4)	NR [NE;NE]	0,86 [0,36;1,98]; 0,7160	0,82 [0,32;2,06]; 0,6681 0,85 [0,38;1,82]; 0,6681 -2,96 [-16,65;10,74]; 0,6681
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	26 (8,0)	NR [NE;NE]	327	26 (8,0)	NR [NE;NE]	1,00 [0,58;1,73]; 0,9967	1,01 [0,57;1,80]; 0,9724 1,00 [0,60;1,67]; 0,9961 0,49 [-3,38;4,34]; 0,8013

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>								
Globale Kohorte	265	21 (7,9)	NR [NE;NE]	266	16 (6,0)	NR [NE;NE]	0,79 [0,38;1,64]; 0,5312	1,34 [0,69;2,68]; 0,3869 1,32 [0,71;2,51]; 0,3869 1,91 [-2,46;6,36]; 0,3869
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	22 (6,8)	NR [NE;NE]	327	20 (6,1)	NR [NE;NE]	0,67 [0,34;1,32]; 0,2501	1,11 [0,59;2,10]; 0,7360 1,11 [0,62;2,01]; 0,7242 0,04 [-3,82;4,03]; 0,9837

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<p>Analysepopulation: SAS</p> <p>Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020</p> <p>Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>Für die Globale Kohorte und die Gepoolte Analyse wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind. Für die Chinesische Kohorte wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten, und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: Schätzung des HR basierte für die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) verwendet.</p> <p>c: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) adjustiert. Likelihood-Ratio KI und Tests basieren auf einem Profil-Likelihood-Ansatz; p-Werte waren zweiseitig. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurden die Effektmaße OR, RR und ARR lokal berechnet, für das OR und RR wurde eine Nullzellenkorrektur verwendet.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechnet (Modell konvergiert nicht oder Parameter kann nicht geschätzt werden); NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; vs.: Versus</p> <p>Quelle: (45-47)</p>								

## Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

### *Globale Kohorte*

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$  und mindestens 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme zeigte sich für den PT Anämie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,76 [0,58;0,99];  $p=0,0400$ ). Für den PT periphere Neuropathie zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,25 [0,06;0,80];  $p=0,0182$ ).

Für die SOC endokrine Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 6,42 [3,09;15,60];  $p<0,0001$ ). Für die PT Hyperthyroidismus und Hypothyreose der SOC endokrine Erkrankungen zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 25,57 [5,42;456,56];  $p<0,0001$  bzw. 5,09 [1,95;17,40];  $p=0,0004$ ). Für den PT Amylase erhöht zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 5,50 [1,48;35,58];  $p=0,0088$ ). Auch für den PT Gewicht erhöht zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 7,88 [1,45;146,20];  $p=0,0136$ ).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### *Chinesische Kohorte*

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 10\%$  in mindestens einem der Behandlungsarme zeigte sich für die SOC endokrine Erkrankungen sowie für den zugehörigen PT Hyperthyroidismus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 8,11 [2,30;51,33];  $p=0,0004$  bzw. 6,81 [1,21;127,28];  $p=0,0270$ ). Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie den zugehörigen PT Hämoptoe zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 2,07 [1,10;4,05];  $p=0,0230$  bzw. 4,05 [1,01;26,84];  $p=0,0475$ ). Ebenso zeigte sich für den PT Ausschlag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 6,03 [1,64;38,81];  $p=0,0048$ ).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### ***Gepoolte Analyse***

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$  und mindestens 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme zeigte sich für die PT Anämie (HR [95%-KI]: 0,79 [0,63;0,99];  $p=0,0385$ ), PT periphere Neuropathie (HR [95%-KI]: 0,25 [0,06;0,80];  $p=0,0181$ ) und PT Arthralgie (HR [95%-KI]: 0,38 [0,13;0,92];  $p=0,0325$ ) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab+EP.

Für die SOC endokrine Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 6,80 [3,55;14,69];  $p<0,0001$ ). Für die PT Hyperthyroidismus und Hypothyreose der SOC endokrine Erkrankungen zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 16,17 [4,91;99,81];  $p<0,0001$  bzw. 5,10 [2,15;15,01];  $p<0,0001$ ). Für den PT Hämoptoe (HR [95%-KI]: 2,39 [1,08;5,80];  $p=0,0302$ ), PT Ausschlag (HR [95%-KI]: 2,05 [1,05;4,23];  $p=0,0351$ ), PT Schmerzen im Oberbauch (HR [95%-KI]: 2,62 [1,14;6,74];  $p=0,0223$ ), Hypertonie (HR [95%-KI]: 2,18 [1,06;4,82];  $p=0,0334$ ), PT Schmerzen in einer Extremität (HR [95%-KI]: 3,00 [1,06;10,68];  $p=0,0386$ ), PT Amylase erhöht (HR [95%-KI]: 6,53 [1,80;41,75];  $p=0,0026$ ), und den PT Gewicht erhöht (HR [95%-KI]: 7,88 [1,45;146,19];  $p=0,0136$ ) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP.

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven wurden in Anhang 4-G dargestellt.

#### **4.3.1.3.1.7.4 Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

Tabelle 4-41 liefert einen Überblick zu häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT. Für die Globale Kohorte und die Gepoolte Analyse wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind. Für die Chinesische Kohorte wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind. Falls für eine der Kohorten die Häufigkeit des Ereignisses nicht über der zuvor angegebenen Schranke lag, so wurden die Ergebnisse für die betreffende Kohorte nicht berechnet und dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-41: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
Chinesische Kohorte	61	4 (6,6)	NR [NE;NE]	62	5 (8,1)	NR [NE;NE]	0,57 [0,13;2,28]; 0,4230	0,80 [0,19;3,17]; 0,7480 0,81 [0,21;2,94]; 0,7480 -1,51 [-11,35;8,20]; 0,7480
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	11 (3,4)	NR [NE;NE]	327	14 (4,3)	NR [NE;NE]	0,62 [0,26;1,41]; 0,2567	0,78 [0,34;1,75]; 0,5527 0,79 [0,36;1,71]; 0,5533 -0,81 [-3,75;2,04]; 0,5657
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>								
Globale Kohorte	265	16 (6,0)	NR [NE;NE]	266	14 (5,3)	NR [NE;NE]	0,83 [0,38;1,78]; 0,6216	1,16 [0,55;2,45]; 0,6990 1,15 [0,57;2,34]; 0,6990 0,77 [-3,22;4,82]; 0,6990
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	19 (5,8)	NR [NE;NE]	327	14 (4,3)	NR [NE;NE]	1,03 [0,50;2,15]; 0,9322	1,39 [0,69;2,87]; 0,3623 1,36 [0,70;2,71]; 0,3704 NB [NB;NB]; NB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>								
Globale Kohorte	265	21 (7,9)	NR [NE;NE]	266	36 (13,5)	NR [NE;NE]	<b>0,56 [0,32;0,95]; 0,0326</b>	0,55 [0,31;0,96]; 0,0358 0,59 [0,35;0,97]; 0,0358 -5,61 [-10,95;-0,38]; 0,0358
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	13 (21,0)	NR [NE;NE]	0,51 [0,19;1,25]; 0,1446	0,49 [0,17;1,29]; 0,1509 0,55 [0,22;1,24]; 0,1509 -9,49 [-22,67;3,54]; 0,1509
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	28 (8,6)	NR [NE;NE]	327	49 (15,0)	NR [NE;NE]	<b>0,55 [0,34;0,87]; 0,0098</b>	0,53 [0,32;0,87]; 0,0112 0,58 [0,37;0,88]; 0,0111 -6,18 [-11,16;-1,31]; 0,0130
<b>PT: Anämie</b>								
Globale Kohorte	265	5 (1,9)	NR [NE;NE]	266	12 (4,5)	NR [NE;NE]	0,40 [0,13;1,09]; 0,0747	0,41 [0,13;1,11]; 0,0813 0,42 [0,13;1,11]; 0,0813 -2,62 [-5,87;0,34]; 0,0813
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	5 (1,5)	NR [NE;NE]	327	14 (4,3)	NR [NE;NE]	<b>0,35 [0,11;0,91]; 0,0303</b>	0,35 [0,11;0,92]; 0,0334 0,36 [0,12;0,93]; 0,0337 NB [NB;NB]; NB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Febrile Neutropenie</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	12 (4,5)	NR [NE;NE]	1,00 [0,44;2,24]; 0,9949	1,00 [0,44;2,30]; 0,9925 1,00 [0,45;2,22]; 0,9925 0,02 [-3,62;3,66]; 0,9925
Gepoolte Analyse	325	12 (3,7)	NR [NE;NE]	327	12 (3,7)	NR [NE;NE]	1,00 [0,44;2,24]; 0,9949	1,00 [1,00;1,00]; 0,9924 1,00 [1,00;1,00]; 0,9924 NB [NB;NB]; NB
<b>PT: Knochenmarksversagen</b>								
Chinesische Kohorte	61	6 (9,8)	NR [NE;NE]	62	7 (11,3)	NR [NE;NE]	0,85 [0,27;2,55]; 0,7664	0,86 [0,26;2,74]; 0,7930 0,87 [0,30;2,48]; 0,7930 -1,45 [-12,75;9,79]; 0,7930
<b>PT: Neutropenie</b>								
Gepoolte Analyse	325	3 (0,9)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	<b>0,30 [0,07;0,98]; 0,0466</b>	0,30 [0,07;0,98]; 0,0453 0,30 [0,07;0,98]; 0,0454 -2,04 [-4,44;-0,01]; 0,0495
<b>PT: Thrombozytopenie</b>								
Gepoolte Analyse	325	1 (0,3)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	<b>0,10 [0,01;0,51]; 0,0030</b>	0,10 [0,01;0,51]; 0,0033 0,10 [0,01;0,52]; 0,0033 NB [NB;NB]; NB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
Globale Kohorte	265	5 (1,9)	NR [NE;NE]	266	11 (4,1)	NR [NE;NE]	0,36 [0,10;1,06]; 0,0632	0,45 [0,14;1,24]; 0,1251 0,46 [0,15;1,24]; 0,1251 -2,25 [-5,40;0,65]; 0,1251
Chinesische Kohorte	61	4 (6,6)	NR [NE;NE]	62	1 (1,6)	NR [NE;NE]	4,02 [0,59;78,56]; 0,1636	4,28 [0,61;85,02]; 0,1517 4,07 [0,62;78,27]; 0,1517 4,94 [-2,05;13,33]; 0,1517
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	9 (2,8)	NR [NE;NE]	327	12 (3,7)	NR [NE;NE]	0,66 [0,26;1,60]; 0,3638	0,75 [0,30;1,79]; 0,5150 0,76 [0,31;1,77]; 0,5207 -1,30 [-4,14;1,59]; 0,3613
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>								
Globale Kohorte	265	5 (1,9)	NR [NE;NE]	266	10 (3,8)	NR [NE;NE]	0,47 [0,15;1,32]; 0,1539	0,49 [0,15;1,41]; 0,1887 0,50 [0,16;1,39]; 0,1887 -1,87 [-4,93;0,96]; 0,1887
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	5 (1,5)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	0,47 [0,15;1,32]; 0,1537	0,49 [0,49;0,49]; 0,1886 0,50 [0,50;0,50]; 0,1886 NB [NB;NB]; NB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	27 (10,2)	NR [NE;NE]	266	18 (6,8)	NR [NE;NE]	1,18 [0,63;2,22]; 0,6057	1,56 [0,84;2,96]; 0,1556 1,51 [0,86;2,72]; 0,1556 3,42 [-1,32;8,27]; 0,1556
Chinesische Kohorte	61	5 (8,2)	NR [NE;NE]	62	4 (6,5)	NR [NE;NE]	1,27 [0,34;5,11]; 0,7242	1,29 [0,33;5,46]; 0,7100 1,27 [0,35;4,92]; 0,7100 1,75 [-7,90;11,67]; 0,7100
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	32 (9,8)	NR [NE;NE]	327	22 (6,7)	NR [NE;NE]	1,19 [0,68;2,12]; 0,5372	1,51 [0,86;2,70]; 0,1478 1,46 [0,87;2,50]; 0,1475 3,08 [-1,14;7,40]; 0,1518
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
Globale Kohorte	265	11 (4,2)	NR [NE;NE]	266	7 (2,6)	NR [NE;NE]	1,40 [0,54;3,85]; 0,4943	1,60 [0,62;4,42]; 0,3315 1,58 [0,63;4,23]; 0,3315 1,52 [-1,61;4,80]; 0,3315
Chinesische Kohorte	61	5 (8,2)	NR [NE;NE]	62	6 (9,7)	NR [NE;NE]	0,74 [0,21;2,48]; 0,6190	0,83 [0,23;2,92]; 0,7734 0,85 [0,26;2,67]; 0,7734 -1,48 [-12,09;9,04]; 0,7734
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	15 (4,6)	NR [NE;NE]	327	13 (4,0)	NR [NE;NE]	1,01 [0,47;2,19]; 0,9750	1,17 [0,55;2,56]; 0,6800 1,16 [0,56;2,42]; 0,6951 0,93 [-2,02;3,94]; 0,5243

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<p>Analysepopulation: SAS</p> <p>Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020</p> <p>Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>Für die Globale Kohorte und die Gepoolte Analyse wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind. Für die Chinesische Kohorte wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten, und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: Schätzung des HR basierte für die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) verwendet.</p> <p>c: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) adjustiert. Likelihood-Ratio KI und Tests basieren auf einem Profil-Likelihood-Ansatz; p-Werte waren zweiseitig.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechnet (Modell konvergiert nicht oder Parameter kann nicht geschätzt werden); NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; vs.: Versus</p> <p>Quelle: (45-47)</p>								

## Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

### *Globale Kohorte*

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$  und mindestens 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme zeigte sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,56 [0,32;0,95];  $p=0,0326$ ).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### *Chinesische Kohorte*

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$  in mindestens einem der Behandlungsarme zeigten sich für keine der SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### *Gepoolte Analyse*

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$  und mindestens 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme zeigte sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,55 [0,34;0,87];  $p=0,0098$ ). Auch für die zugehörigen PT Anämie (HR [95%-KI]: 0,35 [0,11;0,91];  $p=0,0303$ ), PT Neutropenie (HR [95%-KI]: 0,30 [0,07;0,98];  $p=0,0466$ ) und PT Thrombozytopenie (HR [95%-KI]: 0,10 [0,01;0,51];  $p=0,0030$ ) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP.

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven wurden in Anhang 4-G dargestellt.

### **4.3.1.3.1.7.5 Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

Tabelle 4-42 liefert einen Überblick zu häufigen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT. Für die Globale Kohorte und die Gepoolte Analyse wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind. Für die Chinesische Kohorte wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Studienarme

aufgetreten sind. Falls für eine der Kohorten die Häufigkeit des Ereignisses nicht über der zuvor angegeben Schranke lag, so wurden die Ergebnisse für die betreffende Kohorte nicht berechnet und dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
Globale Kohorte	265	17 (6,4)	NR [NE;NE]	266	13 (4,9)	NR [NE;NE]	1,11 [0,53;2,37]; 0,7847	1,33 [0,64;2,86]; 0,4452 1,31 [0,65;2,70]; 0,4452 1,53 [-2,45;5,59]; 0,4452
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	20 (6,2)	NR [NE;NE]	327	15 (4,6)	NR [NE;NE]	1,12 [0,57;2,27]; 0,7363	1,36 [0,69;2,76]; 0,3748 1,34 [0,70;2,62]; 0,3753 1,57 [-1,89;5,12]; 0,3685
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>								
Globale Kohorte	265	22 (8,3)	NR [NE;NE]	266	18 (6,8)	NR [NE;NE]	0,89 [0,46;1,73]; 0,7369	1,25 [0,65;2,41]; 0,5025 1,23 [0,67;2,26]; 0,5025 1,53 [-3,00;6,12]; 0,5025
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	25 (7,7)	NR [NE;NE]	327	21 (6,4)	NR [NE;NE]	0,90 [0,49;1,67]; 0,7469	1,21 [0,67;2,23]; 0,5276 1,20 [0,69;2,12]; 0,5262 1,17 [-2,75;5,15]; 0,5564

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>								
Globale Kohorte	265	95 (35,8)	NR [NE;NE]	266	125 (47,0)	NR [2,5;NE]	<b>0,71 [0,54;0,92]; 0,0099</b>	0,63 [0,44;0,89]; 0,0091 0,76 [0,62;0,94]; 0,0091 -11,14 [-19,40;-2,78]; 0,0091
Chinesische Kohorte	61	29 (47,5)	NR [1,4;NE]	62	34 (54,8)	2,3 [0,7;NE]	0,78 [0,47;1,28]; 0,3316	0,75 [0,37;1,51]; 0,4180 0,87 [0,61;1,23]; 0,4180 -7,30 [-24,63;10,34]; 0,4180
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	124 (38,2)	NR [NE;NE]	327	159 (48,6)	4,0 [2,3;NE]	<b>0,72 [0,57;0,91]; 0,0063</b>	0,65 [0,48;0,89]; 0,0069 0,79 [0,66;0,94]; 0,0077 -10,47 [-17,96;-2,90]; 0,0068
<b>PT: Anämie</b>								
Globale Kohorte	265	24 (9,1)	NR [NE;NE]	266	48 (18,0)	NR [NE;NE]	<b>0,47 [0,28;0,76]; 0,0020</b>	0,45 [0,26;0,76]; 0,0023 0,50 [0,31;0,78]; 0,0023 -8,99 [-14,84;-3,24]; 0,0023
Chinesische Kohorte	61	5 (8,2)	NR [NE;NE]	62	14 (22,6)	NR [NE;NE]	<b>0,34 [0,11;0,89]; 0,0277</b>	0,31 [0,09;0,86]; 0,0247 0,36 [0,12;0,88]; 0,0247 -14,38 [-27,23;-1,89]; 0,0247
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	29 (8,9)	NR [NE;NE]	327	62 (19,0)	NR [NE;NE]	<b>0,44 [0,28;0,68]; 0,0002</b>	0,42 [0,26;0,66]; 0,0002 0,47 [0,31;0,70]; 0,0002 -9,99 [-15,32;-4,74]; 0,0002

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Febrile Neutropenie</b>								
Globale Kohorte	265	14 (5,3)	NR [NE;NE]	266	17 (6,4)	NR [NE;NE]	0,82 [0,40;1,66]; 0,5766	0,82 [0,39;1,69]; 0,5858 0,83 [0,41;1,64]; 0,5858 -1,11 [-5,21;2,94]; 0,5858
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	15 (4,6)	NR [NE;NE]	327	17 (5,2)	NR [NE;NE]	0,88 [0,43;1,76]; 0,7083	0,88 [0,43;1,80]; 0,7248 0,88 [0,44;1,74]; 0,7174 NB [NB;NB]; NB
<b>PT: Knochenmarksversagen</b>								
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	7 (11,3)	NR [NE;NE]	1,02 [0,35;2,98]; 0,9711	1,02 [0,33;3,16]; 0,9742 1,02 [0,37;2,80]; 0,9742 0,19 [-11,38;11,81]; 0,9742
<b>PT: Leukopenie</b>								
Globale Kohorte	265	17 (6,4)	NR [NE;NE]	266	14 (5,3)	NR [NE;NE]	1,23 [0,61;2,53]; 0,5689	1,23 [0,60;2,59]; 0,5711 1,22 [0,61;2,46]; 0,5711 1,15 [-2,89;5,26]; 0,5711
Chinesische Kohorte	61	5 (8,2)	NR [NE;NE]	62	11 (17,7)	NR [NE;NE]	0,43 [0,13;1,17]; 0,1007	0,41 [0,12;1,22]; 0,1116 0,46 [0,15;1,19]; 0,1116 -9,55 [-21,76;2,29]; 0,1116
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	22 (6,8)	NR [NE;NE]	327	25 (7,6)	NR [NE;NE]	0,87 [0,49;1,54]; 0,6275	0,88 [0,48;1,60]; 0,6684 0,87 [0,50;1,51]; 0,6251 0,07 [-3,87;3,92]; 0,9722

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Neutropenie</b>								
Globale Kohorte	265	64 (24,2)	NR [NE;NE]	266	88 (33,1)	NR [NE;NE]	<b>0,70 [0,51;0,96]; 0,0290</b>	0,64 [0,44;0,94]; 0,0226 0,73 [0,55;0,96]; 0,0226 -8,93 [-16,56;-1,26]; 0,0226
Chinesische Kohorte	61	13 (21,3)	NR [NE;NE]	62	15 (24,2)	NR [NE;NE]	0,87 [0,41;1,83]; 0,7144	0,85 [0,36;1,98]; 0,7030 0,88 [0,45;1,70]; 0,7030 -2,88 [-17,72;12,02]; 0,7030
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	77 (23,7)	NR [NE;NE]	327	103 (31,5)	NR [NE;NE]	<b>0,72 [0,54;0,97]; 0,0314</b>	0,67 [0,48;0,95]; 0,0252 0,75 [0,58;0,96]; 0,0241 -7,68 [-14,49;-0,84]; 0,0278
<b>PT: Thrombozytopenie</b>								
Globale Kohorte	265	15 (5,7)	NR [NE;NE]	266	26 (9,8)	NR [NE;NE]	0,56 [0,29;1,04]; 0,0678	0,55 [0,28;1,06]; 0,0741 0,58 [0,31;1,05]; 0,0741 -4,11 [-8,78;0,41]; 0,0741
Chinesische Kohorte	61	2 (3,3)	NR [NE;NE]	62	6 (9,7)	NR [NE;NE]	0,33 [0,05;1,45]; 0,1481	0,32 [0,05;1,44]; 0,1414 0,34 [0,05;1,41]; 0,1414 -6,40 [-16,05;2,30]; 0,1414
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	17 (5,2)	NR [NE;NE]	327	32 (9,8)	NR [NE;NE]	<b>0,52 [0,28;0,92]; 0,0245</b>	0,51 [0,27;0,92]; 0,0261 0,53 [0,30;0,93]; 0,0263 -4,64 [-8,77;-0,64]; 0,0234

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
Globale Kohorte	265	9 (3,4)	NR [NE;NE]	266	11 (4,1)	NR [NE;NE]	0,63 [0,23;1,61]; 0,3380	0,81 [0,32;2,00]; 0,6544 0,82 [0,34;1,95]; 0,6544 -0,74 [-4,13;2,59]; 0,6544
Gepoolte Analyse	325	12 (3,7)	NR [NE;NE]	327	12 (3,7)	NR [NE;NE]	0,83 [0,35;1,93]; 0,6672	1,01 [0,44;2,30]; 0,9883 1,00 [0,45;2,23]; 0,9902 0,12 [-2,92;3,16]; 0,9356
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>								
Gepoolte Analyse	325	10 (3,1)	NR [NE;NE]	327	8 (2,4)	NR [NE;NE]	1,11 [0,43;2,94]; 0,8247	1,27 [0,49;3,35]; 0,6233 1,26 [0,50;3,25]; 0,6238 0,67 [-1,93;3,32]; 0,6042
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	4 (1,5)	NR [NE;NE]	2,50 [0,84;9,07]; 0,1006	3,11 [1,07;11,23]; 0,0372 3,01 [1,06;10,66]; 0,0372 3,02 [0,19;6,22]; 0,0372
Gepoolte Analyse	325	15 (4,6)	NR [NE;NE]	327	5 (1,5)	NR [NE;NE]	2,62 [0,99;8,15]; 0,0513	3,12 [1,19;9,67]; 0,0195 3,02 [1,19;9,20]; 0,0195 3,08 [0,51;5,96]; 0,0196
<b>PT: Hypertonie</b>								
Gepoolte Analyse	325	11 (3,4)	NR [NE;NE]	327	2 (0,6)	NR [NE;NE]	<b>5,46 [1,47;35,28]; 0,0092</b>	5,72 [1,52;37,15]; 0,0078 5,53 [1,50;35,55]; 0,0079 2,73 [0,80;5,15]; 0,0065

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	20 (7,5)	NR [NE;NE]	266	16 (6,0)	NR [NE;NE]	1,03 [0,52;2,05]; 0,9394	1,28 [0,65;2,55]; 0,4822 1,25 [0,67;2,40]; 0,4822 1,53 [-2,79;5,92]; 0,4822
Chinesische Kohorte	61	4 (6,6)	NR [NE;NE]	62	5 (8,1)	NR [NE;NE]	0,81 [0,20;3,07]; 0,7554	0,80 [0,19;3,17]; 0,7480 0,81 [0,21;2,94]; 0,7480 -1,51 [-11,35;8,20]; 0,7480
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	24 (7,4)	NR [NE;NE]	327	21 (6,4)	NR [NE;NE]	0,98 [0,53;1,80]; 0,9385	1,16 [0,63;2,15]; 0,6273 1,15 [0,65;2,04]; 0,6283 1,00 [-2,94;4,97]; 0,6152
<b>PT: Pneumonie</b>								
Globale Kohorte	265	5 (1,9)	NR [NE;NE]	266	10 (3,8)	NR [NE;NE]	0,48 [0,15;1,35]; 0,1670	0,49 [0,15;1,41]; 0,1887 0,50 [0,16;1,39]; 0,1887 -1,87 [-4,93;0,96]; 0,1887
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	7 (2,2)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	0,68 [0,25;1,76]; 0,4249	0,70 [0,25;1,84]; 0,4663 0,70 [0,26;1,80]; 0,4619 -0,59 [-3,40;2,10]; 0,6862

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>								
Chinesische Kohorte	61	4 (6,6)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	9,78 [0,52;185,72]; 0,1289 9,15 [0,50;166,31]; 0,1348 0,07 [-0,00;0,13]; 0,0595
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	12 (3,7)	NR [NE;NE]	327	2 (0,6)	NR [NE;NE]	3,86 [0,98;25,50]; 0,0537	6,25 [1,69;40,38]; 0,0043 6,06 [1,67;38,71]; 0,0042 3,30 [0,89;5,54]; 0,0064
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
Globale Kohorte	265	35 (13,2)	NR [NE;NE]	266	21 (7,9)	NR [NE;NE]	1,33 [0,76;2,37]; 0,3178	1,78 [1,01;3,18]; 0,0453 1,67 [1,01;2,85]; 0,0453 5,31 [0,11;10,62]; 0,0453
Chinesische Kohorte	61	14 (23,0)	NR [NE;NE]	62	12 (19,4)	NR [NE;NE]	1,08 [0,49;2,39]; 0,8551	1,24 [0,52;3,00]; 0,6252 1,19 [0,60;2,41]; 0,6252 3,60 [-10,91;18,12]; 0,6252
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	48 (14,8)	NR [NE;NE]	327	33 (10,1)	NR [NE;NE]	1,20 [0,76;1,92]; 0,4252	1,56 [0,97;2,53]; 0,0661 1,45 [0,97;2,22]; 0,0720 4,80 [-0,08;9,75]; 0,0537
<b>PT: Hypokaliämie</b>								
Chinesische Kohorte	61	3 (4,9)	NR [NE;NE]	62	4 (6,5)	NR [NE;NE]	0,55 [0,10;2,68]; 0,4586	0,75 [0,14;3,54]; 0,7131 0,76 [0,16;3,32]; 0,7131 -1,53 [-10,52;7,24]; 0,7131

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Hyponatriämie</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	7 (2,6)	NR [NE;NE]	1,30 [0,49;3,64]; 0,6000	1,45 [0,55;4,05]; 0,4537 1,43 [0,56;3,90]; 0,4537 1,14 [-1,92;4,33]; 0,4537
Chinesische Kohorte	61	8 (13,1)	NR [NE;NE]	62	7 (11,3)	NR [NE;NE]	1,18 [0,42;3,36]; 0,7524	1,19 [0,40;3,60]; 0,7571 1,16 [0,44;3,13]; 0,7571 1,82 [-10,01;13,80]; 0,7571
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	17 (5,2)	NR [NE;NE]	327	14 (4,3)	NR [NE;NE]	1,16 [0,57;2,42]; 0,6760	1,25 [0,60;2,64]; 0,5559 1,22 [0,62;2,46]; 0,5605 0,83 [-2,07;3,83]; 0,5646
<b>SOC: Untersuchungen</b>								
Globale Kohorte	265	40 (15,1)	NR [NE;NE]	266	32 (12,0)	NR [NE;NE]	1,18 [0,74;1,90]; 0,4893	1,30 [0,79;2,15]; 0,3020 1,25 [0,82;1,95]; 0,3020 3,06 [-2,77;8,94]; 0,3020
Chinesische Kohorte	61	20 (32,8)	NR [NE;NE]	62	21 (33,9)	NR [NE;NE]	0,93 [0,50;1,73]; 0,8239	0,95 [0,45;2,02]; 0,8985 0,97 [0,58;1,61]; 0,8985 -1,08 [-17,65;15,54]; 0,8985
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	60 (18,5)	NR [NE;NE]	327	53 (16,2)	NR [NE;NE]	1,08 [0,75;1,57]; 0,6791	1,18 [0,78;1,79]; 0,4298 1,12 [0,81;1,56]; 0,4841 2,62 [-2,91;8,16]; 0,3512

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Leukozytenzahl erniedrigt</b>								
Chinesische Kohorte	61	4 (6,6)	NR [NE;NE]	62	7 (11,3)	NR [NE;NE]	0,57 [0,15;1,89]; 0,3633	0,55 [0,14;1,93]; 0,3548 0,58 [0,16;1,82]; 0,3548 -4,73 [-15,44;5,57]; 0,3548
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	8 (2,5)	NR [NE;NE]	327	13 (4,0)	NR [NE;NE]	0,61 [0,24;1,45]; 0,2687	0,60 [0,23;1,47]; 0,2697 0,62 [0,25;1,44]; 0,2668 -0,95 [-3,50;1,37]; 0,4092
<b>PT: Neutrophilenzahl erniedrigt</b>								
Globale Kohorte	265	17 (6,4)	NR [NE;NE]	266	17 (6,4)	NR [NE;NE]	0,99 [0,50;1,96]; 0,9815	1,00 [0,50;2,02]; 0,9909 1,00 [0,52;1,94]; 0,9909 0,02 [-4,22;4,27]; 0,9909
Chinesische Kohorte	61	14 (23,0)	NR [NE;NE]	62	15 (24,2)	NR [NE;NE]	0,90 [0,43;1,88]; 0,7811	0,93 [0,40;2,15]; 0,8710 0,95 [0,49;1,81]; 0,8710 -1,24 [-16,27;13,83]; 0,8710
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	31 (9,5)	NR [NE;NE]	327	32 (9,8)	NR [NE;NE]	0,95 [0,58;1,56]; 0,8371	0,97 [0,57;1,66]; 0,9241 0,98 [0,62;1,54]; 0,9139 -0,07 [-4,17;4,02]; 0,9740
<b>PT: Thrombozytenzahl vermindert</b>								
Chinesische Kohorte	61	4 (6,6)	NR [NE;NE]	62	3 (4,8)	NR [NE;NE]	1,36 [0,30;6,92]; 0,6829	1,38 [0,29;7,26]; 0,6804 1,36 [0,31;6,65]; 0,6804 1,72 [-6,99;10,78]; 0,6804

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<p>Analysepopulation: SAS</p> <p>Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020</p> <p>Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>Für die Globale Kohorte und die Gepoolte Analyse wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind. Für die Chinesische Kohorte wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten, und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: Schätzung des HR basierte für die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) verwendet.</p> <p>c: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) adjustiert. Likelihood-Ratio KI und Tests basieren auf einem Profil-Likelihood-Ansatz; p-Werte waren zweiseitig.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechnet (Modell konvergiert nicht oder Parameter kann nicht geschätzt werden); NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; vs.: Versus</p> <p>Quelle: (45-47)</p>								

## Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT

### *Globale Kohorte*

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$  und mindestens 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme zeigte sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,71 [0,54;0,92];  $p=0,0099$ ). Für die PT Anämie und Neutropenie der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigte sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,47 [0,28;0,76];  $p=0,0020$  bzw. 0,70 [0,51;0,96];  $p=0,0290$ ).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### *Chinesische Kohorte*

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$  in mindestens einem der Behandlungsarme zeigte sich für das PT Anämie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,34 [0,11;0,89];  $p=0,0277$ ).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### *Gepoolte Analyse*

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$  und mindestens 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme zeigte sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,72 [0,57;0,91];  $p=0,0063$ ). Für die PT Anämie (HR [95%-KI]: 0,44 [0,28;0,68];  $p=0,0002$ ), PT Neutropenie (HR [95%-KI]: 0,72 [0,54;0,97];  $p=0,0314$ ) und PT Thrombozytopenie (HR [95%-KI]: 0,52 [0,28;0,92];  $p=0,0245$ ) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigte sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab+EP.

Für den PT Hypertonie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 5,46 [1,47;35,28];  $p=0,0092$ ).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

#### **4.3.1.3.1.7.6 Häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

Tabelle 4-43 liefert einen Überblick zu häufigen nicht schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 1+2) nach SOC und PT. Für die Globale Kohorte und die Gepoolte Analyse wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind. Für die Chinesische Kohorte wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind. Falls für eine der Kohorten die Häufigkeit des Ereignisses nicht über der zuvor angegebenen Schranke lag, so wurden die Ergebnisse für die betreffende Kohorte nicht berechnet und dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
Globale Kohorte	265	116 (43,8)	12,3 [7,4;NE]	266	98 (36,8)	NR [NE;NE]	1,11 [0,84;1,46]; 0,4703	1,33 [0,94;1,89]; 0,1033 1,19 [0,97;1,47]; 0,1033 6,93 [-1,41;15,21]; 0,1033
Chinesische Kohorte	61	26 (42,6)	NR [2,3;NE]	62	24 (38,7)	NR [3,1;NE]	1,10 [0,63;1,93]; 0,7310	1,18 [0,57;2,43]; 0,6586 1,10 [0,72;1,71]; 0,6586 3,91 [-13,39;21,08]; 0,6586
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	141 (43,4)	16,2 [8,2;NE]	327	122 (37,3)	NR [NE;NE]	1,09 [0,85;1,40]; 0,4774	1,29 [0,94;1,76]; 0,1137 1,16 [0,96;1,41]; 0,1138 6,08 [-1,45;13,56]; 0,1136
<b>PT: Asthenie</b>								
Globale Kohorte	265	37 (14,0)	NR [NE;NE]	266	37 (13,9)	NR [NE;NE]	0,87 [0,54;1,40]; 0,5669	1,00 [0,61;1,64]; 0,9861 1,00 [0,66;1,54]; 0,9861 0,05 [-5,87;5,98]; 0,9861
Chinesische Kohorte	61	6 (9,8)	NR [NE;NE]	62	9 (14,5)	NR [NE;NE]	0,65 [0,22;1,80]; 0,4086	0,64 [0,20;1,91]; 0,4263 0,68 [0,24;1,77]; 0,4263 -4,68 [-16,63;7,08]; 0,4263
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	43 (13,2)	NR [NE;NE]	327	46 (14,1)	NR [NE;NE]	0,83 [0,54;1,27]; 0,3862	0,93 [0,59;1,46]; 0,7547 0,94 [0,64;1,39]; 0,7590 -0,93 [-6,23;4,37]; 0,7292

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Ermüdung</b>								
Globale Kohorte	265	44 (16,6)	NR [NE;NE]	266	42 (15,8)	NR [NE;NE]	0,98 [0,64;1,51]; 0,9291	1,06 [0,67;1,69]; 0,7990 1,05 [0,71;1,55]; 0,7990 0,81 [-5,47;7,11]; 0,7990
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	5 (8,1)	NR [NE;NE]	1,42 [0,45;4,78]; 0,5502	1,48 [0,45;5,26]; 0,5231 1,42 [0,48;4,58]; 0,5231 3,41 [-7,35;14,49]; 0,5231
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	51 (15,7)	NR [NE;NE]	327	47 (14,4)	NR [NE;NE]	1,03 [0,69;1,54]; 0,8980	1,11 [0,72;1,71]; 0,6397 1,09 [0,76;1,57]; 0,6486 1,51 [-3,92;6,93]; 0,5843
<b>PT: Fieber</b>								
Globale Kohorte	265	22 (8,3)	NR [NE;NE]	266	17 (6,4)	NR [NE;NE]	1,10 [0,57;2,14]; 0,7714	1,33 [0,69;2,59]; 0,3981 1,30 [0,71;2,43]; 0,3981 1,91 [-2,56;6,46]; 0,3981
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	5 (8,1)	NR [NE;NE]	1,46 [0,46;4,92]; 0,5187	1,48 [0,45;5,26]; 0,5231 1,42 [0,48;4,58]; 0,5231 3,41 [-7,35;14,49]; 0,5231
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	29 (8,9)	NR [NE;NE]	327	22 (6,7)	NR [NE;NE]	1,18 [0,67;2,10]; 0,5662	1,36 [0,77;2,45]; 0,2946 1,33 [0,78;2,29]; 0,2939 2,15 [-1,97;6,34]; 0,3041

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Ödem peripher</b>								
Globale Kohorte	265	15 (5,7)	NR [NE;NE]	266	9 (3,4)	NR [NE;NE]	1,64 [0,73;3,90]; 0,2354	1,71 [0,75;4,15]; 0,2044 1,67 [0,76;3,92]; 0,2044 2,28 [-1,27;5,99]; 0,2044
Gepoolte Analyse	325	16 (4,9)	NR [NE;NE]	327	9 (2,8)	NR [NE;NE]	1,75 [0,79;4,13]; 0,1721	1,83 [0,81;4,40]; 0,1465 1,78 [0,82;4,15]; 0,1481 NB [NB;NB]; NB
<b>PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	6 (2,3)	NR [NE;NE]	1,79 [0,68;5,20]; 0,2405	2,06 [0,79;5,98]; 0,1442 2,01 [0,79;5,69]; 0,1442 2,27 [-0,81;5,58]; 0,1442
Gepoolte Analyse	325	13 (4,0)	NR [NE;NE]	327	6 (1,8)	NR [NE;NE]	1,96 [0,76;5,62]; 0,1672	2,23 [0,87;6,43]; 0,0966 2,17 [0,87;6,11]; 0,0974 NB [NB;NB]; NB
<b>PT: Unwohlsein</b>								
Gepoolte Analyse	325	12 (3,7)	NR [NE;NE]	327	8 (2,4)	NR [NE;NE]	1,51 [0,63;3,86]; 0,3594	1,55 [0,63;4,06]; 0,3429 1,50 [0,64;3,75]; 0,3531 1,17 [-1,03;3,59]; 0,2830

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	13 (4,9)	NR [NE;NE]	266	10 (3,8)	NR [NE;NE]	0,91 [0,37;2,22]; 0,8304	1,32 [0,57;3,15]; 0,5159 1,30 [0,58;3,01]; 0,5159 1,15 [-2,38;4,76]; 0,5159
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	15 (4,6)	NR [NE;NE]	327	13 (4,0)	NR [NE;NE]	0,86 [0,38;1,89]; 0,6985	1,17 [0,55;2,53]; 0,6871 1,16 [0,56;2,44]; 0,6866 0,62 [-2,57;3,86]; 0,6974
<b>SOC: Endokrine Erkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	48 (18,1)	NR [NE;NE]	266	5 (1,9)	NR [NE;NE]	<b>9,03 [3,94;26,08]; &lt;0,0001</b>	11,55 [4,96;33,70]; <0,0001 9,64 [4,31;27,43]; <0,0001 16,23 [11,52;21,38]; <0,0001
Chinesische Kohorte	61	16 (26,2)	NR [6,8;NE]	62	2 (3,2)	NR [NE;NE]	<b>8,11 [2,30;51,33]; 0,0004</b>	10,67 [2,84;69,65]; 0,0001 8,13 [2,45;50,05]; 0,0001 23,00 [11,52;35,46]; 0,0001
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	64 (19,7)	NR [NE;NE]	327	7 (2,1)	NR [NE;NE]	<b>8,77 [4,30;21,08]; &lt;0,0001</b>	11,31 [5,44;27,52]; <0,0001 9,20 [4,61;21,80]; <0,0001 17,36 [12,89;22,16]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Hyperthyroidismus</b>								
Globale Kohorte	265	26 (9,8)	NR [NE;NE]	266	1 (0,4)	NR [NE;NE]	<b>25,57 [5,42;456,56]; &lt;0,0001</b>	28,83 [6,06;516,30]; <0,0001 26,10 [5,62;464,00]; <0,0001 9,44 [6,10;13,45]; <0,0001
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	1 (1,6)	NR [NE;NE]	<b>6,81 [1,21;127,28]; 0,0270</b>	7,91 [1,35;150,24]; 0,0192 7,11 [1,32;130,97]; 0,0192 9,86 [1,73;19,73]; 0,0192
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	33 (10,2)	NR [NE;NE]	327	2 (0,6)	NR [NE;NE]	<b>16,17 [4,91;99,81]; &lt;0,0001</b>	18,40 [5,53;114,05]; <0,0001 16,60 [5,11;101,78]; <0,0001 9,53 [6,41;13,20]; <0,0001
<b>PT: Hypothyreose</b>								
Globale Kohorte	265	25 (9,4)	NR [NE;NE]	266	4 (1,5)	NR [NE;NE]	<b>5,09 [1,95;17,40]; 0,0004</b>	6,82 [2,60;23,42]; <0,0001 6,27 [2,48;21,08]; <0,0001 7,93 [4,31;12,04]; <0,0001
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	1 (1,6)	NR [NE;NE]	5,14 [0,90;96,47]; 0,0676	7,91 [1,35;150,24]; 0,0192 7,11 [1,32;130,97]; 0,0192 9,86 [1,73;19,73]; 0,0192
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	32 (9,8)	NR [NE;NE]	327	5 (1,5)	NR [NE;NE]	<b>5,10 [2,15;15,01]; &lt;0,0001</b>	7,04 [2,95;20,81]; <0,0001 6,44 [2,79;18,67]; <0,0001 8,30 [4,96;12,04]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>								
Globale Kohorte	265	81 (30,6)	NR [24,1;NE]	266	64 (24,1)	NR [NE;NE]	1,10 [0,79;1,55]; 0,5707	1,39 [0,95;2,04]; 0,0922 1,27 [0,96;1,69]; 0,0922 6,51 [-1,07;14,05]; 0,0922
Chinesische Kohorte	61	26 (42,6)	10,1 [4,7;NE]	62	11 (17,7)	NR [NE;NE]	<b>2,35 [1,18;5,00]; 0,0142</b>	3,44 [1,54;8,12]; 0,0024 2,40 [1,35;4,67]; 0,0024 24,88 [8,98;40,16]; 0,0024
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	106 (32,6)	NR [21,6;NE]	327	75 (22,9)	NR [NE;NE]	1,27 [0,94;1,72]; 0,1255	1,63 [1,15;2,31]; 0,0057 1,43 [1,11;1,85]; 0,0051 9,56 [2,69;16,40]; 0,0064
<b>PT: Dyspnoe</b>								
Globale Kohorte	265	27 (10,2)	NR [NE;NE]	266	25 (9,4)	NR [NE;NE]	0,94 [0,54;1,64]; 0,8322	1,09 [0,62;1,95]; 0,7593 1,08 [0,65;1,83]; 0,7593 0,79 [-4,31;5,91]; 0,7593
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	31 (9,5)	NR [NE;NE]	327	26 (8,0)	NR [NE;NE]	1,05 [0,62;1,79]; 0,8516	1,22 [0,71;2,12]; 0,4745 1,19 [0,73;1,97]; 0,4879 2,33 [-1,90;6,44]; 0,2710

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Hämoptoe</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	5 (1,9)	NR [NE;NE]	2,21 [0,81;7,03]; 0,1255	2,48 [0,90;7,87]; 0,0787 2,41 [0,91;7,49]; 0,0787 2,65 [-0,31;5,90]; 0,0787
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	2 (3,2)	NR [NE;NE]	3,48 [0,84;23,39]; 0,0876	3,89 [0,89;26,85]; 0,0714 3,56 [0,90;23,24]; 0,0714 8,25 [-0,77;18,43]; 0,0714
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	19 (5,8)	NR [NE;NE]	327	7 (2,1)	NR [NE;NE]	<b>2,58 [1,12;6,63]; 0,0248</b>	2,86 [1,24;7,44]; 0,0133 2,74 [1,23;6,93]; 0,0130 3,25 [0,40;6,46]; 0,0257
<b>PT: Husten</b>								
Globale Kohorte	265	32 (12,1)	NR [NE;NE]	266	19 (7,1)	NR [NE;NE]	1,42 [0,80;2,59]; 0,2296	1,79 [0,99;3,29]; 0,0526 1,69 [0,99;2,96]; 0,0526 4,93 [-0,06;10,05]; 0,0526
Chinesische Kohorte	61	8 (13,1)	NR [NE;NE]	62	5 (8,1)	NR [NE;NE]	1,42 [0,45;4,80]; 0,5469	1,72 [0,54;6,00]; 0,3606 1,63 [0,57;5,13]; 0,3606 5,05 [-5,99;16,49]; 0,3606
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	40 (12,3)	NR [NE;NE]	327	24 (7,3)	NR [NE;NE]	1,42 [0,85;2,42]; 0,1787	1,77 [1,05;3,05]; 0,0321 1,68 [1,04;2,76]; 0,0321 4,97 [0,43;9,61]; 0,0321

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Husten mit Auswurf</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	7 (2,6)	NR [NE;NE]	1,22 [0,46;3,43]; 0,6883	1,45 [0,55;4,05]; 0,4537 1,43 [0,56;3,90]; 0,4537 1,14 [-1,92;4,33]; 0,4537
Gepoolte Analyse	325	15 (4,6)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	1,26 [0,56;2,95]; 0,5813	1,54 [0,69;3,61]; 0,2946 1,52 [0,70;3,44]; 0,2892 1,16 [-1,67;4,18]; 0,4144
<b>PT: Schluckauf</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	9 (3,4)	NR [NE;NE]	1,12 [0,45;2,83]; 0,8013	1,12 [0,44;2,86]; 0,8087 1,12 [0,46;2,77]; 0,8087 0,39 [-2,88;3,70]; 0,8087
Gepoolte Analyse	325	14 (4,3)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	1,42 [0,64;3,30]; 0,3912	1,43 [0,63;3,36]; 0,3955 1,41 [0,64;3,23]; 0,3942 1,23 [-1,76;4,33]; 0,4155
<b>PT: Schmerzen im Oropharynx</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	5 (1,9)	NR [NE;NE]	1,59 [0,53;5,25]; 0,4115	2,05 [0,72;6,65]; 0,1838 2,01 [0,72;6,37]; 0,1838 1,89 [-0,94;4,96]; 0,1838
Gepoolte Analyse	325	10 (3,1)	NR [NE;NE]	327	7 (2,1)	NR [NE;NE]	1,13 [0,41;3,24]; 0,8070	1,45 [0,55;4,04]; 0,4530 1,44 [0,56;3,92]; 0,4487 0,63 [-2,10;3,45]; 0,6644

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>								
Globale Kohorte	265	117 (44,2)	14,2 [7,8;NE]	266	110 (41,4)	NR [NE;NE]	0,98 [0,75;1,27]; 0,8534	1,12 [0,79;1,58]; 0,5147 1,07 [0,88;1,30]; 0,5147 2,80 [-5,61;11,18]; 0,5147
Chinesische Kohorte	61	32 (52,5)	1,8 [0,6;NE]	62	28 (45,2)	NR [0,8;NE]	1,22 [0,74;2,05]; 0,4341	1,34 [0,66;2,74]; 0,4180 1,16 [0,81;1,69]; 0,4180 7,30 [-10,34;24,63]; 0,4180
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	148 (45,5)	14,1 [5,6;NE]	327	138 (42,2)	NR [NE;NE]	1,01 [0,80;1,28]; 0,9102	1,15 [0,84;1,56]; 0,3884 1,08 [0,91;1,29]; 0,3769 3,33 [-4,27;10,92]; 0,3906
<b>PT: Alopezie</b>								
Globale Kohorte	265	81 (30,6)	NR [NE;NE]	266	89 (33,5)	NR [NE;NE]	0,84 [0,62;1,14]; 0,2722	0,88 [0,61;1,26]; 0,4749 0,91 [0,71;1,17]; 0,4749 -2,89 [-10,81;5,04]; 0,4749
Chinesische Kohorte	61	29 (47,5)	NR [0,7;NE]	62	26 (41,9)	NR [0,8;NE]	1,17 [0,69;2,00]; 0,5531	1,25 [0,62;2,57]; 0,5318 1,13 [0,76;1,70]; 0,5318 5,61 [-11,92;22,91]; 0,5318
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	109 (33,5)	NR [23,8;NE]	327	115 (35,2)	NR [NE;NE]	0,90 [0,69;1,18]; 0,4553	0,93 [0,67;1,29]; 0,6643 0,96 [0,78;1,19]; 0,7264 -1,77 [-9,00;5,47]; 0,6312

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Ausschlag</b>								
Globale Kohorte	265	16 (6,0)	NR [NE;NE]	266	10 (3,8)	NR [NE;NE]	1,26 [0,56;2,96]; 0,5774	1,64 [0,74;3,82]; 0,2219 1,61 [0,75;3,60]; 0,2219 2,28 [-1,41;6,12]; 0,2219
Chinesische Kohorte	61	12 (19,7)	NR [NE;NE]	62	2 (3,2)	NR [NE;NE]	<b>6,03 [1,64;38,81]; 0,0048</b>	7,35 [1,89;48,66]; 0,0027 6,10 [1,76;38,14]; 0,0027 16,45 [5,94;28,16]; 0,0027
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	28 (8,6)	NR [NE;NE]	327	12 (3,7)	NR [NE;NE]	<b>2,05 [1,05;4,23]; 0,0351</b>	2,51 [1,27;5,22]; 0,0072 2,39 [1,27;4,79]; 0,0061 3,83 [0,24;7,77]; 0,0365
<b>PT: Pruritus</b>								
Globale Kohorte	265	21 (7,9)	NR [NE;NE]	266	10 (3,8)	NR [NE;NE]	1,35 [0,60;3,13]; 0,4661	2,20 [1,04;4,97]; 0,0387 2,11 [1,04;4,59]; 0,0387 4,17 [0,22;8,33]; 0,0387
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	23 (7,1)	NR [NE;NE]	327	11 (3,4)	NR [NE;NE]	1,36 [0,64;3,01]; 0,4323	2,19 [1,07;4,75]; 0,0312 2,10 [1,07;4,41]; 0,0312 3,41 [0,13;7,00]; 0,0418

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Trockene Haut</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	5 (1,9)	NR [NE;NE]	1,82 [0,63;5,92]; 0,2707	2,48 [0,90;7,87]; 0,0787 2,41 [0,91;7,49]; 0,0787 2,65 [-0,31;5,90]; 0,0787
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	12 (3,7)	NR [NE;NE]	327	5 (1,5)	NR [NE;NE]	1,82 [0,63;5,92]; 0,2707	2,48 [2,48;2,48]; 0,0786 2,41 [2,41;2,41]; 0,0786 NB [NB;NB]; NB
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>								
Globale Kohorte	265	27 (10,2)	NR [NE;NE]	266	26 (9,8)	NR [NE;NE]	0,89 [0,51;1,56]; 0,6874	1,05 [0,59;1,85]; 0,8735 1,04 [0,62;1,75]; 0,8735 0,41 [-4,73;5,57]; 0,8735
Chinesische Kohorte	61	15 (24,6)	NR [NE;NE]	62	13 (21,0)	NR [NE;NE]	1,23 [0,58;2,63]; 0,5843	1,23 [0,53;2,89]; 0,6318 1,17 [0,61;2,30]; 0,6318 3,62 [-11,26;18,50]; 0,6318
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	42 (12,9)	NR [NE;NE]	327	39 (11,9)	NR [NE;NE]	1,00 [0,64;1,56]; 0,9951	1,10 [0,69;1,77]; 0,6893 1,09 [0,73;1,64]; 0,6737 0,76 [-4,11;5,65]; 0,7589

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Proteinurie</b>								
Chinesische Kohorte	61	9 (14,8)	NR [NE;NE]	62	10 (16,1)	NR [NE;NE]	0,90 [0,36;2,24]; 0,8247	0,90 [0,33;2,41]; 0,8329 0,91 [0,39;2,12]; 0,8329 -1,37 [-14,37;11,63]; 0,8329
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	10 (3,1)	NR [NE;NE]	327	13 (4,0)	NR [NE;NE]	0,77 [0,33;1,75]; 0,5354	0,75 [0,30;1,81]; 0,5255 0,80 [0,36;1,71]; 0,5584 -0,76 [-2,61;0,79]; 0,2982
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>								
Globale Kohorte	265	87 (32,8)	NR [NE;NE]	266	63 (23,7)	NR [NE;NE]	<b>1,51 [1,09;2,09]; 0,0125</b>	1,57 [1,08;2,31]; 0,0191 1,39 [1,05;1,84]; 0,0191 9,15 [1,50;16,74]; 0,0191
Chinesische Kohorte	61	23 (37,7)	NR [1,5;NE]	62	22 (35,5)	NR [3,6;NE]	1,11 [0,61;1,99]; 0,7363	1,10 [0,53;2,30]; 0,7982 1,06 [0,66;1,71]; 0,7982 2,22 [-14,74;19,12]; 0,7982
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	109 (33,5)	NR [NE;NE]	327	85 (26,0)	NR [NE;NE]	<b>1,39 [1,05;1,85]; 0,0230</b>	1,44 [1,03;2,02]; 0,0341 1,28 [1,01;1,63]; 0,0381 7,70 [0,71;14,64]; 0,0308

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Anämie</b>								
Globale Kohorte	265	78 (29,4)	NR [NE;NE]	266	77 (28,9)	NR [NE;NE]	1,01 [0,74;1,39]; 0,9472	1,02 [0,70;1,49]; 0,9019 1,02 [0,78;1,33]; 0,9019 0,49 [-7,25;8,22]; 0,9019
Chinesische Kohorte	61	38 (62,3)	1,5 [1,2;2,1]	62	29 (46,8)	NR [1,4;NE]	1,35 [0,84;2,21]; 0,2189	1,88 [0,92;3,89]; 0,0833 1,33 [0,96;1,88]; 0,0833 15,52 [-2,05;32,46]; 0,0833
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	115 (35,4)	NR [NE;NE]	327	106 (32,4)	NR [NE;NE]	1,09 [0,84;1,42]; 0,5123	1,15 [0,83;1,61]; 0,4052 1,13 [0,92;1,38]; 0,2613 2,61 [-4,48;9,70]; 0,4706
<b>PT: Leukopenie</b>								
Globale Kohorte	265	23 (8,7)	NR [NE;NE]	266	18 (6,8)	NR [NE;NE]	1,29 [0,70;2,41]; 0,4222	1,31 [0,69;2,52]; 0,4086 1,28 [0,71;2,35]; 0,4086 1,91 [-2,66;6,56]; 0,4086
Chinesische Kohorte	61	26 (42,6)	NR [2,4;NE]	62	11 (17,7)	NR [NE;NE]	<b>2,79 [1,41;5,89]; 0,0027</b>	3,44 [1,54;8,12]; 0,0024 2,40 [1,35;4,67]; 0,0024 24,88 [8,98;40,16]; 0,0024
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	48 (14,8)	NR [NE;NE]	327	29 (8,9)	NR [NE;NE]	<b>1,80 [1,14;2,88]; 0,0113</b>	1,88 [1,13;3,15]; 0,0141 1,75 [1,16;2,68]; 0,0071 3,25 [-1,12;7,85]; 0,1454

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Neutropenie</b>								
Globale Kohorte	265	47 (17,7)	NR [NE;NE]	266	36 (13,5)	NR [NE;NE]	1,36 [0,88;2,11]; 0,1619	1,38 [0,86;2,22]; 0,1819 1,31 [0,88;1,97]; 0,1819 4,20 [-1,98;10,41]; 0,1819
Chinesische Kohorte	61	9 (14,8)	NR [NE;NE]	62	3 (4,8)	NR [NE;NE]	3,23 [0,96;14,57]; 0,0577	3,40 [0,96;15,95]; 0,0587 3,05 [0,96;13,26]; 0,0587 9,92 [-0,38;21,11]; 0,0587
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	56 (17,2)	NR [NE;NE]	327	39 (11,9)	NR [NE;NE]	<b>1,50 [1,00;2,28]; 0,0486</b>	1,54 [0,99;2,41]; 0,0544 1,44 [0,99;2,11]; 0,0580 5,76 [0,43;11,10]; 0,0342
<b>PT: Thrombozytopenie</b>								
Globale Kohorte	265	26 (9,8)	NR [NE;NE]	266	27 (10,2)	NR [NE;NE]	0,95 [0,55;1,64]; 0,8598	0,96 [0,54;1,70]; 0,8963 0,97 [0,58;1,62]; 0,8963 -0,34 [-5,49;4,81]; 0,8963
Chinesische Kohorte	61	11 (18,0)	NR [NE;NE]	62	8 (12,9)	NR [NE;NE]	1,35 [0,55;3,49]; 0,5174	1,48 [0,56;4,12]; 0,4305 1,40 [0,61;3,39]; 0,4305 5,13 [-7,77;18,19]; 0,4305
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	37 (11,4)	NR [NE;NE]	327	35 (10,7)	NR [NE;NE]	1,04 [0,66;1,66]; 0,8575	1,07 [0,66;1,76]; 0,7776 1,07 [0,69;1,66]; 0,7621 0,42 [-4,36;5,23]; 0,8635

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
Globale Kohorte	265	134 (50,6)	5,9 [2,3;19,1]	266	133 (50,0)	4,4 [2,4;NE]	0,95 [0,75;1,21]; 0,6961	1,02 [0,73;1,44]; 0,8962 1,01 [0,85;1,20]; 0,8962 0,57 [-7,93;9,05]; 0,8962
Chinesische Kohorte	61	46 (75,4)	0,8 [0,2;1,4]	62	44 (71,0)	0,2 [0,1;0,9]	0,92 [0,61;1,40]; 0,6903	1,25 [0,56;2,82]; 0,5780 1,06 [0,85;1,33]; 0,5780 4,44 [-11,26;20,02]; 0,5780
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	179 (55,1)	2,6 [1,6;7,6]	327	176 (53,8)	3,6 [1,7;5,2]	0,94 [0,76;1,16]; 0,5741	1,06 [0,77;1,44]; 0,7350 1,03 [0,90;1,18]; 0,6539 1,45 [-6,03;8,92]; 0,7036
<b>PT: Abdominalschmerz</b>								
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	11 (3,4)	NR [NE;NE]	327	4 (1,2)	NR [NE;NE]	2,50 [0,84;9,12]; 0,1029	2,83 [0,96;10,29]; 0,0607 2,77 [0,96;9,91]; 0,0606 NB [NB;NB]; NB
<b>PT: Diarrhö</b>								
Globale Kohorte	265	25 (9,4)	NR [NE;NE]	266	27 (10,2)	NR [NE;NE]	0,76 [0,43;1,35]; 0,3518	0,92 [0,52;1,64]; 0,7812 0,93 [0,55;1,56]; 0,7812 -0,72 [-5,83;4,39]; 0,7812
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	30 (9,2)	NR [NE;NE]	327	32 (9,8)	NR [NE;NE]	0,80 [0,47;1,33]; 0,3843	0,94 [0,55;1,58]; 0,8079 0,94 [0,58;1,52]; 0,8072 -0,54 [-5,08;4,00]; 0,8154

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Dyspepsie</b>								
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	6 (1,8)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	0,58 [0,20;1,56]; 0,2843	0,60 [0,20;1,62]; 0,3138 0,60 [0,21;1,60]; 0,3131 -1,12 [-3,69;1,29]; 0,3543
<b>PT: Erbrechen</b>								
Globale Kohorte	265	39 (14,7)	NR [NE;NE]	266	41 (15,4)	NR [NE;NE]	0,94 [0,60;1,45]; 0,7701	0,95 [0,59;1,52]; 0,8225 0,95 [0,64;1,43]; 0,8225 -0,70 [-6,81;5,42]; 0,8225
Chinesische Kohorte	61	17 (27,9)	NR [9,8;NE]	62	23 (37,1)	NR [1,7;NE]	0,64 [0,33;1,20]; 0,1658	0,66 [0,30;1,40]; 0,2740 0,75 [0,44;1,25]; 0,2740 -9,23 [-25,48;7,33]; 0,2740
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	55 (16,9)	NR [NE;NE]	327	64 (19,6)	NR [NE;NE]	0,81 [0,56;1,16]; 0,2570	0,83 [0,56;1,25]; 0,3795 0,86 [0,62;1,18]; 0,3401 -2,05 [-7,79;3,67]; 0,4821

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Obstipation</b>								
Globale Kohorte	265	43 (16,2)	NR [NE;NE]	266	51 (19,2)	NR [NE;NE]	0,77 [0,51;1,16]; 0,2128	0,82 [0,52;1,28]; 0,3735 0,85 [0,58;1,22]; 0,3735 -2,95 [-9,46;3,56]; 0,3735
Chinesische Kohorte	61	24 (39,3)	NR [2,0;NE]	62	21 (33,9)	NR [NE;NE]	1,15 [0,64;2,08]; 0,6421	1,27 [0,61;2,66]; 0,5285 1,16 [0,73;1,88]; 0,5285 5,47 [-11,52;22,29]; 0,5285
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	66 (20,3)	NR [NE;NE]	327	72 (22,0)	NR [NE;NE]	0,87 [0,62;1,21]; 0,4017	0,90 [0,61;1,32]; 0,5945 0,94 [0,70;1,26]; 0,6902 -2,22 [-8,28;3,86]; 0,4726
<b>PT: Schmerzen Oberbauch</b>								
Globale Kohorte	265	14 (5,3)	NR [NE;NE]	266	7 (2,6)	NR [NE;NE]	1,87 [0,77;4,98]; 0,1708	2,06 [0,84;5,52]; 0,1137 2,01 [0,85;5,22]; 0,1137 2,65 [-0,65;6,18]; 0,1137
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	17,20 [0,96;308,18]; 0,0533 15,24 [0,89;261,18]; 0,0602 0,11 [0,03;0,20]; 0,0075
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	20 (6,2)	NR [NE;NE]	327	7 (2,1)	NR [NE;NE]	<b>2,62 [1,14;6,74]; 0,0223</b>	3,00 [1,31;7,75]; 0,0086 2,89 [1,30;7,29]; 0,0082 4,20 [0,83;7,53]; 0,0137

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Übelkeit</b>								
Globale Kohorte	265	88 (33,2)	NR [NE;NE]	266	84 (31,6)	NR [NE;NE]	0,98 [0,72;1,32]; 0,8765	1,08 [0,75;1,55]; 0,6884 1,05 [0,82;1,35]; 0,6884 1,63 [-6,33;9,58]; 0,6884
Chinesische Kohorte	61	20 (32,8)	NR [NE;NE]	62	26 (41,9)	NR [0,8;NE]	0,73 [0,40;1,30]; 0,2791	0,68 [0,32;1,40]; 0,2939 0,78 [0,48;1,24]; 0,2939 -9,15 [-25,90;7,95]; 0,2939
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	107 (32,9)	NR [NE;NE]	327	110 (33,6)	NR [NE;NE]	0,90 [0,69;1,18]; 0,4670	0,97 [0,70;1,34]; 0,8481 0,98 [0,78;1,21]; 0,8213 -0,60 [-7,82;6,62]; 0,8705
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>								
Globale Kohorte	265	81 (30,6)	NR [NE;NE]	266	74 (27,8)	NR [NE;NE]	0,99 [0,72;1,36]; 0,9485	1,14 [0,79;1,66]; 0,4864 1,10 [0,84;1,44]; 0,4864 2,75 [-4,99;10,47]; 0,4864
Chinesische Kohorte	61	11 (18,0)	NR [9,8;NE]	62	9 (14,5)	NR [NE;NE]	1,15 [0,46;2,89]; 0,7679	1,30 [0,50;3,47]; 0,5970 1,24 [0,55;2,88]; 0,5970 3,52 [-9,67;16,81]; 0,5970
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	92 (28,3)	NR [NE;NE]	327	83 (25,4)	NR [NE;NE]	1,01 [0,74;1,36]; 0,9703	1,16 [0,82;1,65]; 0,4001 1,11 [0,86;1,43]; 0,4080 2,96 [-3,72;9,62]; 0,3848

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Geschmacksstörung</b>								
Globale Kohorte	265	15 (5,7)	NR [NE;NE]	266	9 (3,4)	NR [NE;NE]	1,45 [0,63;3,52]; 0,3836	1,71 [0,75;4,15]; 0,2044 1,67 [0,76;3,92]; 0,2044 2,28 [-1,27;5,99]; 0,2044
Gepoolte Analyse	325	15 (4,6)	NR [NE;NE]	327	9 (2,8)	NR [NE;NE]	1,45 [0,63;3,52]; 0,3836	1,71 [1,71;1,71]; 0,2043 1,67 [1,67;1,67]; 0,2043 NB [NB;NB]; NB
<b>PT: Kopfschmerz</b>								
Globale Kohorte	265	16 (6,0)	NR [NE;NE]	266	22 (8,3)	NR [NE;NE]	0,62 [0,32;1,19]; 0,1533	0,71 [0,36;1,38]; 0,3173 0,73 [0,39;1,35]; 0,3173 -2,23 [-6,73;2,18]; 0,3173
Gepoolte Analyse	325	20 (6,2)	NR [NE;NE]	327	24 (7,3)	NR [NE;NE]	0,69 [0,37;1,27]; 0,2391	0,83 [0,44;1,53]; 0,5442 0,84 [0,47;1,48]; 0,5377 -0,88 [-4,88;3,03]; 0,6566
<b>PT: Parästhesie</b>								
Globale Kohorte	265	18 (6,8)	NR [NE;NE]	266	13 (4,9)	NR [NE;NE]	1,27 [0,62;2,67]; 0,5127	1,42 [0,68;3,02]; 0,3482 1,39 [0,70;2,84]; 0,3482 1,91 [-2,12;6,03]; 0,3482
Gepoolte Analyse	325	18 (5,5)	NR [NE;NE]	327	13 (4,0)	NR [NE;NE]	1,27 [0,62;2,67]; 0,5126	1,42 [1,42;1,42]; 0,3481 1,39 [1,39;1,39]; 0,3481 NB [NB;NB]; NB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Schwindelgefühl</b>								
Globale Kohorte	265	22 (8,3)	NR [NE;NE]	266	12 (4,5)	NR [NE;NE]	1,72 [0,86;3,62]; 0,1262	1,92 [0,94;4,08]; 0,0724 1,84 [0,95;3,77]; 0,0724 3,79 [-0,35;8,11]; 0,0724
Gepoolte Analyse	325	27 (8,3)	NR [NE;NE]	327	16 (4,9)	NR [NE;NE]	1,55 [0,84;2,97]; 0,1641	1,76 [0,94;3,41]; 0,0770 1,70 [0,94;3,16]; 0,0773 3,42 [-0,36;7,33]; 0,0755
<b>PT: Periphere Neuropathie</b>								
Globale Kohorte	265	3 (1,1)	NR [NE;NE]	266	11 (4,1)	NR [NE;NE]	<b>0,25 [0,06;0,80]; 0,0182</b>	0,27 [0,06;0,86]; 0,0260 0,27 [0,06;0,87]; 0,0260 -3,00 [-6,04;-0,37]; 0,0260
Gepoolte Analyse	325	3 (0,9)	NR [NE;NE]	327	11 (3,4)	NR [NE;NE]	<b>0,25 [0,06;0,80]; 0,0181</b>	0,27 [0,27;0,27]; 0,0260 0,27 [0,27;0,27]; 0,0260 NB [NB;NB]; NB
<b>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [27,8;NE]	266	9 (3,4)	NR [NE;NE]	1,00 [0,39;2,54]; 0,9922	1,35 [0,56;3,37]; 0,4978 1,34 [0,58;3,23]; 0,4978 1,14 [-2,24;4,63]; 0,4978
Gepoolte Analyse	325	12 (3,7)	NR [27,8;NE]	327	12 (3,7)	NR [NE;NE]	0,75 [0,31;1,77]; 0,5104	1,01 [0,44;2,30]; 0,9894 1,01 [0,46;2,24]; 0,9816 -0,67 [-4,05;2,66]; 0,6980

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	27 (10,2)	NR [NE;NE]	266	25 (9,4)	NR [NE;NE]	0,91 [0,51;1,60]; 0,7339	1,09 [0,62;1,95]; 0,7593 1,08 [0,65;1,83]; 0,7593 0,79 [-4,31;5,91]; 0,7593
Chinesische Kohorte	61	9 (14,8)	NR [NE;NE]	62	5 (8,1)	NR [NE;NE]	1,78 [0,62;5,81]; 0,2889	1,97 [0,64;6,77]; 0,2401 1,83 [0,67;5,67]; 0,2401 6,69 [-4,62;18,45]; 0,2401
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	36 (11,1)	NR [NE;NE]	327	30 (9,2)	NR [NE;NE]	1,05 [0,64;1,73]; 0,8428	1,23 [0,74;2,07]; 0,4195 1,21 [0,76;1,93]; 0,4158 1,81 [-2,85;6,51]; 0,4453
<b>PT: Hypertonie</b>								
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	12 (3,7)	NR [NE;NE]	327	8 (2,4)	NR [NE;NE]	1,35 [0,55;3,50]; 0,5115	1,53 [0,62;3,96]; 0,3525 1,51 [0,64;3,82]; 0,3502 1,07 [-1,56;3,86]; 0,4177

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	16 (6,0)	NR [29,2;NE]	266	11 (4,1)	NR [NE;NE]	1,17 [0,52;2,67]; 0,6989	1,49 [0,68;3,36]; 0,3171 1,46 [0,70;3,18]; 0,3171 1,90 [-1,87;5,80]; 0,3171
Chinesische Kohorte	61	8 (13,1)	NR [NE;NE]	62	6 (9,7)	NR [NE;NE]	1,27 [0,44;3,87]; 0,6546	1,41 [0,46;4,54]; 0,5479 1,36 [0,50;3,90]; 0,5479 3,44 [-8,02;15,15]; 0,5479
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	24 (7,4)	NR [29,2;NE]	327	17 (5,2)	NR [NE;NE]	1,21 [0,64;2,32]; 0,5628	1,46 [0,77;2,83]; 0,2443 1,42 [0,79;2,63]; 0,2455 2,06 [-1,51;5,76]; 0,2546
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	72 (27,2)	NR [13,5;NE]	266	66 (24,8)	NR [7,6;NE]	0,80 [0,56;1,13]; 0,2061	1,13 [0,77;1,67]; 0,5356 1,10 [0,82;1,46]; 0,5356 2,36 [-5,11;9,81]; 0,5356
Chinesische Kohorte	61	15 (24,6)	NR [10,1;NE]	62	16 (25,8)	NR [NE;NE]	0,76 [0,36;1,58]; 0,4663	0,94 [0,41;2,12]; 0,8765 0,95 [0,51;1,77]; 0,8765 -1,22 [-16,56;14,18]; 0,8765
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	87 (26,8)	NR [17,1;NE]	327	82 (25,1)	NR [7,6;NE]	0,79 [0,57;1,09]; 0,1458	1,09 [0,77;1,55]; 0,6222 1,07 [0,82;1,39]; 0,6209 1,68 [-5,05;8,41]; 0,6247

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Harnwegsinfektion</b>								
Globale Kohorte	265	11 (4,2)	NR [NE;NE]	266	10 (3,8)	NR [NE;NE]	0,76 [0,29;1,92]; 0,5588	1,11 [0,46;2,70]; 0,8169 1,10 [0,47;2,61]; 0,8169 0,39 [-3,02;3,84]; 0,8169
Gepoolte Analyse	325	15 (4,6)	NR [NE;NE]	327	13 (4,0)	NR [NE;NE]	0,81 [0,36;1,81]; 0,6060	1,17 [0,55;2,54]; 0,6852 1,16 [0,56;2,44]; 0,6838 0,58 [-2,56;3,78]; 0,7116
<b>PT: Infektion der oberen Atemwege</b>								
Gepoolte Analyse	325	8 (2,5)	NR [NE;NE]	327	11 (3,4)	NR [NE;NE]	0,49 [0,17;1,27]; 0,1438	0,73 [0,28;1,82]; 0,4935 0,73 [0,29;1,78]; 0,4931 -0,86 [-3,57;1,76]; 0,5099
<b>PT: Nasopharyngitis</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	7 (2,6)	NR [NE;NE]	0,84 [0,27;2,53]; 0,7516	1,45 [0,55;4,05]; 0,4537 1,43 [0,56;3,90]; 0,4537 1,14 [-1,92;4,33]; 0,4537
Gepoolte Analyse	325	12 (3,7)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	0,79 [0,30;2,00]; 0,6161	1,22 [0,52;2,92]; 0,6528 1,21 [0,53;2,82]; 0,6547 0,73 [-2,12;3,62]; 0,6044
<b>PT: Pneumonie</b>								
Gepoolte Analyse	325	8 (2,5)	NR [NE;NE]	327	12 (3,7)	NR [NE;NE]	0,61 [0,24;1,48]; 0,2761	0,66 [0,26;1,63]; 0,3705 0,67 [0,27;1,60]; 0,3683 -1,03 [-3,81;1,60]; 0,4336

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>								
Chinesische Kohorte	61	9 (14,8)	NR [NE;NE]	62	6 (9,7)	NR [NE;NE]	1,47 [0,53;4,41]; 0,4578	1,62 [0,54;5,11]; 0,3883 1,52 [0,59;4,31]; 0,3883 5,08 [-6,65;17,10]; 0,3883
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	15 (4,6)	NR [NE;NE]	327	11 (3,4)	NR [NE;NE]	1,24 [0,56;2,79]; 0,5972	1,42 [0,63;3,26]; 0,3963 1,39 [0,66;3,01]; 0,3868 0,59 [-1,88;3,21]; 0,6299
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	44 (16,6)	NR [NE;NE]	266	33 (12,4)	NR [NE;NE]	1,07 [0,67;1,71]; 0,7875	1,41 [0,87;2,30]; 0,1690 1,34 [0,88;2,05]; 0,1690 4,20 [-1,79;10,23]; 0,1690
Chinesische Kohorte	61	10 (16,4)	NR [8,1;NE]	62	9 (14,5)	NR [NE;NE]	0,83 [0,31;2,16]; 0,6951	1,15 [0,43;3,13]; 0,7733 1,13 [0,49;2,66]; 0,7733 1,88 [-11,08;14,93]; 0,7733
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	53 (16,3)	NR [NE;NE]	327	42 (12,8)	NR [NE;NE]	0,99 [0,65;1,51]; 0,9579	1,32 [0,86;2,06]; 0,2093 1,27 [0,87;1,86]; 0,2099 3,49 [-1,93;8,93]; 0,2068
<b>PT: Angst</b>								
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	6 (1,8)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	0,43 [0,13;1,22]; 0,1145	0,60 [0,20;1,62]; 0,3138 0,60 [0,21;1,60]; 0,3131 -1,12 [-3,69;1,29]; 0,3543

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Schlaflosigkeit</b>								
Globale Kohorte	265	23 (8,7)	NR [NE;NE]	266	13 (4,9)	NR [NE;NE]	1,61 [0,81;3,29]; 0,1738	1,85 [0,93;3,83]; 0,0804 1,78 [0,93;3,54]; 0,0804 3,79 [-0,47;8,22]; 0,0804
Chinesische Kohorte	61	6 (9,8)	NR [NE;NE]	62	8 (12,9)	NR [NE;NE]	0,65 [0,21;1,87]; 0,4188	0,74 [0,23;2,26]; 0,5917 0,76 [0,26;2,07]; 0,5917 -3,07 [-14,71;8,44]; 0,5917
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	28 (8,6)	NR [NE;NE]	327	21 (6,4)	NR [NE;NE]	1,19 [0,67;2,13]; 0,5608	1,38 [0,77;2,51]; 0,2842 1,33 [0,78;2,32]; 0,2982 2,64 [-1,35;6,68]; 0,1912
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>								
Globale Kohorte	265	60 (22,6)	NR [NE;NE]	266	51 (19,2)	NR [NE;NE]	1,05 [0,72;1,54]; 0,8135	1,23 [0,81;1,88]; 0,3255 1,18 [0,85;1,65]; 0,3255 3,47 [-3,45;10,39]; 0,3255
Chinesische Kohorte	61	10 (16,4)	NR [9,8;NE]	62	10 (16,1)	NR [NE;NE]	0,84 [0,33;2,09]; 0,7088	1,02 [0,39;2,69]; 0,9683 1,02 [0,45;2,31]; 0,9683 0,26 [-12,96;13,54]; 0,9683
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	70 (21,5)	NR [NE;NE]	327	61 (18,7)	NR [NE;NE]	1,01 [0,71;1,44]; 0,9422	1,20 [0,82;1,76]; 0,3590 1,16 [0,85;1,57]; 0,3552 2,78 [-3,36;8,92]; 0,3748

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Arthralgie</b>								
Globale Kohorte	265	8 (3,0)	NR [NE;NE]	266	11 (4,1)	NR [NE;NE]	0,42 [0,13;1,16]; 0,0965	0,72 [0,28;1,81]; 0,4877 0,73 [0,29;1,77]; 0,4877 -1,12 [-4,45;2,11]; 0,4877
Gepoolte Analyse	325	10 (3,1)	NR [NE;NE]	327	14 (4,3)	NR [NE;NE]	0,40 [0,14;1,01]; 0,0513	0,71 [0,30;1,61]; 0,4134 0,72 [0,31;1,58]; 0,4133 -1,20 [-4,22;1,74]; 0,4158
<b>PT: Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend</b>								
Gepoolte Analyse	325	10 (3,1)	NR [NE;NE]	327	8 (2,4)	NR [NE;NE]	1,00 [0,37;2,68]; 0,9943	1,27 [0,49;3,35]; 0,6233 1,26 [0,50;3,26]; 0,6224 0,59 [-2,04;3,29]; 0,6513
<b>PT: Rückenschmerzen</b>								
Globale Kohorte	265	22 (8,3)	NR [NE;NE]	266	17 (6,4)	NR [NE;NE]	1,10 [0,57;2,12]; 0,7818	1,33 [0,69;2,59]; 0,3981 1,30 [0,71;2,43]; 0,3981 1,91 [-2,56;6,46]; 0,3981
Gepoolte Analyse	325	25 (7,7)	NR [NE;NE]	327	22 (6,7)	NR [NE;NE]	0,99 [0,55;1,78]; 0,9629	1,16 [0,64;2,11]; 0,6345 1,14 [0,66;2,00]; 0,6320 0,89 [-3,15;4,97]; 0,6641

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Schmerz in einer Extremität</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	4 (1,5)	NR [NE;NE]	2,03 [0,65;7,52]; 0,2258	2,57 [0,85;9,46]; 0,0973 2,51 [0,85;9,06]; 0,0973 2,27 [-0,43;5,28]; 0,0973
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	13 (4,0)	NR [NE;NE]	327	4 (1,2)	NR [NE;NE]	2,75 [0,95;9,88]; 0,0618	3,36 [1,18;12,04]; 0,0226 3,27 [1,17;11,51]; 0,0226 NB [NB;NB]; NB
<b>PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	5 (1,9)	NR [NE;NE]	1,71 [0,59;5,58]; 0,3266	2,05 [0,72;6,65]; 0,1838 2,01 [0,72;6,37]; 0,1838 1,89 [-0,94;4,96]; 0,1838
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	14 (4,3)	NR [NE;NE]	327	5 (1,5)	NR [NE;NE]	2,39 [0,90;7,47]; 0,0816	2,90 [1,10;9,06]; 0,0315 2,82 [1,09;8,65]; 0,0313 3,32 [0,85;5,83]; 0,0247

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
Globale Kohorte	265	73 (27,5)	NR [24,4;NE]	266	72 (27,1)	NR [NE;NE]	0,85 [0,60;1,18]; 0,3284	1,02 [0,70;1,50]; 0,9013 1,02 [0,77;1,35]; 0,9013 0,48 [-7,10;8,06]; 0,9013
Chinesische Kohorte	61	29 (47,5)	NR [1,1;NE]	62	29 (46,8)	NR [1,0;NE]	0,98 [0,58;1,65]; 0,9434	1,03 [0,51;2,10]; 0,9321 1,02 [0,69;1,49]; 0,9321 0,77 [-16,76;18,26]; 0,9321
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	102 (31,4)	NR [24,4;NE]	327	100 (30,6)	NR [NE;NE]	0,89 [0,67;1,19]; 0,4399	1,04 [0,74;1,46]; 0,8136 1,03 [0,82;1,28]; 0,8190 0,84 [-6,12;7,81]; 0,8122
<b>PT: Appetit vermindert</b>								
Globale Kohorte	265	46 (17,4)	NR [NE;NE]	266	44 (16,5)	NR [NE;NE]	0,89 [0,58;1,37]; 0,5993	1,06 [0,67;1,67]; 0,8019 1,05 [0,72;1,53]; 0,8019 0,82 [-5,59;7,23]; 0,8019
Chinesische Kohorte	61	27 (44,3)	NR [2,4;NE]	62	26 (41,9)	NR [2,3;NE]	1,04 [0,61;1,79]; 0,8854	1,10 [0,54;2,25]; 0,7944 1,06 [0,70;1,60]; 0,7944 2,33 [-15,09;19,66]; 0,7944
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	73 (22,5)	NR [NE;NE]	327	69 (21,1)	NR [NE;NE]	0,96 [0,69;1,35]; 0,8199	1,09 [0,74;1,61]; 0,6523 1,07 [0,81;1,41]; 0,6549 1,33 [-4,67;7,34]; 0,6634

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Hyperglykämie</b>								
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	10 (3,1)	NR [NE;NE]	327	9 (2,8)	NR [NE;NE]	0,72 [0,26;1,94]; 0,5120	1,12 [0,45;2,86]; 0,8060 1,12 [0,46;2,78]; 0,8069 0,39 [-2,30;3,09]; 0,7702
<b>PT: Hypokaliämie</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	10 (3,8)	NR [NE;NE]	1,20 [0,52;2,84]; 0,6685	1,21 [0,51;2,92]; 0,6564 1,20 [0,53;2,81]; 0,6564 0,77 [-2,70;4,30]; 0,6564
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	10 (16,1)	NR [NE;NE]	0,68 [0,25;1,76]; 0,4244	0,67 [0,23;1,89]; 0,4535 0,71 [0,27;1,73]; 0,4535 -4,65 [-17,15;7,72]; 0,4535
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	19 (5,8)	NR [NE;NE]	327	20 (6,1)	NR [NE;NE]	0,94 [0,50;1,76]; 0,8378	0,96 [0,49;1,85]; 0,8909 0,95 [0,51;1,73]; 0,8554 0,38 [-3,01;3,74]; 0,8197
<b>PT: Hypomagnesiämie</b>								
Globale Kohorte	265	16 (6,0)	NR [NE;NE]	266	11 (4,1)	NR [NE;NE]	1,19 [0,54;2,70]; 0,6680	1,49 [0,68;3,36]; 0,3171 1,46 [0,70;3,18]; 0,3171 1,90 [-1,87;5,80]; 0,3171
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	17 (5,2)	NR [NE;NE]	327	13 (4,0)	NR [NE;NE]	1,08 [0,51;2,32]; 0,8345	1,33 [0,64;2,85]; 0,4450 1,32 [0,65;2,72]; 0,4408 0,85 [-2,36;4,25]; 0,6056

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Hyponatriämie</b>								
Globale Kohorte	265	16 (6,0)	NR [NE;NE]	266	5 (1,9)	NR [NE;NE]	<b>2,72 [1,05;8,40]; 0,0392</b>	3,35 [1,29;10,38]; 0,0118 3,21 [1,28;9,71]; 0,0118 4,16 [0,95;7,74]; 0,0118
Chinesische Kohorte	61	2 (3,3)	NR [NE;NE]	62	9 (14,5)	NR [6,7;NE]	<b>0,18 [0,03;0,72]; 0,0132</b>	0,20 [0,03;0,82]; 0,0235 0,23 [0,04;0,83]; 0,0235 -11,24 [-22,02;-1,60]; 0,0235
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	18 (5,5)	NR [NE;NE]	327	14 (4,3)	NR [NE;NE]	1,07 [0,53;2,22]; 0,8470	1,32 [0,64;2,75]; 0,4518 1,26 [0,64;2,53]; 0,5016 2,86 [-0,35;6,07]; 0,0786
<b>SOC: Untersuchungen</b>								
Globale Kohorte	265	53 (20,0)	NR [NE;NE]	266	50 (18,8)	NR [NE;NE]	0,89 [0,59;1,33]; 0,5644	1,08 [0,70;1,66]; 0,7259 1,06 [0,75;1,51]; 0,7259 1,20 [-5,54;7,95]; 0,7259
Chinesische Kohorte	61	31 (50,8)	3,9 [1,4;NE]	62	25 (40,3)	NR [2,4;NE]	1,22 [0,72;2,08]; 0,4689	1,53 [0,75;3,14]; 0,2420 1,26 [0,85;1,89]; 0,2420 10,50 [-7,09;27,66]; 0,2420
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	83 (25,5)	NR [NE;NE]	327	75 (22,9)	NR [NE;NE]	0,98 [0,71;1,35]; 0,9111	1,17 [0,81;1,69]; 0,4155 1,14 [0,88;1,48]; 0,3355 2,06 [-4,22;8,37]; 0,5203

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Alaninaminotransferase erhöht</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	9 (3,4)	NR [NE;NE]	1,26 [0,53;3,10]; 0,5938	1,35 [0,56;3,37]; 0,4978 1,34 [0,58;3,23]; 0,4978 1,14 [-2,24;4,63]; 0,4978
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	16 (4,9)	NR [NE;NE]	327	15 (4,6)	NR [NE;NE]	1,02 [0,50;2,09]; 0,9513	1,08 [0,52;2,25]; 0,8361 1,07 [0,54;2,14]; 0,8507 0,70 [-2,54;3,94]; 0,6627
<b>PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	6 (2,3)	NR [NE;NE]	1,79 [0,68;5,21]; 0,2423	2,06 [0,79;5,98]; 0,1442 2,01 [0,79;5,69]; 0,1442 2,27 [-0,81;5,58]; 0,1442
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	14 (4,3)	NR [NE;NE]	327	10 (3,1)	NR [NE;NE]	1,26 [0,55;2,95]; 0,5857	1,43 [0,63;3,36]; 0,3945 1,40 [0,64;3,21]; 0,3998 1,57 [-1,39;4,56]; 0,2883

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Aspartataminotransferase erhöht</b>								
Globale Kohorte	265	13 (4,9)	NR [NE;NE]	266	7 (2,6)	NR [NE;NE]	1,41 [0,54;3,89]; 0,4811	1,91 [0,77;5,15]; 0,1656 1,86 [0,78;4,89]; 0,1656 2,27 [-0,97;5,73]; 0,1656
Chinesische Kohorte	61	9 (14,8)	NR [NE;NE]	62	5 (8,1)	NR [NE;NE]	1,77 [0,61;5,76]; 0,2966	1,97 [0,64;6,77]; 0,2401 1,83 [0,67;5,67]; 0,2401 6,69 [-4,62;18,45]; 0,2401
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	22 (6,8)	NR [NE;NE]	327	12 (3,7)	NR [NE;NE]	1,56 [0,77;3,31]; 0,2217	1,93 [0,95;4,12]; 0,0692 1,85 [0,95;3,78]; 0,0692 2,63 [-0,49;6,00]; 0,0974
<b>PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	5 (1,9)	NR [NE;NE]	1,63 [0,55;5,34]; 0,3818	2,05 [0,72;6,65]; 0,1838 2,01 [0,72;6,37]; 0,1838 1,89 [-0,94;4,96]; 0,1838
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	12 (3,7)	NR [NE;NE]	327	8 (2,4)	NR [NE;NE]	1,27 [0,51;3,30]; 0,6117	1,53 [0,62;3,96]; 0,3537 1,51 [0,63;3,80]; 0,3567 1,44 [-1,24;4,22]; 0,2815

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Gewicht erniedrigt</b>								
Chinesische Kohorte	61	8 (13,1)	NR [NE;NE]	62	5 (8,1)	NR [NE;NE]	1,64 [0,54;5,42]; 0,3820	1,72 [0,54;6,00]; 0,3606 1,63 [0,57;5,13]; 0,3606 5,05 [-5,99;16,49]; 0,3606
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	16 (4,9)	NR [NE;NE]	327	13 (4,0)	NR [NE;NE]	1,23 [0,59;2,59]; 0,5860	1,26 [0,59;2,73]; 0,5469 1,25 [0,62;2,59]; 0,5290 0,35 [-2,54;3,36]; 0,8071
<b>PT: Kreatinin im Blut erhöht</b>								
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	10 (3,1)	NR [NE;NE]	327	11 (3,4)	NR [NE;NE]	0,91 [0,38;2,16]; 0,8293	0,91 [0,37;2,21]; 0,8407 0,92 [0,39;2,14]; 0,8463 -0,34 [-2,86;2,14]; 0,7772
<b>PT: Laktatdehydrogenase im Blut erhöht</b>								
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	7 (2,2)	NR [NE;NE]	327	12 (3,7)	NR [NE;NE]	0,57 [0,21;1,41]; 0,2263	0,58 [0,21;1,46]; 0,2478 0,58 [0,22;1,43]; 0,2421 -1,07 [-3,91;1,52]; 0,4132

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Leukozytenzahl erniedrigt</b>								
Globale Kohorte	265	10 (3,8)	NR [NE;NE]	266	11 (4,1)	NR [NE;NE]	0,88 [0,36;2,08]; 0,7610	0,91 [0,37;2,19]; 0,8306 0,91 [0,39;2,13]; 0,8306 -0,36 [-3,81;3,06]; 0,8306
Chinesische Kohorte	61	14 (23,0)	NR [NE;NE]	62	17 (27,4)	NR [NE;NE]	0,80 [0,39;1,61]; 0,5259	0,79 [0,34;1,78]; 0,5679 0,84 [0,44;1,55]; 0,5679 -4,47 [-19,76;10,93]; 0,5679
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	23 (7,1)	NR [NE;NE]	327	28 (8,6)	NR [NE;NE]	0,79 [0,45;1,37]; 0,4071	0,80 [0,43;1,46]; 0,4693 0,83 [0,50;1,37]; 0,4686 -0,90 [-4,25;2,34]; 0,5781
<b>PT: Neutrophilenzahl erniedrigt</b>								
Globale Kohorte	265	9 (3,4)	NR [NE;NE]	266	14 (5,3)	NR [NE;NE]	0,64 [0,27;1,47]; 0,2953	0,63 [0,26;1,47]; 0,2888 0,65 [0,27;1,45]; 0,2888 -1,87 [-5,50;1,63]; 0,2888
Chinesische Kohorte	61	14 (23,0)	NR [NE;NE]	62	7 (11,3)	NR [NE;NE]	2,16 [0,90;5,69]; 0,0866	2,34 [0,90;6,63]; 0,0833 2,03 [0,91;5,05]; 0,0833 11,66 [-1,57;25,10]; 0,0833
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	22 (6,8)	NR [NE;NE]	327	21 (6,4)	NR [NE;NE]	1,09 [0,59;1,98]; 0,7891	1,07 [0,56;2,01]; 0,8451 1,11 [0,63;1,96]; 0,7263 -1,42 [-4,77;1,97]; 0,3989

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Thrombozytenzahl vermindert</b>								
Globale Kohorte	265	12 (4,5)	NR [NE;NE]	266	8 (3,0)	NR [NE;NE]	1,44 [0,59;3,68]; 0,4229	1,53 [0,62;3,96]; 0,3559 1,51 [0,63;3,79]; 0,3559 1,52 [-1,77;4,95]; 0,3559
Chinesische Kohorte	61	6 (9,8)	NR [NE;NE]	62	9 (14,5)	NR [NE;NE]	0,67 [0,22;1,85]; 0,4386	0,64 [0,20;1,91]; 0,4263 0,68 [0,24;1,77]; 0,4263 -4,68 [-16,63;7,08]; 0,4263
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	18 (5,5)	NR [NE;NE]	327	17 (5,2)	NR [NE;NE]	1,03 [0,53;2,02]; 0,9228	1,07 [0,54;2,16]; 0,8386 1,05 [0,55;2,00]; 0,8813 1,08 [-2,14;4,31]; 0,4989
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>								
Globale Kohorte	265	17 (6,4)	NR [NE;NE]	266	12 (4,5)	NR [NE;NE]	0,91 [0,40;2,06]; 0,8140	1,45 [0,68;3,17]; 0,3333 1,42 [0,70;3,00]; 0,3333 1,90 [-2,00;5,92]; 0,3333
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	18 (5,5)	NR [NE;NE]	327	16 (4,9)	NR [NE;NE]	0,73 [0,34;1,53]; 0,4004	1,14 [0,57;2,30]; 0,7119 1,13 [0,59;2,21]; 0,7055 0,36 [-3,23;4,00]; 0,8435

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<p>Analysepopulation: SAS</p> <p>Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020</p> <p>Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>Für die Globale Kohorte und die Gepoolte Analyse wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind. Für die Chinesische Kohorte wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten, und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: Schätzung des HR basierte für die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) verwendet.</p> <p>c: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) adjustiert. Likelihood-Ratio KI und Tests basieren auf einem Profil-Likelihood-Ansatz; p-Werte waren zweiseitig. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurden die Effektmaße OR, RR und ARR lokal berechnet, für das OR und RR wurde eine Nullzellenkorrektur verwendet.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechnet (Modell konvergiert nicht oder Parameter kann nicht geschätzt werden); NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; vs.: Versus</p> <p>Quelle: (45-47)</p>								

## Häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 1+2) nach SOC und PT

### *Globale Kohorte*

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht schweren unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$  und mindestens 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme zeigte sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 1,51 [1,09;2,09];  $p=0,0125$ ). Auch für die SOC endokrine Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 9,03 [3,94;26,08];  $p<0,0001$ ). Für die PT Hyperthyroidismus und Hypothyreose der SOC endokrine Erkrankungen zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 25,57 [5,42;456,56];  $p<0,0001$  bzw. 5,09 [1,95;17,40];  $p=0,0004$ ). Für den PT Hyponatriämie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 2,72 [1,05;8,40];  $p=0,0392$ ).

Für den PT periphere Neuropathie zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,25 [0,06;0,80];  $p=0,0182$ ).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen nicht schweren unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### *Chinesische Kohorte*

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht schweren unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 10\%$  in mindestens einem der Behandlungsarme zeigte sich für die SOC endokrine Erkrankungen sowie den zugehörigen PT Hyperthyroidismus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 8,11 [2,30;51,33];  $p=0,0004$  bzw. 6,81 [1,21;127,28];  $p=0,0270$ ). Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 2,35 [1,18;5,00];  $p=0,0142$ ). Ebenso zeigte sich für die PT Ausschlag und Leukopenie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 6,03 [1,64;38,81];  $p=0,0048$  bzw. 2,79 [1,41;5,89];  $p=0,0027$ ).

Für den PT Hyponatriämie zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,18 [0,03;0,72];  $p=0,0132$ ).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen nicht schweren unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### ***Gepoolte Analyse***

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$  und mindestens 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme zeigte sich für den PT periphere Neuropathie (HR [95%-KI]: 0,25 [0,06;0,80];  $p=0,0181$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab+EP.

Für die SOC endokrine Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 8,77 [4,30;21,08];  $p<0,0001$ ). Für die PT Hyperthyroidismus und Hypothyreose der SOC endokrine Erkrankungen zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 16,17 [4,91;99,81];  $p<0,0001$  bzw. 5,10 [2,15;15,01];  $p<0,0001$ ). Für die PT Hämoptoe (HR [95%-KI]: 2,58 [1,12;6,63];  $p=0,0248$ ), PT Ausschlag (HR [95%-KI]: 2,05 [1,05;4,23];  $p=0,0351$ ), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95%-KI]: 1,39 [1,05;1,85];  $p=0,0230$ ), PT Leukopenie (HR [95%-KI]: 1,80 [1,14;2,88];  $p=0,0113$ ), PT Neutropenie (HR [95%-KI]: 1,50 [1,00;2,28];  $p=0,0486$ ) und den PT Schmerzen im Oberbauch (HR [95%-KI]: 2,62 [1,14;6,74];  $p=0,0223$ ) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab+EP.

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen nicht schweren unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven wurden in Anhang 4-G dargestellt.

### **4.3.1.3.1.7.7 Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT**

Tabelle 4-44 liefert einen Überblick zu Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte gemäß der Dossievorlage in deskriptiver Form.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP		EP	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
Globale Kohorte	265	3 (1,1)	266	4 (1,5)
Chinesische Kohorte	61	3 (4,9)	62	3 (4,8)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	6 (1,8)	327	7 (2,1)
<b>PT: Asthenie</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
Chinesische Kohorte	61	0 (0,0)	62	1 (1,6)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	1 (0,3)
<b>PT: Fieber</b>				
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Multiorgandysfunktionssyndrom</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>PT: Plötzlicher Herztod</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>PT: Plötzlicher Tod</b>				
Globale Kohorte	265	2 (0,8)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	2 (0,6)	327	1 (0,3)
<b>PT: Tod</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
Chinesische Kohorte	61	2 (3,3)	62	2 (3,2)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	2 (0,6)	327	3 (0,9)
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
Globale Kohorte	265	6 (2,3)	266	1 (0,4)
Chinesische Kohorte	61	2 (3,3)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	8 (2,5)	327	1 (0,3)

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP		EP	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>PT: Akute respiratorische Insuffizienz</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>PT: Aspiration</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Interstitielle Lungenerkrankung</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Lungenembolie</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Lungenerkrankung</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Pneumonitis</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Pulmonalarterienthrombose</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Respiratorische Insuffizienz</b>				
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Schlafapnoe-Syndrom</b>				
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP		EP	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>PT: Zystische Lungenerkrankung</b>				
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
Globale Kohorte	265	4 (1,5)	266	5 (1,9)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	4 (1,2)	327	5 (1,5)
<b>PT: Akute Nierenschädigung</b>				
Globale Kohorte	265	3 (1,1)	266	4 (1,5)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	3 (0,9)	327	4 (1,2)
<b>PT: Nierenversagen</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>PT: Toxische Nephropathie</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
Globale Kohorte	265	2 (0,8)	266	6 (2,3)
Chinesische Kohorte	61	2 (3,3)	62	1 (1,6)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	4 (1,2)	327	7 (2,1)
<b>PT: Anämie</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	2 (0,6)	327	0 (0,0)
<b>PT: Hämatotoxizität</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>PT: Knochenmarksversagen</b>				
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP		EP	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>PT: Neutropenie</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	2 (0,8)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	2 (0,6)
<b>PT: Panzytopenie</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	1 (0,3)
<b>PT: Thrombozytopenie</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	3 (1,1)
Chinesische Kohorte	61	0 (0,0)	62	1 (1,6)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	4 (1,2)
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Diarrhö</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	3 (1,1)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	3 (0,9)
<b>PT: Apoplektischer Insult</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>PT: Ischämischer Schlaganfall</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>PT: Krampfanfall</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP		EP	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>PT: Neurotoxizität</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	2 (0,8)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	2 (0,6)
<b>PT: Taubheit</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	2 (0,8)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	2 (0,6)
<b>PT: Tinnitus</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>PT: Blutung</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	4 (1,5)
Chinesische Kohorte	61	2 (3,3)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	3 (0,9)	327	4 (1,2)
<b>PT: Akute Herzinsuffizienz</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>PT: Akuter Myokardinfarkt</b>				
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP		EP	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>PT: Arrhythmie</b>				
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Herzaneurysma</b>				
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Herzinsuffizienz</b>				
Chinesische Kohorte	61	2 (3,3)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	2 (0,6)	327	0 (0,0)
<b>PT: Herzstillstand</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	1 (0,3)
<b>PT: Kardiomegalie</b>				
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Kardiopulmonales Versagen</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>PT: Vorhofflimmern</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
Globale Kohorte	265	4 (1,5)	266	2 (0,8)
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	62	1 (1,6)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	5 (1,5)	327	3 (0,9)
<b>PT: Bakterielle Harnwegsinfektion</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP		EP	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>PT: Hepatitis C</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Infektiöser Pleuraerguss</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>PT: Infektion</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Lungeninfektion</b>				
Chinesische Kohorte	61	0 (0,0)	62	1 (1,6)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>PT: Pneumonie</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	1 (0,3)
<b>PT: Sepsis</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
Globale Kohorte	265	2 (0,8)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	2 (0,6)	327	0 (0,0)
<b>PT: Lebertoxizität</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Leberversagen</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP		EP	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Muskelschwäche</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	1 (0,4)
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	2 (0,6)	327	1 (0,3)
<b>PT: Diabetische Ketoazidose</b>				
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	266	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Hypokaliämie</b>				
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	62	0 (0,0)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	327	0 (0,0)
<b>PT: Tumorlysesyndrom</b>				
Globale Kohorte	265	0 (0,0)	266	1 (0,4)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>SOC: Untersuchungen</b>				
Chinesische Kohorte	61	3 (4,9)	62	3 (4,8)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	3 (0,9)	327	3 (0,9)
<b>PT: Hämoglobin erniedrigt</b>				
Chinesische Kohorte	61	0 (0,0)	62	1 (1,6)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)
<b>PT: Kreatinin im Blut erhöht</b>				
Chinesische Kohorte	61	0 (0,0)	62	1 (1,6)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	0 (0,0)	327	1 (0,3)

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP		EP	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>PT: Kreatinin-clearance vermindert</b>				
Chinesische Kohorte	61	3 (4,9)	62	1 (1,6)
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	3 (0,9)	327	1 (0,3)
Analysepopulation: SAS Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020 Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020 Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte) Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten, und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class Quelle: (45-47)				

## Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

### *Globale Kohorte*

Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten bei 10,2% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm und bei 9,4% der Patienten im EP-Arm auf.

Zu den SOC mit den häufigsten Behandlungsabbrüchen (>1%) gehörten im Durvalumab+EP-Arm Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2,3%), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (1,5%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (1,5%) sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (1,1%); im EP-Arm waren es die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (2,3%), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (1,9%), Herzerkrankungen (1,5%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (1,5%) und Erkrankungen des Nervensystems (1,1%).

### *Chinesische Kohorte*

Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten bei 16,4% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm und bei 11,3% der Patienten im EP-Arm auf.

Zu den SOC mit den häufigsten Behandlungsabbrüchen (>1%) gehörten im Durvalumab+EP-Arm allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (4,9%), Untersuchungen (4,9%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (3,3%), Herzerkrankungen (3,3%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (3,3%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (1,6%) und Stoffwechsel- und

Ernährungsstörungen (1,6%); im EP-Arm waren es die SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (4,8%), Untersuchungen (4,8%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (1,6%) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (1,6%).

### ***Gepoolte Analyse***

Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten bei 11,4% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm und bei 9,8% der Patienten im EP-Arm auf.

Zu den SOC mit den häufigsten Behandlungsabbrüchen (>1%) gehörten im Durvalumab+EP-Arm Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2,5%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (1,8%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (1,5%), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (1,2%), sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (1,2%); im EP-Arm waren es die SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (2,1%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (2,1%), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (1,5%) und Herzerkrankungen (1,2%).

### **4.3.1.3.1.7.8 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie**

Tabelle 4-45 liefert einen Überblick zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse nach Kategorie getrennt nach unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und nicht schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 1+2).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Kategorie: Dermatitis/Hautausschlag</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	31 (11,7)	NR [NE;NE]	266	14 (5,3)	NR [NE;NE]	1,77 [0,93;3,49]; 0,0805	2,38 [1,26;4,73]; 0,0071 2,22 [1,24;4,22]; 0,0071 6,43 [1,77;11,30]; 0,0071
Chinesische Kohorte	61	12 (19,7)	NR [NE;NE]	62	2 (3,2)	NR [NE;NE]	<b>6,03 [1,64;38,81]; 0,0048</b>	7,35 [1,89;48,66]; 0,0027 6,10 [1,76;38,14]; 0,0027 16,45 [5,94;28,16]; 0,0027
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	43 (13,2)	NR [NE;NE]	327	16 (4,9)	NR [NE;NE]	<b>2,30 [1,30;4,25]; 0,0037</b>	2,97 [1,67;5,55]; 0,0002 2,72 [1,60;4,87]; 0,0001 8,20 [3,82;12,77]; 0,0003

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	31 (11,7)	NR [NE;NE]	266	14 (5,3)	NR [NE;NE]	1,77 [0,93;3,49]; 0,0805	2,38 [1,26;4,73]; 0,0071 2,22 [1,24;4,22]; 0,0071 6,43 [1,77;11,30]; 0,0071
Chinesische Kohorte	61	12 (19,7)	NR [NE;NE]	62	2 (3,2)	NR [NE;NE]	<b>6,03 [1,64;38,81]; 0,0048</b>	7,35 [1,89;48,66]; 0,0027 6,10 [1,76;38,14]; 0,0027 16,45 [5,94;28,16]; 0,0027
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	43 (13,2)	NR [NE;NE]	327	16 (4,9)	NR [NE;NE]	<b>2,30 [1,30;4,25]; 0,0037</b>	2,97 [1,67;5,55]; 0,0002 2,72 [1,60;4,87]; 0,0001 8,20 [3,82;12,77]; 0,0003
<b>Kategorie: Diabetes mellitus Typ 1</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	2 (0,8)	NE [NE;NE]	266	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	5,06 [0,24;105,84]; 0,2962 5,02 [0,24;104,04]; 0,2970 0,01 [-0,01;0,02]; 0,2442
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	2 (0,6)	NE [NE;NE]	327	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	5,06 [0,24;105,84]; 0,2958 5,03 [0,24;104,38]; 0,2964 0,01 [-0,00;0,02]; 0,2447

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	2 (0,8)	NE [NE;NE]	266	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	5,06 [0,24;105,84]; 0,2962 5,02 [0,24;104,04]; 0,2970 0,01 [-0,01;0,02]; 0,2442
Gepoolte Analyse	325	2 (0,6)	NE [NE;NE]	327	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	5,06 [0,24;105,84]; 0,2958 5,03 [0,24;104,38]; 0,2964 0,01 [-0,00;0,02]; 0,2447
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	2 (0,8)	NE [NE;NE]	266	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	5,06 [0,24;105,84]; 0,2962 5,02 [0,24;104,04]; 0,2970 0,01 [-0,01;0,02]; 0,2442
Gepoolte Analyse	325	2 (0,6)	NE [NE;NE]	327	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	5,06 [0,24;105,84]; 0,2958 5,03 [0,24;104,38]; 0,2964 0,01 [-0,00;0,02]; 0,2447

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Kategorie: Diarrhö/Kolitis</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	29 (10,9)	NR [NE;NE]	266	31 (11,7)	NR [NE;NE]	0,76 [0,44;1,29]; 0,3109	0,93 [0,54;1,60]; 0,7959 0,94 [0,58;1,52]; 0,7959 -0,71 [-6,15;4,72]; 0,7959
Chinesische Kohorte	61	6 (9,8)	NR [NE;NE]	62	6 (9,7)	NR [NE;NE]	0,96 [0,30;3,08]; 0,9501	1,02 [0,30;3,44]; 0,9763 1,02 [0,33;3,08]; 0,9763 0,16 [-10,74;11,12]; 0,9763
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	35 (10,8)	NR [NE;NE]	327	37 (11,3)	NR [NE;NE]	0,79 [0,49;1,28]; 0,3449	0,95 [0,58;1,54]; 0,8231 0,95 [0,61;1,47]; 0,8224 -0,53 [-5,37;4,31]; 0,8287
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	2 (0,8)	NR [NE;NE]	266	4 (1,5)	NR [NE;NE]	0,25 [0,01;1,69]; 0,1645	0,50 [0,07;2,57]; 0,4097 0,50 [0,07;2,55]; 0,4097 -0,75 [-2,86;1,16]; 0,4097
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,10 [0,12;77,57]; 0,4911 3,05 [0,13;73,40]; 0,4922 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4660
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	3 (0,9)	NR [NE;NE]	327	4 (1,2)	NR [NE;NE]	0,49 [0,07;2,53]; 0,4025	0,75 [0,15;3,44]; 0,7089 0,75 [0,15;3,39]; 0,7079 -0,23 [-2,11;1,38]; 0,8031

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) von speziellem Interesse</b>								
Globale Kohorte	265	4 (1,5)	NR [NE;NE]	266	3 (1,1)	NR [NE;NE]	1,01 [0,19;5,46]; 0,9900	1,34 [0,29;6,87]; 0,6994 1,34 [0,30;6,74]; 0,6994 0,38 [-1,72;2,58]; 0,6994
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,10 [0,12;77,57]; 0,4911 3,05 [0,13;73,40]; 0,4922 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4660
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	5 (1,5)	NR [NE;NE]	327	3 (0,9)	NR [NE;NE]	1,33 [0,29;6,77]; 0,7040	1,69 [0,41;8,28]; 0,4697 1,67 [0,41;8,11]; 0,4706 NB [NB;NB]; NB
<b>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) von speziellem Interesse</b>								
Globale Kohorte	265	25 (9,4)	NR [NE;NE]	266	28 (10,5)	NR [NE;NE]	0,74 [0,41;1,29]; 0,2839	0,89 [0,50;1,56]; 0,6745 0,90 [0,53;1,50]; 0,6745 -1,09 [-6,26;4,05]; 0,6745
Chinesische Kohorte	61	5 (8,2)	NR [NE;NE]	62	6 (9,7)	NR [NE;NE]	0,80 [0,23;2,67]; 0,7156	0,83 [0,23;2,92]; 0,7734 0,85 [0,26;2,67]; 0,7734 -1,48 [-12,09;9,04]; 0,7734
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	30 (9,2)	NR [NE;NE]	327	34 (10,4)	NR [NE;NE]	0,75 [0,44;1,24]; 0,2608	0,88 [0,52;1,47]; 0,6158 0,89 [0,55;1,42]; 0,6161 -1,18 [-5,79;3,42]; 0,6137

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Kategorie: Hepatische Ereignisse</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	2 (0,8)	NE [NE;NE]	266	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	5,06 [0,24;105,84]; 0,2962 5,02 [0,24;104,04]; 0,2970 0,01 [-0,01;0,02]; 0,2442
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,10 [0,12;77,57]; 0,4911 3,05 [0,13;73,40]; 0,4922 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4660
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	3 (0,9)	NE [NE;NE]	327	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	7,11 [0,37;138,17]; 0,1951 7,04 [0,37;135,81]; 0,1961 0,01 [-0,00;0,02]; 0,1303
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	NE [NE;NE]	266	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,02 [0,12;74,54]; 0,4988 3,01 [0,12;73,59]; 0,4990 0,00 [-0,01;0,01]; 0,4764
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	NE [NE;NE]	327	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,03 [0,12;74,60]; 0,4980 3,02 [0,12;73,82]; 0,4982 0,00 [-0,01;0,01]; 0,4766

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	NE [NE;NE]	266	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,02 [0,12;74,54]; 0,4988 3,01 [0,12;73,59]; 0,4990 0,00 [-0,01;0,01]; 0,4764
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,10 [0,12;77,57]; 0,4911 3,05 [0,13;73,40]; 0,4922 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4660
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	2 (0,6)	NE [NE;NE]	327	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	5,06 [0,24;105,84]; 0,2958 5,03 [0,24;104,38]; 0,2964 0,01 [-0,00;0,02]; 0,2447
<b>Kategorie: Hyperthyreose</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	26 (9,8)	NR [NE;NE]	266	1 (0,4)	NR [NE;NE]	<b>25,57 [5,42;456,56]; &lt;0,0001</b>	28,83 [6,06;516,30]; <0,0001 26,10 [5,62;464,00]; <0,0001 9,44 [6,10;13,45]; <0,0001
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	1 (1,6)	NR [NE;NE]	<b>6,81 [1,21;127,28]; 0,0270</b>	7,91 [1,35;150,24]; 0,0192 7,11 [1,32;130,97]; 0,0192 9,86 [1,73;19,73]; 0,0192
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	33 (10,2)	NR [NE;NE]	327	2 (0,6)	NR [NE;NE]	<b>16,17 [4,91;99,81]; &lt;0,0001</b>	18,40 [5,53;114,05]; <0,0001 16,60 [5,11;101,78]; <0,0001 9,53 [6,41;13,20]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	26 (9,8)	NR [NE;NE]	266	1 (0,4)	NR [NE;NE]	<b>25,57 [5,42;456,56]; &lt;0,0001</b>	28,83 [6,06;516,30]; <0,0001 26,10 [5,62;464,00]; <0,0001 9,44 [6,10;13,45]; <0,0001
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	1 (1,6)	NR [NE;NE]	<b>6,81 [1,21;127,28]; 0,0270</b>	7,91 [1,35;150,24]; 0,0192 7,11 [1,32;130,97]; 0,0192 9,86 [1,73;19,73]; 0,0192
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	33 (10,2)	NR [NE;NE]	327	2 (0,6)	NR [NE;NE]	<b>16,17 [4,91;99,81]; &lt;0,0001</b>	18,40 [5,53;114,05]; <0,0001 16,60 [5,11;101,78]; <0,0001 9,53 [6,41;13,20]; <0,0001
<b>Kategorie: Hypothyreose</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	25 (9,4)	NR [NE;NE]	266	4 (1,5)	NR [NE;NE]	<b>5,09 [1,95;17,40]; 0,0004</b>	6,82 [2,60;23,42]; <0,0001 6,27 [2,48;21,08]; <0,0001 7,93 [4,31;12,04]; <0,0001
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	1 (1,6)	NR [NE;NE]	5,14 [0,90;96,47]; 0,0676	7,91 [1,35;150,24]; 0,0192 7,11 [1,32;130,97]; 0,0192 9,86 [1,73;19,73]; 0,0192
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	32 (9,8)	NR [NE;NE]	327	5 (1,5)	NR [NE;NE]	<b>5,10 [2,15;15,01]; &lt;0,0001</b>	7,04 [2,95;20,81]; <0,0001 6,44 [2,79;18,67]; <0,0001 8,30 [4,96;12,04]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b><i>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) von speziellem Interesse</i></b>								
Globale Kohorte	265	25 (9,4)	NR [NE;NE]	266	4 (1,5)	NR [NE;NE]	<b>5,09 [1,95;17,40]; 0,0004</b>	6,82 [2,60;23,42]; <0,0001 6,27 [2,48;21,08]; <0,0001 7,93 [4,31;12,04]; <0,0001
Chinesische Kohorte	61	7 (11,5)	NR [NE;NE]	62	1 (1,6)	NR [NE;NE]	5,14 [0,90;96,47]; 0,0676	7,91 [1,35;150,24]; 0,0192 7,11 [1,32;130,97]; 0,0192 9,86 [1,73;19,73]; 0,0192
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	32 (9,8)	NR [NE;NE]	327	5 (1,5)	NR [NE;NE]	<b>5,10 [2,15;15,01]; &lt;0,0001</b>	7,04 [2,95;20,81]; <0,0001 6,44 [2,79;18,67]; <0,0001 8,30 [4,96;12,04]; <0,0001
<b>Kategorie: Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen</b>								
<b><i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i></b>								
Globale Kohorte	265	8 (3,0)	NR [NE;NE]	266	5 (1,9)	NR [NE;NE]	1,40 [0,45;4,74]; 0,5593	1,62 [0,53;5,44]; 0,3937 1,61 [0,54;5,26]; 0,3937 1,14 [-1,56;4,00]; 0,3937
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	NR [NE;NE]	62	2 (3,2)	NR [NE;NE]	0,49 [0,02;5,15]; 0,5526	0,50 [0,02;5,35]; 0,5647 0,51 [0,02;5,17]; 0,5647 -1,59 [-8,40;4,64]; 0,5647
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	9 (2,8)	NR [NE;NE]	327	7 (2,1)	NR [NE;NE]	1,14 [0,41;3,26]; 0,7964	1,30 [0,48;3,68]; 0,6036 1,29 [0,49;3,58]; 0,6035 0,65 [-1,85;3,21]; 0,5971

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>								
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	NR [NE;NE]	266	1 (0,4)	NR [NE;NE]	0,87 [0,03;21,90]; 0,9187	1,00 [0,04;25,45]; 0,9979 1,00 [0,04;25,27]; 0,9979 0,00 [-1,37;1,37]; 0,9979
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,10 [0,12;77,57]; 0,4911 3,05 [0,13;73,40]; 0,4922 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4660
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	2 (0,6)	NR [NE;NE]	327	1 (0,3)	NR [NE;NE]	1,81 [0,17;38,91]; 0,6202	2,02 [0,19;43,65]; 0,5543 2,02 [0,19;43,29]; 0,5532 0,19 [-1,02;1,20]; 0,7333
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) von speziellem Interesse</b>								
Globale Kohorte	265	2 (0,8)	NE [NE;NE]	266	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	5,06 [0,24;105,84]; 0,2962 5,02 [0,24;104,04]; 0,2970 0,01 [-0,01;0,02]; 0,2442
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,10 [0,12;77,57]; 0,4911 3,05 [0,13;73,40]; 0,4922 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4660
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	3 (0,9)	NE [NE;NE]	327	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	7,11 [0,37;138,17]; 0,1951 7,04 [0,37;135,81]; 0,1961 0,01 [-0,00;0,02]; 0,1303

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) von speziellem Interesse</b>								
Globale Kohorte	265	6 (2,3)	NR [NE;NE]	266	5 (1,9)	NR [NE;NE]	1,00 [0,28;3,60]; 0,9982	1,21 [0,36;4,24]; 0,7557 1,20 [0,37;4,13]; 0,7557 0,38 [-2,17;3,01]; 0,7557
Chinesische Kohorte	61	0 (0,0)	NE [NE;NE]	62	2 (3,2)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	0,20 [0,01;4,18]; 0,2972 0,20 [0,01;4,15]; 0,3005 -0,03 [-0,09;0,02]; 0,2338
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	6 (1,8)	NR [NE;NE]	327	7 (2,1)	NR [NE;NE]	0,72 [0,21;2,24]; 0,5658	0,86 [0,27;2,61]; 0,7872 0,86 [0,28;2,57]; 0,7890 -0,59 [-2,76;1,89]; 0,6429
<b>Kategorie: Nebenniereninsuffizienz</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>								
Globale Kohorte	265	3 (1,1)	NE [NE;NE]	266	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	7,11 [0,37;138,26]; 0,1953 7,03 [0,36;135,37]; 0,1965 0,01 [-0,00;0,03]; 0,1297
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,10 [0,12;77,57]; 0,4911 3,05 [0,13;73,40]; 0,4922 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4660
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	4 (1,2)	NE [NE;NE]	327	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	9,17 [0,49;170,97]; 0,1377 9,06 [0,49;167,51]; 0,1388 0,01 [-0,00;0,03]; 0,0708

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>								
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,10 [0,12;77,57]; 0,4911 3,05 [0,13;73,40]; 0,4922 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4660
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	NE [NE;NE]	327	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,03 [0,12;74,60]; 0,4980 3,02 [0,12;73,82]; 0,4982 0,00 [-0,01;0,01]; 0,4766
<i>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	3 (1,1)	NE [NE;NE]	266	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	7,11 [0,37;138,26]; 0,1953 7,03 [0,36;135,37]; 0,1965 0,01 [-0,00;0,03]; 0,1297
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,10 [0,12;77,57]; 0,4911 3,05 [0,13;73,40]; 0,4922 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4660
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	4 (1,2)	NE [NE;NE]	327	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	9,17 [0,49;170,97]; 0,1377 9,06 [0,49;167,51]; 0,1388 0,01 [-0,00;0,03]; 0,0708

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Kategorie: Pneumonitis</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	9 (3,4)	NR [NE;NE]	266	5 (1,9)	NR [NE;NE]	1,12 [0,35;3,84]; 0,8503	1,84 [0,63;6,04]; 0,2722 1,81 [0,63;5,81]; 0,2722 1,52 [-1,25;4,48]; 0,2722
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,10 [0,12;77,57]; 0,4911 3,05 [0,13;73,40]; 0,4922 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4660
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	10 (3,1)	NR [NE;NE]	327	5 (1,5)	NR [NE;NE]	1,12 [0,35;3,84]; 0,8494	2,04 [0,72;6,63]; 0,1839 2,01 [0,72;6,37]; 0,1850 NB [NB;NB]; NB
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	4 (1,5)	NR [NE;NE]	266	3 (1,1)	NR [NE;NE]	0,91 [0,19;4,77]; 0,9031	1,34 [0,29;6,87]; 0,6994 1,34 [0,30;6,74]; 0,6994 0,38 [-1,72;2,58]; 0,6994
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	4 (1,2)	NR [NE;NE]	327	3 (0,9)	NR [NE;NE]	0,91 [0,19;4,77]; 0,9044	1,34 [1,34;1,34]; 0,6994 1,34 [1,34;1,34]; 0,6994 NB [NB;NB]; NB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) von speziellem Interesse</b>								
Globale Kohorte	265	3 (1,1)	NR [NE;NE]	266	3 (1,1)	NR [NE;NE]	0,62 [0,11;3,50]; 0,5734	1,00 [0,18;5,47]; 0,9963 1,00 [0,19;5,38]; 0,9963 0,00 [-2,02;2,03]; 0,9963
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	3 (0,9)	NR [NE;NE]	327	3 (0,9)	NR [NE;NE]	0,62 [0,11;3,51]; 0,5747	1,00 [1,00;1,00]; 0,9963 1,00 [1,00;1,00]; 0,9963 NB [NB;NB]; NB
<b>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) von speziellem Interesse</b>								
Globale Kohorte	265	6 (2,3)	NR [NE;NE]	266	2 (0,8)	NR [NE;NE]	1,95 [0,38;14,06]; 0,4258	3,06 [0,70;20,99]; 0,1436 3,01 [0,70;20,42]; 0,1436 1,51 [-0,56;3,93]; 0,1436
Chinesische Kohorte	61	1 (1,6)	NE [NE;NE]	62	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	3,10 [0,12;77,57]; 0,4911 3,05 [0,13;73,40]; 0,4922 0,02 [-0,03;0,06]; 0,4660
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	7 (2,2)	NR [NE;NE]	327	2 (0,6)	NR [NE;NE]	1,95 [0,38;14,06]; 0,4259	3,58 [0,86;24,12]; 0,0828 3,52 [0,86;23,47]; 0,0830 NB [NB;NB]; NB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Kategorie: Sonstige seltene/Diverses</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	NR [NE;NE]	266	4 (1,5)	NR [NE;NE]	<b>0,00 [NE;0,61]; 0,0182</b>	0,25 [0,01;1,69]; 0,1644 0,25 [0,01;1,68]; 0,1644 -1,13 [-3,16;0,53]; 0,1644
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	NR [NE;NE]	327	4 (1,2)	NR [NE;NE]	<b>0,00 [NE;0,61]; 0,0182</b>	0,25 [0,25;0,25]; 0,1644 0,25 [0,25;0,25]; 0,1644 NB [NB;NB]; NB
<i>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	1 (0,4)	NR [NE;NE]	266	4 (1,5)	NR [NE;NE]	<b>0,00 [NE;0,61]; 0,0182</b>	0,25 [0,01;1,69]; 0,1644 0,25 [0,01;1,68]; 0,1644 -1,13 [-3,16;0,53]; 0,1644
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	1 (0,3)	NR [NE;NE]	327	4 (1,2)	NR [NE;NE]	<b>0,00 [NE;0,61]; 0,0182</b>	0,25 [0,25;0,25]; 0,1644 0,25 [0,25;0,25]; 0,1644 NB [NB;NB]; NB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>Kategorie: Thyroiditis</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	4 (1,5)	NE [NE;NE]	266	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	9,17 [0,49;171,21]; 0,1378 9,03 [0,49;166,96]; 0,1391 0,02 [-0,00;0,03]; 0,0703
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	4 (1,2)	NE [NE;NE]	327	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	9,17 [0,49;170,97]; 0,1377 9,06 [0,49;167,51]; 0,1388 0,01 [-0,00;0,03]; 0,0708
<i>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) von speziellem Interesse</i>								
Globale Kohorte	265	4 (1,5)	NE [NE;NE]	266	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	9,17 [0,49;171,21]; 0,1378 9,03 [0,49;166,96]; 0,1391 0,02 [-0,00;0,03]; 0,0703
<b>Gepoolte Analyse</b>	325	4 (1,2)	NE [NE;NE]	327	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE	9,17 [0,49;170,97]; 0,1377 9,06 [0,49;167,51]; 0,1388 0,01 [-0,00;0,03]; 0,0708

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	
	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> RR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup> ARR [95%-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<p>Analysepopulation: SAS</p> <p>Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020</p> <p>Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten, und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: Schätzung des HR basierte für die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Für die Gepoolte Analyse wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) verwendet.</p> <p>c: OR, RR und ARR beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell mit der Behandlung als Faktor. Für die Gepoolte Analyse wurde zusätzlich nach Kohorte (Globale Kohorte oder Chinesische Kohorte) adjustiert. Likelihood-Ratio KI und Tests basieren auf einem Profil-Likelihood-Ansatz; p-Werte waren zweiseitig. Traten in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auf, so wurden die Effektmaße OR, RR und ARR lokal berechnet, für das OR und RR wurde eine Nullzellenkorrektur verwendet.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechnet (Modell konvergiert nicht oder Parameter kann nicht geschätzt werden); NE: nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus</p> <p>Quelle: (45-47)</p>								

## **Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie**

### ***Globale Kohorte***

Für die Kategorie Hyperthyreose zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 25,57 [5,42;456,56];  $p < 0,0001$ ). Die aufgetretenen Ereignisse der Kategorie Hyperthyreose gehörten ausschließlich zu dem zugehörigen PT Hyperthyroidismus. Alle aufgetretenen Ereignisse waren vom maximalen CTCAE-Grad 1+2, es lagen keine schwerwiegenden oder schweren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse der Kategorie Hyperthyreose und des PT Hyperthyroidismus vor.

Für die Kategorie Hypothyreose zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 5,09 [1,95;17,40];  $p = 0,0004$ ). Die aufgetretenen Ereignisse der Kategorie Hypothyreose gehörten ausschließlich zu dem zugehörigen PT Hypothyreose. Alle aufgetretenen Ereignisse waren vom maximalen CTCAE-Grad 1+2, es lagen keine schwerwiegenden oder schweren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse der Kategorie Hypothyreose und des PT Hypothyreose vor.

Für die Kategorie Sonstige seltene/Diverses zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,00 [NE;0,61];  $p = 0,0182$ ). Alle aufgetretenen Ereignisse waren vom maximalen CTCAE-Grad 1+2, es lagen keine schwerwiegenden oder schweren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse der Kategorie Sonstige seltene/Diverses vor.

Für alle weiteren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### ***Chinesische Kohorte***

Für die Kategorie Dermatitis/Hautausschlag zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 6,03 [1,64;38,81];  $p = 0,0048$ ). Die aufgetretenen Ereignisse der Kategorie Dermatitis/Hautausschlag gehörten ausschließlich zu dem zugehörigen PT Ausschlag. Alle aufgetretenen Ereignisse waren vom maximalen CTCAE-Grad 1+2, es lagen keine schwerwiegenden oder schweren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse der Kategorie Dermatitis/Hautausschlag und des PT Ausschlag vor.

Für die Kategorie Hyperthyreose zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 6,81 [1,21;127,28];  $p = 0,0270$ ). Die aufgetretenen Ereignisse der Kategorie Hyperthyreose gehörten ausschließlich zu dem zugehörigen PT Hyperthyroidismus. Alle aufgetretenen Ereignisse waren vom maximalen CTCAE-Grad 1+2, es lagen keine schwerwiegenden oder schweren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse der Kategorie Hyperthyreose und des PT Hyperthyroidismus vor.

Für alle weiteren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### ***Gepoolte Analyse***

Für die Kategorie Dermatitis/Hautausschlag zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI] 2,30 [1,30;4,25]; p=0,0037). Die aufgetretenen Ereignisse der Kategorie Dermatitis/Hautausschlag gehörten vorwiegend zu dem zugehörigen PT Ausschlag. Alle aufgetretenen Ereignisse waren vom maximalen CTCAE-Grad 1+2, es lagen keine schwerwiegenden oder schweren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse der Kategorie Dermatitis/Hautausschlag und des PT Ausschlag vor.

Für die Kategorie Hyperthyreose zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 16,17 [4,91;99,81]; p<0,0001). Die aufgetretenen Ereignisse der Kategorie Hyperthyreose gehörten ausschließlich zu dem zugehörigen PT Hyperthyroidismus. Alle aufgetretenen Ereignisse waren vom maximalen CTCAE-Grad 1+2, es lagen keine schwerwiegenden oder schweren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse der Kategorie Hyperthyreose und des PT Hyperthyroidismus vor.

Für die Kategorie Hypothyreose zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 5,10 [2,15;15,01]; p<0,0001). Die aufgetretenen Ereignisse der Kategorie Hypothyreose gehörten ausschließlich zu dem zugehörigen PT Hypothyreose. Alle aufgetretenen Ereignisse waren vom maximalen CTCAE-Grad 1+2, es lagen keine schwerwiegenden oder schweren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse der Kategorie Hypothyreose und des PT Hypothyreose vor.

Für die Kategorie Sonstige seltene/Diverses zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,00 [NE;0,61]; p=0,0182). Alle aufgetretenen Ereignisse waren vom maximalen CTCAE-Grad 1+2, es lagen keine schwerwiegenden oder schweren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse der Kategorie Sonstige seltene/Diverses vor.

Für alle weiteren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven wurden in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Gesamtraten unerwünschter Ereignisse**

Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Tabelle 4-38 dargestellt.

Die grafische Darstellung der Analysen in Form von Forest-Plots befinden sich in Abbildung 136 und Abbildung 137. Diese beinhalten die Effektschätzer inkl. KI der Globalen Kohorte, Chinesischen Kohorte und der Gepoolten Analyse.

Für die Endpunkte der Kategorie Gesamtrate unerwünschter Ereignisse deutete der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse jeweils auf eine homogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p > 0,05$ ).

### **Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse**

Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Tabelle 4-39 dargestellt.

Die grafische Darstellung der Analysen in Form von Forest-Plots befinden sich in Abbildung 137 und Abbildung 138. Diese beinhalten die Effektschätzer inkl. KI der Globalen Kohorte, Chinesischen Kohorte und der Gepoolten Analyse.

Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutete für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse auf eine heterogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p = 0,0497$ ). Für die Globale Kohorte war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,70 [0,24;1,99];  $p = 0,5041$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 3,4%, im EP-Arm waren es 3,0%. Für die Chinesische Kohorte war die HR aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht berechenbar, für das Odds Ratio zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 7,48 [0,38;147,91];  $p = 0,1864$ ). Der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 4,9%, im EP-Arm waren es 0%. Für die Gepoolte Analyse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,05 [0,41;2,79];  $p = 0,9115$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 3,7%, im EP-Arm waren es 2,4%. Da die Effekte in allen drei Auswertungen nicht statistisch signifikant waren, wurde die Heterogenität als nicht bedeutsam eingestuft. Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse wurden daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für alle anderen Endpunkte der Kategorie Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse deutete der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse auf eine homogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p > 0,05$ ).

### **Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse für den Endpunkt häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Tabelle 4-40 dargestellt.

Die Forest-Plots für die häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT wurden in Anhang 4-G abgelegt.

Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutete für den PT Schmerzen Oberbauch auf eine heterogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p=0,0212$ ). Für die Globale Kohorte war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,87 [0,77;4,98];  $p=0,1708$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 5,3%, im EP-Arm waren es 2,6%. Für die Chinesische Kohorte war die HR aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht berechenbar, für das Odds Ratio zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 17,20 [0,96;308,18];  $p=0,0533$ ). Der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 11,5%, im EP-Arm waren es 0%. Für die Gepoolte Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 2,62 [1,14;6,74];  $p=0,0223$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 6,2%, im EP-Arm waren es 2,1%. Da die Effekte in allen drei Auswertungen in dieselbe Richtung zeigten, wurde die Heterogenität als nicht bedeutsam eingestuft. Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse wurden daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutete für den PT Hyperkaliämie auf eine heterogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p=0,0201$ ). Für die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte gehörte der PT Hyperkaliämie nicht zu den häufigen unerwünschten Ereignissen. In der Globalen Kohorte betrug der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm 2,3%, im EP-Arm waren es 2,6%. In der Chinesischen Kohorte betrug der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm 6,6%, im EP-Arm waren es 0%. Für die Gepoolte Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,13 [0,41;3,21];  $p=0,8048$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 3,1%, im EP-Arm waren es 2,1%. Da der Effekt in der Gepoolten Analyse nicht statistisch signifikant war und der Effekt in den einzelnen Kohorten nicht zu den häufigen unerwünschten Ereignissen gehörte, wurde die Heterogenität als nicht bedeutsam eingestuft. Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse wurden daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutete für den PT Hyponatriämie auf eine heterogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p=0,0201$ ). Für die Globale Kohorte war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,91 [0,97;3,97];  $p=0,0597$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 9,8%, im EP-Arm waren es 4,5%. Für die Chinesische Kohorte war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,58 [0,25;1,27];  $p=0,1767$ ). Der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 16,4%, im EP-Arm waren es 25,8%. Für die Gepoolte Analyse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,11 [0,67;1,86];  $p=0,6756$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 10,8%, im EP-Arm waren es 8,6%. Da keiner der Effekte in den drei Analysen statistisch signifikant war, wurde die Heterogenität als nicht

bedeutsam eingestuft. Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse wurden daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für alle anderen Endpunkte der Kategorie häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT deutete der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse auf eine homogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p > 0,05$ ).

### **Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse für den Endpunkt häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Tabelle 4-41 dargestellt.

Die Forest-Plots für die häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT wurden in Anhang 4-G abgelegt.

Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutete für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf eine heterogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p = 0,0317$ ). Für die Globale Kohorte war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,36 [0,10;1,06];  $p = 0,0632$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 1,9%, im EP-Arm waren es 4,1%. Für die Chinesische Kohorte war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 4,02 [0,59;78,56];  $p = 0,1636$ ). Der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 6,6%, im EP-Arm waren es 1,6%. Für die Gepoolte Analyse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,66 [0,26;1,60];  $p = 0,3638$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 2,8%, im EP-Arm waren es 3,7%. Da keiner der Effekte in den drei Analysen statistisch signifikant war, wurde die Heterogenität als nicht bedeutsam eingestuft. Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse wurden daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für alle anderen Endpunkte der Kategorie häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT deutete der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse auf eine homogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p > 0,05$ ).

### **Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse für den Endpunkt häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Tabelle 4-42 dargestellt.

Die Forest-Plots für die häufigen schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT wurden in Anhang 4-G abgelegt.

Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutete für den PT Pneumonie auf eine heterogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p = 0,0458$ ). Für die Globale Kohorte war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,48 [0,15;1,35];  $p=0,1670$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 1,9%, im EP-Arm waren es 3,8%. Für die Chinesische Kohorte gehörte der PT Pneumonie nicht zu den häufigen schweren unerwünschten Ereignissen. In der Chinesischen Kohorte betrug der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm 3,3%, im EP-Arm waren es 0%. Für die Gepoolte Analyse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,68 [0,25;1,76];  $p=0,4249$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 2,2%, im EP-Arm waren es 3,1%. Da der Effekt weder in der Globalen Kohorte noch in der Gepoolten Analyse statistisch signifikant war und das PT in der Chinesischen Kohorte nicht zu den häufigen schweren unerwünschten Ereignissen gehörte, wurde die Heterogenität als nicht bedeutsam eingestuft. Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse wurden daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für alle anderen Endpunkte der Kategorie häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT deutete der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse auf eine homogene Datenlage hin ( $p$ -Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p>0,05$ ).

### **Häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse für den Endpunkt häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Tabelle 4-43 dargestellt.

Die Forest-Plots für die häufigen nicht schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT wurden in Anhang 4-G abgelegt.

Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutete für die SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths auf eine heterogene Datenlage hin ( $p$ -Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p=0,0390$ ). Für die Globale Kohorte war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,00 [0,39;2,54];  $p=0,9922$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 4,5%, im EP-Arm waren es 3,4%. Für die Chinesische Kohorte gehörte die SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths nicht zu den häufigen nicht schweren unerwünschten Ereignissen. In der Chinesischen Kohorte betrug der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm 0%, im EP-Arm waren es 4,8%. Für die Gepoolte Analyse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,75 [0,31;1,77];  $p=0,5104$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 3,7%, im EP-Arm waren es ebenfalls 3,7%. Da der Effekt weder in der Globalen Kohorte noch in der Gepoolten Analyse statistisch signifikant war und die SOC in der Chinesischen Kohorte nicht zu den häufigen nicht schweren unerwünschten Ereignissen gehörte, wurde die Heterogenität als nicht bedeutsam eingestuft. Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse wurden daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutete für den PT Schmerzen Oberbauch auf eine heterogene Datenlage hin ( $p$ -Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p=0,0212$ ). Für die Globale Kohorte war der Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,87 [0,77;4,98];  $p=0,1708$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 5,3%, im EP-Arm waren es 2,6%. Für die Chinesische Kohorte war das HR aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht berechenbar, für das Odds Ratio zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 17,20 [0,96;308,18];  $p=0,0533$ ). Der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 11,5%, im EP-Arm waren es 0%. Für die Gepoolte Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 2,62 [1,14;6,74];  $p=0,0223$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 6,2%, im EP-Arm waren es 2,1%. Da die Effekte in allen drei Auswertungen in dieselbe Richtung zeigten, wurde die Heterogenität als nicht bedeutsam eingestuft. Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse wurden daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutete für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt auf eine heterogene Datenlage hin ( $p$ -Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p=0,0319$ ). Für die Globale Kohorte war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,64 [0,27;1,47];  $p=0,2953$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 3,4%, im EP-Arm waren es 5,3%. Für die Chinesische Kohorte war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 2,16 [0,90;5,69];  $p=0,0866$ ). Der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 23,0%, im EP-Arm waren es 11,3%. Für die Gepoolte Analyse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,09 [0,59;1,98];  $p=0,7891$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 6,8%, im EP-Arm waren es 6,4%. Da keiner der Effekte in den drei Analysen statistisch signifikant war, wurde die Heterogenität als nicht bedeutsam eingestuft. Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse wurden daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutete für den PT Hyponatriämie auf eine heterogene Datenlage hin ( $p$ -Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p=0,0010$ ). Für die Globale Kohorte war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 2,72 [1,05;8,40];  $p=0,0392$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 6,0%, im EP-Arm waren es 1,9%. Für die Chinesische Kohorte war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls statistisch signifikant, jedoch zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,18 [0,03;0,72];  $p=0,0132$ ). Der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 3,3%, im EP-Arm waren es 14,5%. Für die Gepoolte Analyse zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,07 [0,53;2,22];  $p=0,8470$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 5,5%, im EP-Arm waren es 4,3%. Da die Effekte in der Globalen Kohorte und der Chinesischen Kohorte entgegengesetzt statistisch signifikant waren, lässt sich der Effekt nicht abschließend einordnen. Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse wurden daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse deutete für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf eine heterogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p=0,0361$ ). Für die Globale Kohorte war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,10 [0,79;1,55];  $p=0,5707$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 30,6%, im EP-Arm waren es 24,1%. Für die Chinesische Kohorte war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 2,35 [1,18;5,00];  $p=0,0142$ ). Der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 42,6%, im EP-Arm waren es 17,7%. Für die Gepoolte Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,27 [0,94;1,72];  $p=0,1255$ ), der Anteil an Patienten mit Ereignis im Durvalumab+EP-Arm betrug 32,6%, im EP-Arm waren es 22,9%. Da die Effekte in allen drei Auswertungen in dieselbe Richtung zeigten, wurde die Heterogenität als nicht bedeutsam eingestuft. Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse wurden daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für alle anderen Endpunkte der Kategorie häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT deutete der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse auf eine homogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p>0,05$ ).

### **Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT**

Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse für den Endpunkt Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Tabelle 4-44 dargestellt. Die Darstellung erfolgte gemäß der Dossiervorlage in deskriptiver Form. Aufgrund der geringen Ereigniszahl je SOC und PT wurden keine Heterogenitätstests durchgeführt und auch keine Forest-Plots dargestellt.

### **Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie**

Die Ergebnisse der Gepoolten Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Tabelle 4-45 dargestellt.

Die Forest-Plots für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie wurden in Anhang 4-G abgelegt.

Für alle Endpunkte der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie deutete der Heterogenitätstest auf Basis der Gepoolten Analyse auf eine homogene Datenlage hin (p-Wert des Interaktionstests aus Kohorte und Behandlung:  $p>0,05$ ).

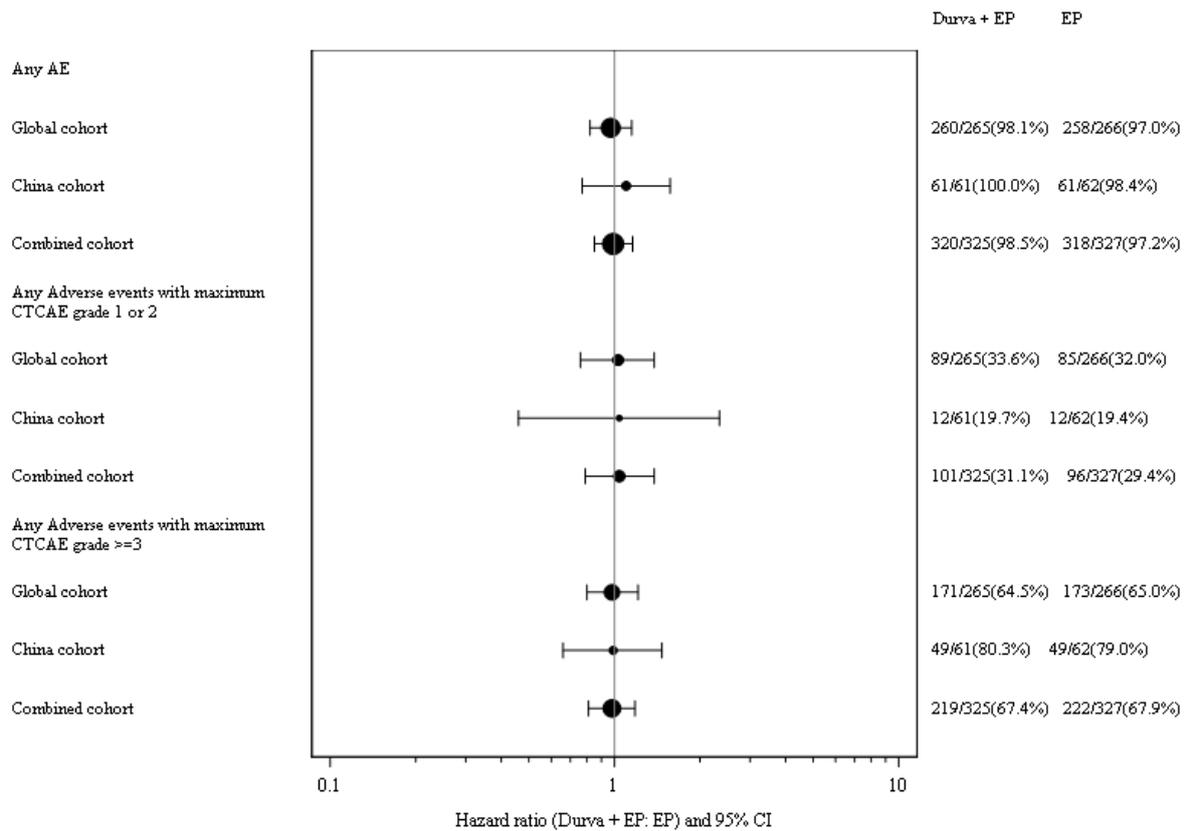


Abbildung 136: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse, nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

AE: Unerwünschtes Ereignis; CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; Durva: Durvalumab; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

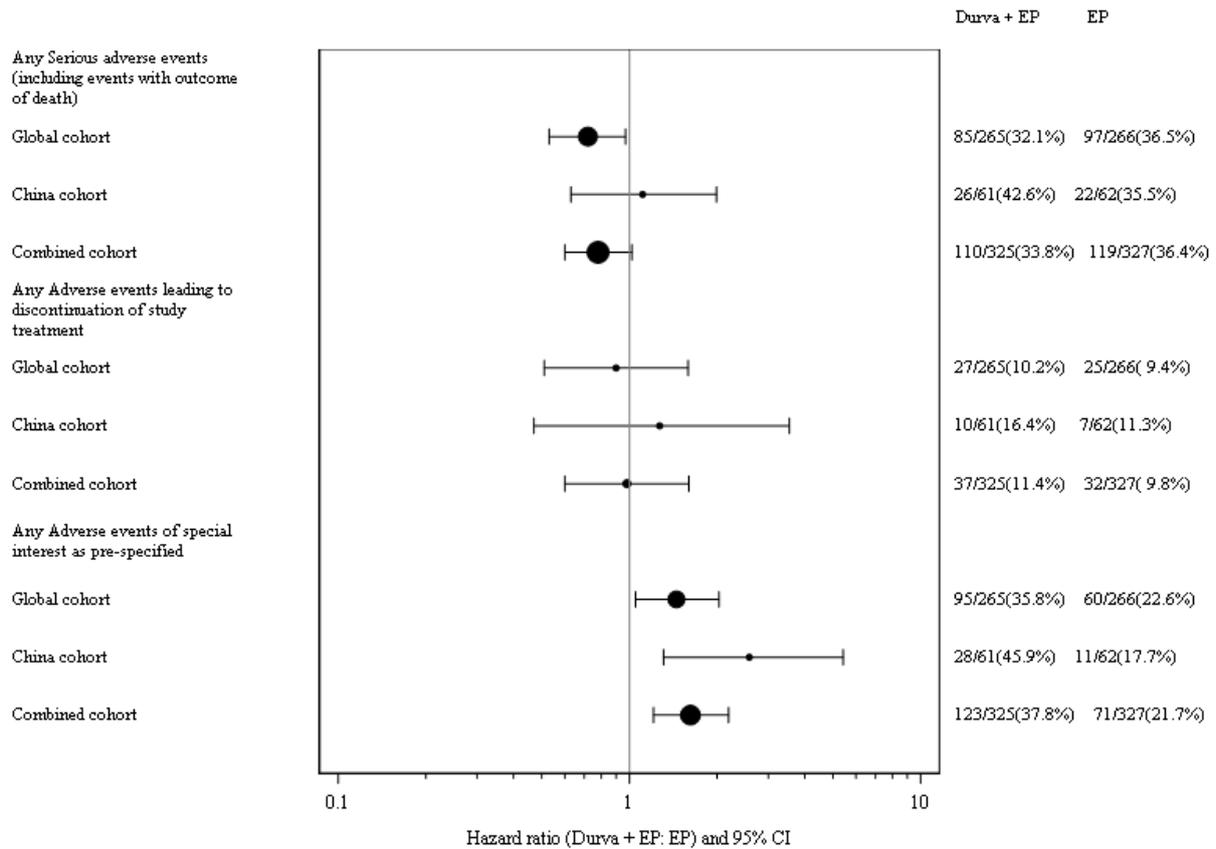


Abbildung 137: Forest-Plot für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; Durva: Durvalumab; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

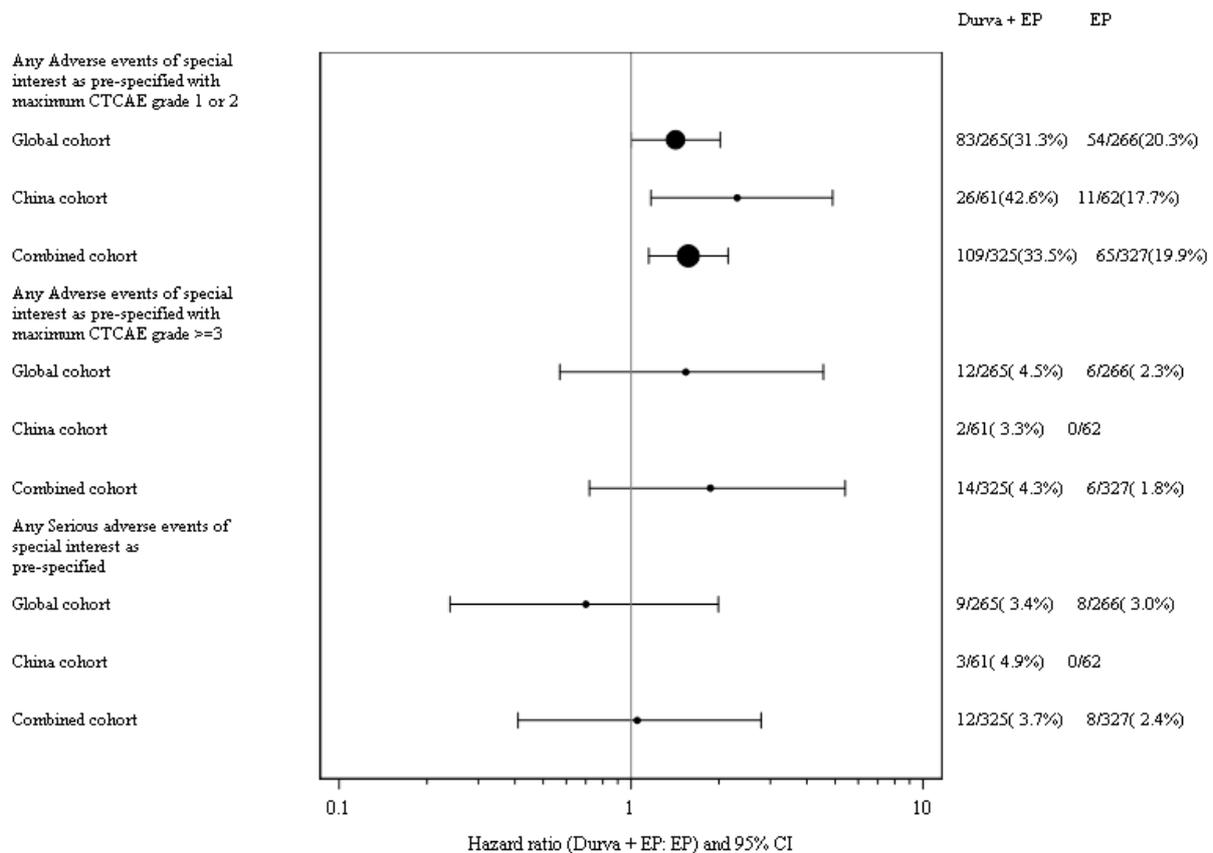


Abbildung 138: Forest-Plot für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2), schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; Durva: Durvalumab; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

<sup>16</sup> unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen sowie eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen kann vermehrt zu zufälligen statistisch signifikanten Ergebnissen führen (35). Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch

immer die biologische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

In der CASPIAN-Studie waren Subgruppenanalysen nur für die Globale Kohorte und die Endpunkte Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben präspezifiziert (42). Die präspezifizierten Subgruppenanalysen umfassten neben dem Stratifizierungsfaktor geplante platinbasierte Chemotherapie die Merkmale Alter, Geschlecht, AJCC Stadium, ECOG PS, Raucherstatus, Metastasen im ZNS, Abstammung und Region. Anstelle der durch die VerFO vorgeschriebenen Subgruppenmerkmale Länder und Zentren wurde aufgrund der hohen Anzahl an kleinen Zentren und Ländern die im CSP präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Region dargestellt.

Damit umfassten die Subgruppenanalysen der CASPIAN-Studie folgende Merkmale:

- Alter (<65 Jahre versus  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Abstammung (asiatisch versus nicht asiatisch)
- ECOG PS (normal [0] versus abnormal [ $\geq 1$ ])
- AJCC Stadium (Stadium III versus Stadium IV)
- Raucherstatus (Raucher [aktive und ehemalige Raucher] versus Nichtraucher)
- Region (Nord- und Südamerika versus Asien versus Europa)
- Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 (Cisplatin versus Carboplatin)
- Metastasen im ZNS (ja versus nein)

### **Wahl von Trennpunkten und Subgruppen**

Für die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Abstammung, ECOG PS, AJCC Stadium, Raucherstatus, Region, geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 und Metastasen im ZNS wurde die im SAP präspezifizierte Kategorisierung verwendet.

### **Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen**

Zunächst wurde in Tabelle 4-46 die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. In Tabelle 4-47 wurden die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte basierend auf der Gepoolten Analyse dargestellt. Die Ergebnisse eines Endpunktes wurden nur dann getrennt nach Subgruppen berichtet, wenn sich ein p-Wert des Interaktionstests  $< 0,05$  ergab. Diese Einzelergebnisse finden sich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.7 gegliedert nach den Endpunkten. Subgruppenanalysen wurden generell für die Gepoolte Analyse dargestellt. Falls sich in der Gesamtpopulation der Gepoolten Analyse für einen der Endpunkte ein Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ergab (p-Wert des Interaktionstests  $\text{Behandlung} \times \text{Kohorte} < 0,05$ ), so wurden die Interaktionstests getrennt für die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte dargestellt.

In der Regel wurden im Abschnitt zu den Subgruppenanalysen keine Forest-Plots dargestellt, da bei einer homogenen Datenlage in der Gesamtpopulation die Subgruppenanalysen nur für die Gepoolte Analyse berechnet wurden. Die Darstellung von Forest-Plots wurde nur dann als sinnvoll erachtet, wenn sich für den entsprechenden Endpunkt in der Gesamtpopulation der Gepoolten Analyse ein Hinweis auf bedeutsame Heterogenität zwischen den Kohorten ergab. Des Weiteren musste für diesen Endpunkt in der Subgruppenanalyse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation in der Globalen Kohorte und/oder der Chinesischen Kohorte vorliegen und in beiden Kohorten bzw. Subgruppen ausreichend hohe Patienten- und Fallzahlen zur Durchführung von Subgruppenanalysen vorhanden sein.

Interaktionsergebnisse zu den häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden hingegen nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation der Gepoolten Analyse statistisch signifikant war. Andernfalls wurde auf die Darstellung der Interaktionstests für diese unerwünschten Ereignisse verzichtet.

Alle anderen Subgruppenanalysen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant sind, wurden als Quelldaten in Anhang 4-G abgelegt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

CASPIAN-Studie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG PS	AJCC Stadium	Raucherstatus	Region	Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1	Metastasen im ZNS
<b>Mortalität</b>									
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Morbidität: Progressionsfreies Überleben</b>									
Progressionsfreies Überleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Progressionsfreies Überleben 2	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Morbidität: Tumoransprechen</b>									
Objektive Ansprechrare	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie</b>									
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand</b>									
<i>EORTC QLQ-C30</i>									
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung für alle Symptome separat (Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Finanzielle Schwierigkeiten)	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG PS	AJCC Stadium	Raucherstatus	Region	Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1	Metastasen im ZNS
<i>EORTC QLQ-LC13</i>									
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung für alle Symptome separat (Dyspnoe, Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schulter, Schmerzen an anderen Stellen des Körpers, Husten, Hämoptoe, Wunden Mund, Dysphagie, Periphere Neuropathie, Alopezie)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>EQ-5D-5L</i>									
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des EQ-5D-5L VAS (MID 7 Punkte)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des EQ-5D-5L VAS (MID 10 Punkte)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
<i>EORTC QLQ-C30</i>									
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung für alle Funktionen separat (Globaler Gesundheitsstatus, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion)	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG PS	AJCC Stadium	Raucherstatus	Region	Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1	Metastasen im ZNS
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>									
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>									
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse</i>									
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2)	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG PS	AJCC Stadium	Raucherstatus	Region	Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1	Metastasen im ZNS
<i>Häufige unerwünschte Ereignisse</i>									
<i>Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</i>									
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>a</sup></i>									
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT</i>									
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG PS	AJCC Stadium	Raucherstatus	Region	Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1	Metastasen im ZNS
<i>Häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) nach SOC und PT</i>									
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>									
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie</i>									
Ergebnisse wurden nur für die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie</i>									
Ergebnisse wurden nur für die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥3) nach Kategorie</i>									
Ergebnisse wurden nur für die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG PS	AJCC Stadium	Raucherstatus	Region	Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1	Metastasen im ZNS
<i>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2) nach Kategorie</i>									
Ergebnisse wurden nur für die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse für die Globale Kohorte. Für die Chinesische Kohorte und die Gepoolte Analyse waren diese Subgruppenanalysen nicht a priori geplant.                      ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>Subgruppenanalysen wurden primär für die Gepoolte Analyse durchgeführt. Falls sich in der Gesamtpopulation der Gepoolten Analyse für einen der Endpunkte ein Hinweis auf bedeutsame Heterogenität ergab (p-Wert des Interaktionstests Behandlung*Kohorte &lt;0,05), so wurden die Interaktionstests getrennt für die Globale Kohorte und die Chinesische Kohorte dargestellt.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; PT: Preferred Term; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>									

*Stellen Sie anschließend in die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der CASPIAN-Studie

CASPIAN-Studie Population Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG PS	AJCC Stadium	Raucherstatus	Region	Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1	Metastasen im ZNS
<b>Gepoolte Analyse<sup>a</sup></b>									
<b>Mortalität</b>									
Gesamtüberleben	0,4354	0,0526	0,9346	0,8717	0,5674	0,1860	0,9737	0,6440	0,7634
<b>Morbidität: Progressionsfreies Überleben</b>									
Progressionsfreies Überleben	0,6205	0,7019	0,1933	0,6012	0,8316	0,5329	0,2533	0,6338	0,8269
Progressionsfreies Überleben 2	0,9851	0,0914	0,5595	0,6344	0,9657	0,9670	0,7244	0,6303	0,6888
<b>Morbidität: Tumoransprechen</b>									
Objektive Ansprechrates	0,8510	0,2950	0,7603	0,2427	0,6864	0,9901	0,7146	0,8886	0,5965
<b>Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie</b>									
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	0,9913	0,4893	0,5981	0,8650	0,9434	0,4445	0,6987	0,4825	0,6945
<b>Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand</b>									
<i>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>									
Ermüdung	0,2600	0,6084	0,6619	0,8759	0,1940	0,9065	0,9083	0,8680	0,9910
Übelkeit und Erbrechen	0,5632	0,3314	0,1563	0,4358	0,2285	0,1824	0,4508	0,2668	0,1857
Schmerzen	0,7279	0,2410	0,7828	0,3708	0,0741	0,7346	0,2988	0,6516	0,8979
Dyspnoe	0,3788	<b>0,0195</b>	0,3168	0,6282	0,2776	<b>0,0089</b>	0,1896	0,8620	0,5015
Schlaflosigkeit	0,2551	0,8587	0,2123	0,5715	0,8951	0,1844	0,2249	0,9889	0,8237
Appetitverlust	0,5267	0,5680	0,4798	0,5490	0,0721	0,8243	0,7230	0,7934	0,5637
Obstipation	0,4411	0,1967	0,4772	0,4626	0,2633	0,8887	0,7710	0,3416	0,0634

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Population Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG PS	AJCC Stadium	Raucherstatus	Region	Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1	Metastasen im ZNS
Diarrhö	0,2687	0,3450	0,2191	0,3359	0,6306	0,4559	0,0704	0,5932	0,2356
Finanzielle Schwierigkeiten	0,1271	0,4465	0,7735	<b>0,0066</b>	0,4558	0,8852	0,4426	0,9498	0,1297
<i>EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>									
Dyspnoe	0,7887	0,6340	0,0593	0,4031	0,3156	0,4745	0,2493	0,9863	0,9933
Schmerzen in der Brust	0,7883	0,0554	<b>0,0090</b>	0,2487	0,7334	0,3121	<b>0,0210</b>	0,5591	0,5122
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	0,4593	0,5270	0,2086	0,3827	0,2368	0,5162	0,3943	0,2206	0,9192
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers	0,5157	0,7087	0,4981	0,0755	0,4443	0,4457	0,8361	0,1377	0,3503
Husten	0,7245	0,3959	0,1771	0,8569	0,1590	0,2729	0,1927	0,8945	<b>0,0008</b>
Hämoptoe	0,4943	0,5793	0,5538	0,2766	0,9982	0,3964	0,7460	0,9631	0,3603
Wunder Mund	0,5472	<b>0,0163</b>	0,3482	0,8347	0,9519	0,3498	0,3870	0,6252	0,5788
Dysphagie	<b>0,0420</b>	0,2544	0,0942	0,5840	0,6612	0,7366	0,1667	0,3623	0,2250
Periphere Neuropathie	0,6827	0,2492	0,5694	0,2719	0,0539	0,4619	0,8499	0,1956	0,5960
Alopezie	0,9182	0,6904	0,3813	0,9131	0,5132	0,4614	0,3882	0,7485	0,2818
<i>EQ-5D-5L (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>									
EQ-5D-5L VAS (MID 7 Punkte)	0,0987	0,4432	0,9934	0,0770	0,8598	0,4132	0,9211	0,1628	0,6991
EQ-5D-5L VAS (MID 10 Punkte)	0,1130	0,7698	0,6831	0,1447	0,9177	0,1484	0,8439	0,4763	0,7117
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
<i>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>									
Globaler Gesundheitsstatus	0,3337	0,1346	0,9930	0,5927	0,5704	0,6068	0,8436	0,5114	0,7345

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Population Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG PS	AJCC Stadium	Raucherstatus	Region	Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1	Metastasen im ZNS
Physische Funktion, Globale Kohorte	0,4879	0,3166	0,6749	0,8861	0,8056	0,3365	0,5990	0,1312	0,7213
Physische Funktion, Chinesische Kohorte	0,5075	0,3309	- <sup>b</sup>	0,3108	NB	0,4346	- <sup>b</sup>	0,7584	0,8622
Rollenfunktion	0,5339	<b>0,0113</b>	0,7293	0,5678	0,2029	0,0881	0,9034	0,2797	0,7219
Kognitive Funktion	0,3234	<b>0,0249</b>	0,5214	0,8547	0,5028	<b>0,0482</b>	0,2544	0,5112	0,7254
Emotionale Funktion	0,6970	0,7643	0,8045	0,2957	0,9295	0,7870	0,8015	0,7379	0,8830
Soziale Funktion	0,7452	0,3514	0,9486	0,5026	0,3921	0,4353	0,9287	0,5104	0,3663
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>									
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>									
Unerwünschte Ereignisse	0,5230	0,6891	0,9937	0,5991	0,7217	<b>0,0184</b>	0,8725	0,5266	0,6095
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,3267	0,5396	0,5154	0,4416	0,2171	0,3582	0,6384	0,6135	<b>0,0299</b>
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,1771	<b>0,0493</b>	0,6679	0,4343	0,3488	<b>0,0284</b>	0,7795	0,8186	0,3746
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)	0,7454	0,9966	0,2518	0,8244	0,7597	<b>0,0420</b>	0,6412	0,0931	0,0517
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2)	0,5078	0,6591	0,3596	0,9011	0,5914	0,3621	0,7585	<b>0,0462</b>	<b>0,0210</b>
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse</i>									
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	0,1623	0,5990	0,9171	0,6501	0,2061	0,5754	0,9691	0,8002	0,5870

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Population Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG PS	AJCC Stadium	Raucherstatus	Region	Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1	Metastasen im ZNS
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, Globale Kohorte	NB	0,1309	0,3959	0,9158	0,1195	0,9970	0,6307	0,7221	0,9966
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, Chinesische Kohorte	NB	NB	- <sup>b</sup>	NB	NB	NB	- <sup>b</sup>	NB	NB
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥3)	0,7975	<b>0,0177</b>	0,4304	0,9126	0,2622	0,9979	0,1481	0,8080	0,2100
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2)	0,1077	0,2071	0,9013	0,5644	0,3037	0,6568	0,6592	0,8537	0,8105
<i>Häufige unerwünschte Ereignisse</i>									
<i>Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>c</sup></i>									
PT: Anämie	0,0958	0,8271	0,8837	0,2587	<b>0,0299</b>	0,1672	0,8739	0,4676	0,1696
SOC: Endokrine Erkrankungen	0,9634	0,1335	0,3320	0,3514	0,2538	0,2171	0,2653	0,2982	0,6013
PT: Hyperthyroidismus	0,1082	0,8018	0,6112	0,5719	0,5845	0,4601	0,8233	<b>0,0206</b>	0,4709
PT: Hypothyreose	0,7360	0,5531	0,5792	0,9473	0,3982	0,3060	0,7639	0,6371	0,2668
PT: Schmerzen Oberbauch, Globale Kohorte	0,2430	0,6222	0,3669	<b>0,0089</b>	0,3927	0,2461	0,1789	<b>0,0021</b>	0,3635
PT: Schmerzen Oberbauch, Chinesische Kohorte	NB	NB	- <sup>b</sup>	NB	NB	NB	- <sup>b</sup>	NB	NB
PT: Amylase erhöht	0,4300	0,1795	0,6053	0,3738	0,9967	0,5811	NB	0,5719	0,4219
PT: Gewicht erhöht	NB	NB	0,6290	NB	0,9972	0,6307	NB	NB	0,6410

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Population Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG PS	AJCC Stadium	Raucherstatus	Region	Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1	Metastasen im ZNS
PT: Arthralgie	0,3227	0,3671	0,7378	0,0535	0,2150	0,8507	0,8686	0,3424	0,7148
PT: Schmerz in einer Extremität	0,4294	0,9805	0,1191	0,8721	0,3838	0,2791	0,2759	0,1427	0,9978
PT: Periphere Neuropathie	0,5343	NB	0,3153	NB	0,4408	0,4971	0,2475	0,8447	0,9967
PT: Hämoptoe	0,2467	0,4063	0,6211	0,1351	0,1758	0,9265	0,6142	0,8515	0,3252
PT: Ausschlag	0,2127	0,3541	0,4453	0,5324	0,1075	0,9732	0,6326	0,5077	0,0716
PT: Hypertonie	0,2584	0,2907	0,6449	0,4494	0,1259	0,3688	0,1485	0,4492	0,3826
<i>Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT<sup>c</sup></i>									
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,7933	0,8299	0,5241	0,3703	0,7769	0,7171	0,7659	0,0985	0,2092
PT: Anämie	0,3108	0,9652	0,2111	0,4792	0,1306	0,0809	0,4721	<b>0,0330</b>	0,9663
PT: Neutropenie	NB	NB	NB	0,9969	0,0826	0,4767	NB	NB	0,2822
PT: Thrombozytopenie	NB	NB	0,6664	NB	NB	NB	NB	NB	NB
<i>Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT<sup>c</sup></i>									
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,8983	0,5180	0,8312	0,3872	0,5547	0,5735	0,9131	0,1888	<b>0,0005</b>
PT: Anämie	0,5716	0,4988	0,3890	0,2780	0,7702	0,8854	0,6214	<b>0,0230</b>	0,0682
PT: Neutropenie	0,7147	0,5109	0,8222	0,8393	0,8930	0,8492	0,9782	0,5016	0,1021
PT: Thrombozytopenie	0,3932	0,5911	0,2106	0,8643	0,7947	<b>0,0215</b>	0,4325	0,5970	0,0980
PT: Hypertonie	NB	NB	NB	NB	<b>0,0316</b>	0,5311	NB	NB	0,9968

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Population Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG PS	AJCC Stadium	Raucherstatus	Region	Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1	Metastasen im ZNS
<i>Häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) nach SOC und PT<sup>c</sup></i>									
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<b>0,0232</b>	0,0797	0,6798	0,2944	<b>0,0329</b>	0,9629	0,9172	0,4468	<b>0,0129</b>
PT: Leukopenie	<b>0,0372</b>	0,9634	0,0831	0,6890	0,0743	0,7742	0,2586	0,2316	NB
PT: Neutropenie	0,8776	0,5621	0,2750	<b>0,0398</b>	0,8691	0,9173	0,4290	0,1424	0,2552
SOC: Endokrine Erkrankungen	0,9623	0,3975	0,6086	0,4517	0,3123	0,2729	0,7181	0,3932	0,3940
PT: Hyperthyroidismus	0,1082	0,8018	0,6112	0,5719	0,5845	0,4601	0,8233	<b>0,0206</b>	0,4709
PT: Hypothyreose	0,7360	0,5531	0,5792	0,9473	0,3982	0,3060	0,7639	0,6371	0,2668
PT: Schmerzen Oberbauch, Globale Kohorte	0,2430	0,6222	0,3669	<b>0,0089</b>	0,3927	0,2461	0,1789	<b>0,0021</b>	0,3635
PT: Schmerzen Oberbauch, Chinesische Kohorte	NB	NB	- <sup>b</sup>	NB	NB	NB	- <sup>b</sup>	NB	NB
PT: Periphere Neuropathie	0,5343	NB	0,3153	NB	0,4408	0,4971	0,2475	0,8447	0,9967
PT: Hämoptoe	0,2863	0,7682	0,4507	0,0811	0,1909	0,8690	0,5216	0,5238	0,7977
PT: Ausschlag	0,2127	0,3541	0,4453	0,5324	0,1075	0,9732	0,6326	0,5077	0,0716
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>									
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie<sup>d</sup></i>									
Dermatitis/Hautausschlag	0,9905	0,1008	0,9778	0,8988	0,1407	0,8675	0,3445	0,1633	0,3481
Diarrhö/Kolitis	<b>0,0282</b>	0,7125	0,6812	0,8745	0,3466	0,0937	0,5835	0,8030	0,3466
Hyperthyreose	0,1082	0,8018	0,6112	0,5719	0,5845	0,4601	0,8233	<b>0,0206</b>	0,4709
Hypothyreose	0,7360	0,5531	0,5792	0,9473	0,3982	0,3060	0,7639	0,6371	0,2668

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Population Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG PS	AJCC Stadium	Raucherstatus	Region	Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1	Metastasen im ZNS
Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen	NB	0,7717	0,1825	0,1138	0,9967	0,1974	NB	0,8164	0,8903
Pneumonitis	NB	0,6763	0,5137	NB	0,4191	0,1463	0,7977	NB	0,3441
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie<sup>d</sup></i>									
Für keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse war mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar.									
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥3) nach Kategorie<sup>d</sup></i>									
Für keines der schweren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse war mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar.									
<i>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2) nach Kategorie<sup>d</sup></i>									
Dermatitis/Hautausschlag	0,9905	0,1008	0,9778	0,8988	0,1407	0,8675	0,3445	0,1633	0,3481
Diarrhö/Kolitis	<b>0,0298</b>	0,8525	0,5207	0,8394	0,4663	0,1124	0,6454	0,6286	0,7752
Hyperthyreose	0,1082	0,8018	0,6112	0,5719	0,5845	0,4601	0,8233	<b>0,0206</b>	0,4709
Hypothyreose	0,7360	0,5531	0,5792	0,9473	0,3982	0,3060	0,7639	0,6371	0,2668
Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen	NB	NB	NB	NB	0,9970	0,2658	NB	0,6525	0,8519

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CASPIAN-Studie Population Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG PS	AJCC Stadium	Raucherstatus	Region	Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1	Metastasen im ZNS
<p>Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020                      Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020                      Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>Statistisch signifikante Interaktionstests wurden in Fettdruck dargestellt.</p> <p>a: Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich jeweils um die p-Werte der Interaktionstests der Gepoolten Analyse.                      b: Die Subgruppenanalysen nach Abstammung und Region wurden für die Chinesische Kohorte nicht durchgeführt, da alle Patienten asiatischer Abstammung waren und aus der Region Asien stammten.                      c: Gemäß Dossievorlage wurden Ergebnisse zu häufigen unerwünschten Ereignissen nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation der Gepoolten Analyse statistisch signifikant war.                      d: Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurden nur die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; NB: Nicht berechnet (da weniger als 10 Patienten in einer der Subgruppen oder weniger als 10 Patienten mit Ereignissen in allen Subgruppen); PT: Preferred Term; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (45-47)</p>									

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

#### **4.3.1.3.2.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT**

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben zeigten sich keine Effektmodifikationen.

#### **4.3.1.3.2.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT**

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben (progressionsfreies Überleben und progressionsfreies Überleben 2) zeigten sich keine Effektmodifikationen.

#### **4.3.1.3.2.3 Morbidität: Tumoransprechen – RCT**

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für Tumoransprechen (objektive Ansprechrate) zeigten sich keine Effektmodifikationen.

#### **4.3.1.3.2.4 Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie – RCT**

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigten sich keine Effektmodifikationen.

**4.3.1.3.2.5 Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT**

Tabelle 4-48: Subgruppenergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Messinstrument Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Analyse</b>							
<b>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</b>							
<b>Geschlecht (p=0,0195)</b>							
Männer	237	70 (29,5)	NR [4,0;NE]	226	50 (22,1)	NR [NE;NE]	1,33 [0,93;1,92]; 0,1249
Frauen	84	20 (23,8)	NR [NE;NE]	95	34 (35,8)	4,1 [2,8;NE]	0,61 [0,34;1,05]; 0,0726
<b>Raucherstatus (p=0,0089)</b>							
Raucher	293	86 (29,4)	NR [NE;NE]	290	71 (24,5)	NR [4,1;NE]	1,17 [0,86;1,61]; 0,3173
Nichtraucher	28	4 (14,3)	NR [NE;NE]	31	13 (41,9)	NR [1,4;NE]	<b>0,29 [0,08;0,81]; 0,0172</b>
<b>EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten</b>							
<b>ECOG PS (p=0,0066)</b>							
Normal [0]	114	31 (27,2)	NR [4,0;NE]	105	42 (40,0)	3,7 [2,8;NE]	<b>0,51 [0,32;0,81]; 0,0041</b>
Abnormal [≥1]	207	70 (33,8)	NR [3,9;NE]	216	62 (28,7)	NR [NE;NE]	1,19 [0,84;1,67]; 0,3285
<b>EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in der Brust</b>							
<b>Abstammung (p=0,0090)</b>							
Asiatisch	96	35 (36,5)	NR [3,8;NE]	103	18 (17,5)	NR [NE;NE]	<b>2,09 [1,20;3,77]; 0,0091</b>
Nicht asiatisch	225	51 (22,7)	NR [4,1;NE]	217	53 (24,4)	NR [4,1;NE]	0,86 [0,59;1,27]; 0,4480

CASPIAN-Studie Messinstrument Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Region (p=0,0210)</b>							
Nord- und Südamerika	33	8 (24,2)	NR [NE;NE]	23	8 (34,8)	4,1 [0,9;4,1]	0,64 [0,24;1,76]; 0,3831
Asien	95	35 (36,8)	NR [3,8;NE]	102	18 (17,6)	NR [NE;NE]	<b>2,09 [1,20;3,78]; 0,0087</b>
Europa	193	43 (22,3)	NR [4,1;NE]	196	45 (23,0)	NR [4,1;NE]	0,90 [0,59;1,37]; 0,6169
<b>EORTC QLQ-LC13 Husten</b>							
<b>Metastasen im ZNS (p=0,0008)</b>							
Ja	37	19 (51,4)	1,5 [0,7;NE]	37	9 (24,3)	NR [NE;NE]	<b>3,19 [1,48;7,43]; 0,0028</b>
Nein	284	60 (21,1)	NR [NE;NE]	284	68 (23,9)	NR [NE;NE]	0,78 [0,55;1,10]; 0,1546
<b>EORTC QLQ-LC13 Wunder Mund</b>							
<b>Geschlecht (p=0,0163)</b>							
Männer	237	54 (22,8)	NR [NE;NE]	226	55 (24,3)	NR [NE;NE]	0,82 [0,56;1,20]; 0,3102
Frauen	84	23 (27,4)	NR [3,9;NE]	95	13 (13,7)	NR [NE;NE]	<b>2,10 [1,08;4,26]; 0,0292</b>
<b>EORTC QLQ-LC13 Dysphagie</b>							
<b>Alter (p=0,0420)</b>							
<65 Jahre	202	38 (18,8)	NR [NE;NE]	189	39 (20,6)	NR [4,1;NE]	0,86 [0,55;1,35]; 0,5174
≥65 Jahre	119	28 (23,5)	NR [NE;NE]	132	15 (11,4)	NR [NE;NE]	<b>1,86 [1,01;3,57]; 0,0480</b>

CASPIAN-Studie Messinstrument Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<p>Analysepopulation: FAS (ITT); Daten von Patienten aus einem Zentrum in der Ukraine mussten aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenqualität aus der Analyse der PRO ausgeschlossen werden ((42) Appendix C).</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>a: Schätzung des HR basierte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.</p> <p>b: Eine Verschlechterung lag dann vor, wenn die Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen. Andernfalls wurden Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen (einschließlich Patienten, bei denen aufgrund ihres Baseline-Wertes kein Risiko einer Verschlechterung bestand) oder die nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen, bei der letzten auswertbaren PRO-Bewertung zensiert (gegebenenfalls vor der verpassten Visite). Patienten, die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten auswertbaren PRO-Beurteilung gestorben sind, ohne dass eine klinisch relevante Verschlechterung eingetreten ist, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, für die keine auswertbare Bewertung zu Baseline vorlag oder keine auswertbare Bewertung nach Baseline vorlag, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>c: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (46)</p>							

Sowohl für Männer als auch für Frauen ergab sich bezüglich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,33 [0,93;1,92]; p=0,1249 bzw. 0,61 [0,34;1,05]; p=0,0726). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Nichtraucher ergab sich bezüglich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,29 [0,08;0,81]; p=0,0172). Für Raucher zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,17 [0,86;1,61]; p=0,3173). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem normalen ECOG PS ergab sich bezüglich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,51 [0,32;0,81]; p=0,0041). Für Patienten mit abnormalem ECOG PS zeigte sich dagegen kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,19 [0,84;1,67]; p=0,3285). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten asiatischer Abstammung ergab sich bezüglich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 2,09 [1,20;3,77]; p=0,0091). Für Patienten nicht asiatischer Abstammung zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,86 [0,59;1,27]; p=0,4480). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten aus der Region Asien ergab sich bezüglich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 2,09 [1,20;3,77]; p=0,0091). Für Patienten aus Nord- und Südamerika und Europa zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,64 [0,24;1,76]; p=0,3831 bzw. 0,90 [0,59;1,37]; p=0,6169). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Metastasen im ZNS ergab sich bezüglich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 3,19 [1,48;7,43]; p=0,0028). Für Patienten ohne Metastasen im ZNS zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,78 [0,55;1,10]; p=0,1546). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Frauen ergab sich bezüglich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms wunder Mund des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 2,10 [1,08;4,26]; p=0,0292). Für Männer zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,82 [0,56;1,20]; p=0,3102). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten  $\geq 65$  Jahre ergab sich bezüglich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 1,86 [1,01;3,57]; p=0,0480). Für Patienten  $< 65$  Jahre zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,86 [0,55;1,35]; p=0,5174). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

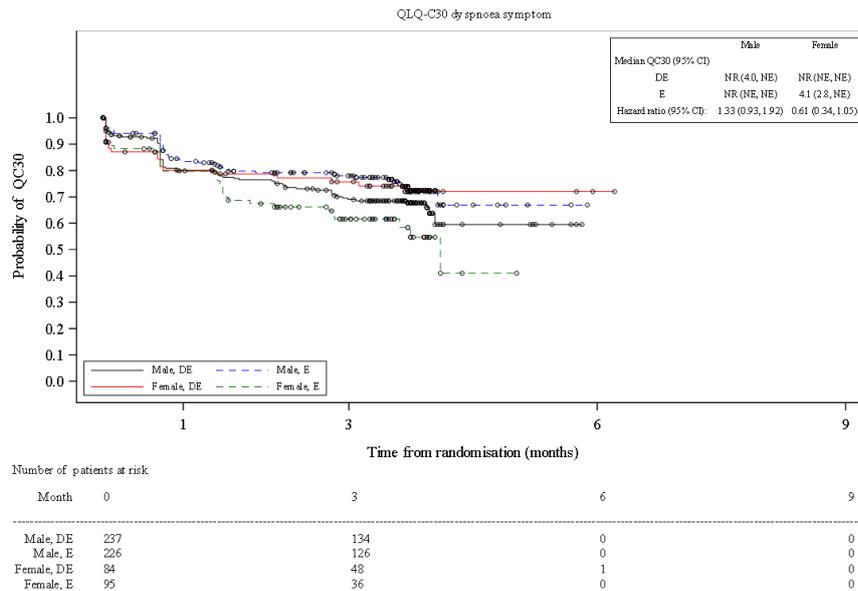


Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QLQ-C30/QC30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

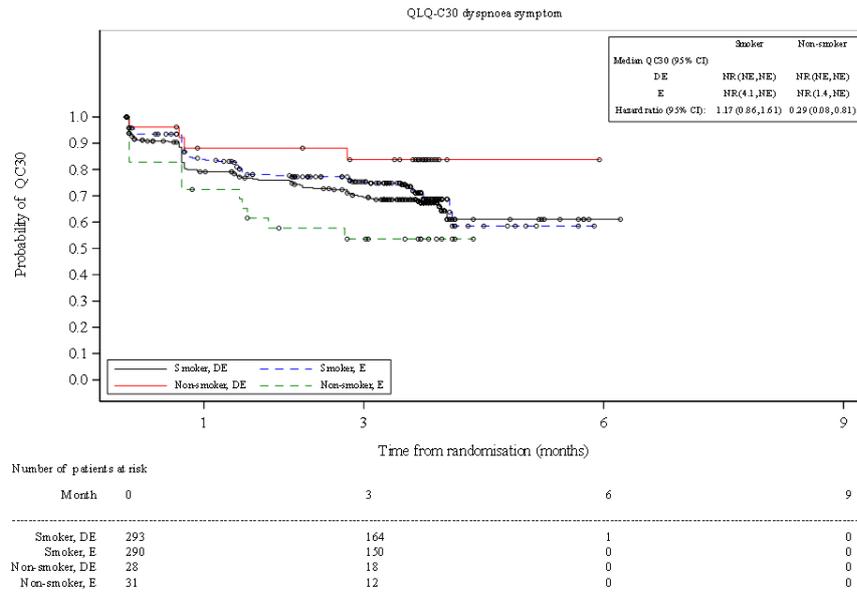


Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 nach Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QLQ-C30/QC30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

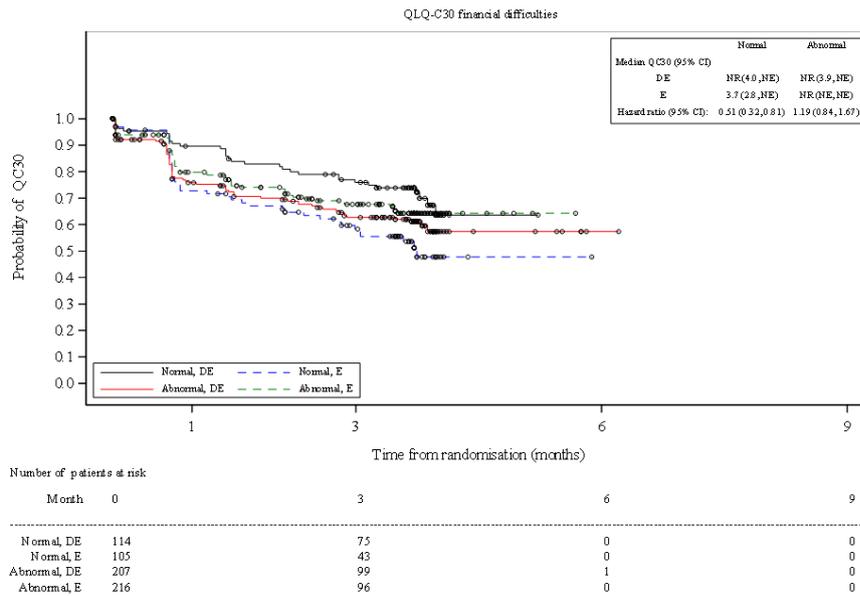


Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QLQ-C30/QC30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

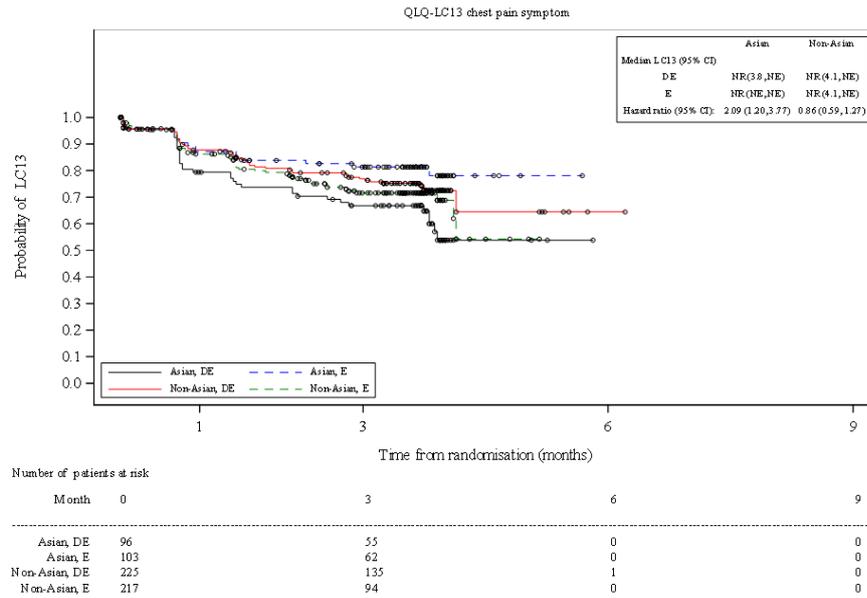


Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 nach Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QLQ-LC13/LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

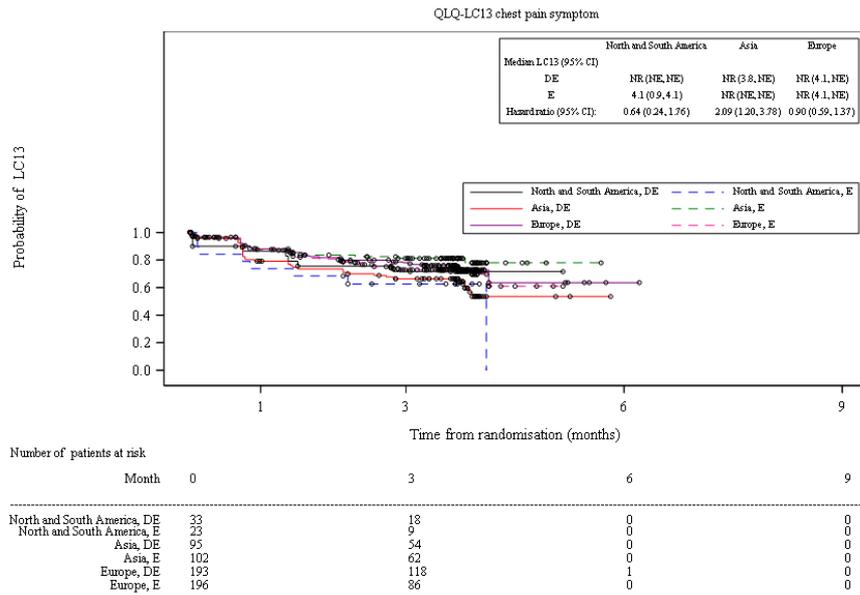


Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QLQ-LC13/LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

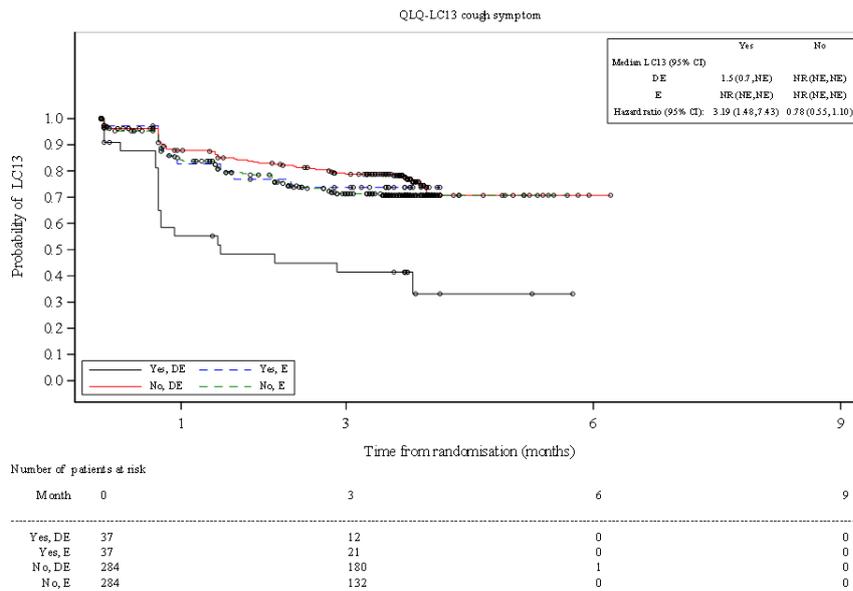


Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 nach Metastasen im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QLQ-LC13/LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem; Quelle: (46)

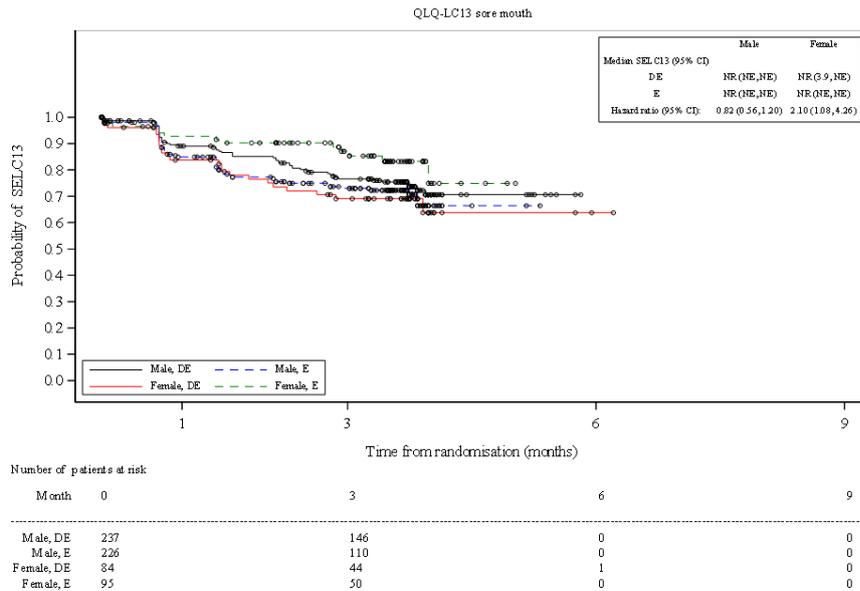


Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms wunder Mund des EORTC QLQ-LC13 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QLQ-LC13/SELC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

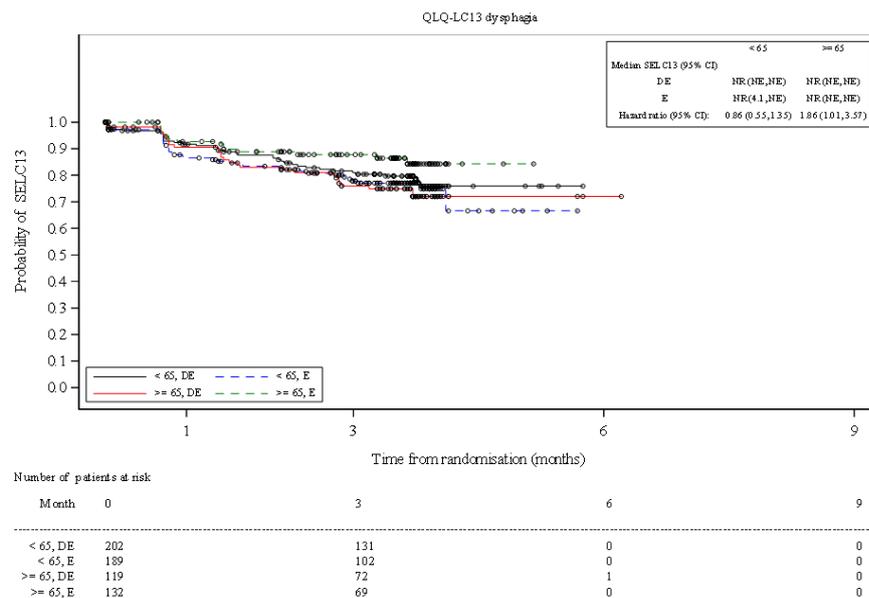


Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QLQ-LC13/SELC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

### 4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Messinstrument Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Analyse</b>							
<b>EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion</b>							
<b>Geschlecht (p=0,0249)</b>							
Männer	237	95 (40,1)	4,0 [3,5;NE]	226	74 (32,7)	NR [NE;NE]	1,16 [0,86;1,58]; 0,3235
Frauen	84	25 (29,8)	NR [NE;NE]	95	39 (41,1)	3,5 [2,1;NE]	0,61 [0,36;1,00]; 0,0516

CASPIAN-Studie Messinstrument Population	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	N	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Raucherstatus (p=0,0482)</b>							
Raucher	293	113 (38,6)	NR [3,7;NE]	290	99 (34,1)	NR [NE;NE]	1,06 [0,81;1,38]; 0,6949
Nichtraucher	28	7 (25,0)	NR [3,7;NE]	31	14 (45,2)	2,3 [0,9;NE]	0,43 [0,16;1,03]; 0,0585
<b>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</b>							
<b>Geschlecht (p=0,0113)</b>							
Männer	237	105 (44,3)	3,8 [2,7;NE]	226	85 (37,6)	4,1 [3,7;NE]	1,16 [0,88;1,55]; 0,2958
Frauen	84	27 (32,1)	NR [3,8;NE]	95	46 (48,4)	2,8 [1,4;4,1]	<b>0,57 [0,35;0,91]; 0,0188</b>
<p>Analysepopulation: FAS (ITT); Daten von Patienten aus einem Zentrum in der Ukraine mussten aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenqualität aus der Analyse der PRO ausgeschlossen werden ((42) Appendix C).</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>a: Schätzung des HR basierte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.</p> <p>b: Eine Verschlechterung lag dann vor, wenn die Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen. Andernfalls wurden Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen (einschließlich Patienten, bei denen aufgrund ihres Baseline-Wertes kein Risiko einer Verschlechterung bestand) oder die nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen, bei der letzten auswertbaren PRO-Bewertung zensiert (gegebenenfalls vor der verpassten Visite). Patienten, die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten auswertbaren PRO-Bewertung gestorben sind, ohne dass eine klinisch relevante Verschlechterung eingetreten ist, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, für die keine auswertbare Bewertung zu Baseline vorlag oder keine auswertbare Bewertung nach Baseline vorlag, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>c: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus</p> <p>Quelle: (46)</p>							

Sowohl für Männer als auch für Frauen ergab sich bezüglich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,16 [0,86;1,58]; p=0,3235 bzw. 0,61 [0,36;1,00]; p=0,0516). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Sowohl für Raucher als auch für Nichtraucher ergab sich bezüglich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,06 [0,81;1,38];  $p=0,6949$  bzw. 0,43 [0,16;1,03];  $p=0,0585$ ). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Frauen ergab sich bezüglich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,57 [0,35;0,91];  $p=0,0188$ ). Für Männer zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,16 [0,88;1,55];  $p=0,2958$ ). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

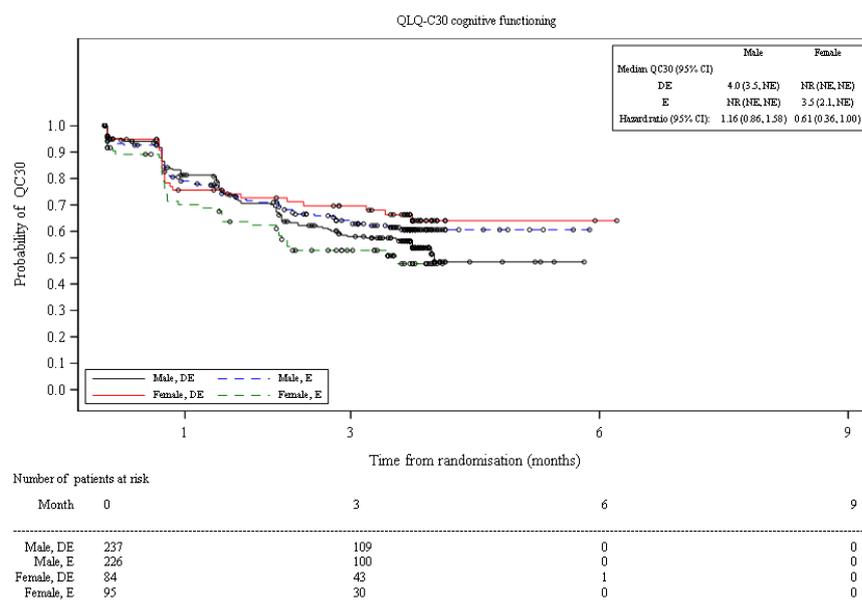


Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

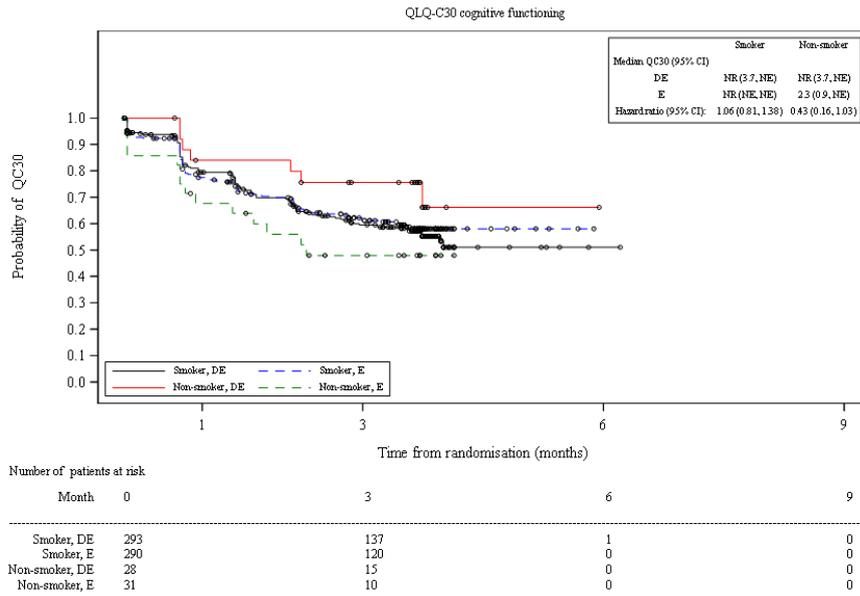


Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 nach Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

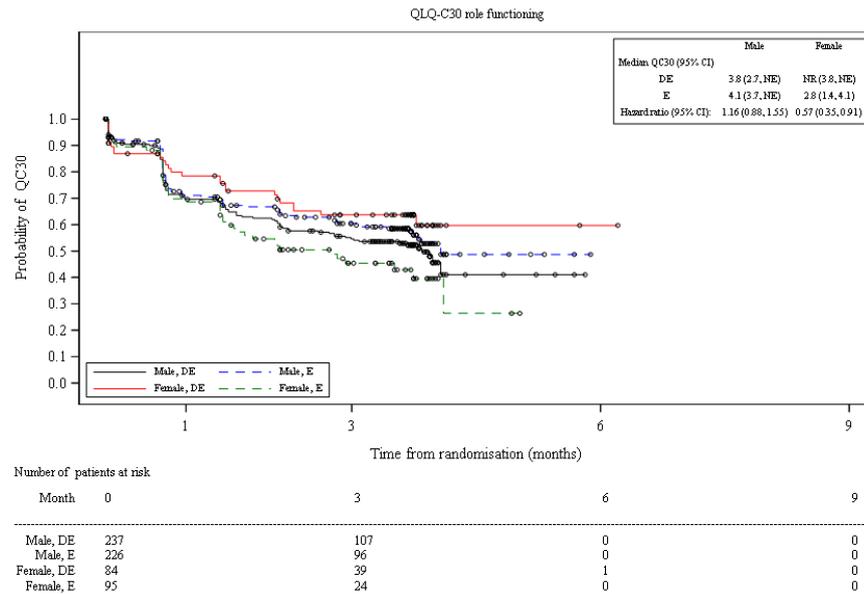


Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; QC30/QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Quelle: (46)

### 4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

#### 4.3.1.3.2.7.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Population Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Analyse</b>							
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>							
<b>Raucherstatus (p=0,0184)</b>							
Raucher	296	293 (99,0)	0,2 [0,2;0,3]	295	286 (96,9)	0,3 [0,2;0,3]	1,04 [0,88;1,22]; 0,6619
Nichtraucher	29	27 (93,1)	0,3 [0,2;0,7]	32	32 (100,0)	0,1 [0,1;0,2]	<b>0,58 [0,34;0,97]; 0,0396</b>

CASPIAN-Studie Population Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+EP			EP			Behandlungs- effekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>							
<b>Metastasen im ZNS (p=0,0299)</b>							
Ja	37	9 (24,3)	NR [12,4;NE]	37	19 (51,4)	3,0 [1,5;NE]	<b>0,35 [0,14;0,77]; 0,0087</b>
Nein	288	101 (35,1)	NR [21,6;NE]	290	100 (34,5)	NR [NE;NE]	0,87 [0,65;1,15]; 0,3200
<b>Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>							
<b>Geschlecht (p=0,0493)</b>							
Männer	240	32 (13,3)	NR [NE;NE]	232	21 (9,1)	NR [NE;NE]	1,21 [0,69;2,16]; 0,5133
Frauen	85	5 (5,9)	NR [NE;NE]	95	11 (11,6)	NR [NE;NE]	0,50 [0,16;1,38]; 0,1856
<b>Raucherstatus (p=0,0284)</b>							
Raucher	296	36 (12,2)	NR [NE;NE]	295	26 (8,8)	NR [NE;NE]	1,16 [0,69;1,96]; 0,5789
Nichtraucher	29	1 (3,4)	NR [NE;NE]	32	6 (18,8)	NR [NE;NE]	0,18 [0,01;1,05]; 0,0572
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)</b>							
<b>Raucherstatus (p=0,0420)</b>							
Raucher	296	203 (68,6)	0,5 [0,3;0,7]	295	198 (67,1)	0,5 [0,3;0,7]	1,04 [0,86;1,27]; 0,6751
Nichtraucher	29	16 (55,2)	2,1 [0,2;NE]	32	24 (75,0)	0,2 [0,1;0,7]	0,55 [0,29;1,04]; 0,0650
<b>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2)</b>							
<b>Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 (p=0,0462)</b>							
Cisplatin	95	30 (31,6)	NR [NE;NE]	99	20 (20,2)	NR [NE;NE]	1,64 [0,93;2,93]; 0,0872
Carboplatin	230	71 (30,9)	NR [NE;NE]	228	76 (33,3)	NR [NE;NE]	0,88 [0,63;1,22]; 0,4332
<b>Metastasen im ZNS (p=0,0210)</b>							
Ja	37	12 (32,4)	NR [1,4;NE]	37	4 (10,8)	NR [NE;NE]	<b>3,41 [1,19;12,21]; 0,0216</b>
Nein	288	89 (30,9)	NR [NE;NE]	290	92 (31,7)	NR [NE;NE]	0,94 [0,70;1,26]; 0,6662

CASPIAN-Studie Population Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+EP			EP			Behandlungs- effekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Analysepopulation: SAS Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte) Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten, und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). a: Schätzung des HR basierte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. b: Kaplan-Meier-Methode CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem Quelle: (46)							

Für Nichtraucher ergab sich bezüglich der unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,58 [0,34;0,97]; p=0,0396). Für Raucher zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,04 [0,88;1,22]; p=0,6619). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Metastasen im ZNS ergab sich bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,35 [0,14;0,77]; p=0,0087). Für Patienten ohne Metastasen im ZNS zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,87 [0,65;1,15]; p=0,3200). Da beide Effekte gleichgerichtet waren, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Sowohl für Männer als auch für Frauen ergab sich bezüglich des Behandlungsabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,21 [0,69;2,16]; p=0,5133 bzw. 0,50 [0,16;1,38]; p=0,1856). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Sowohl für Raucher als auch für Nichtraucher ergab sich bezüglich des Behandlungsabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,16 [0,69;1,96]; p=0,5789 bzw. 0,18 [0,01;1,05];

p=0,0572). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Sowohl für Raucher als auch für Nichtraucher ergab sich bezüglich der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,04 [0,86;1,27]; p=0,6751 bzw. 0,55 [0,29;1,04]; p=0,0650). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Sowohl für Patienten mit Cisplatin als auch für Patienten mit Carboplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 ergab sich bezüglich der nicht schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,64 [0,93;2,93]; p=0,0872 bzw. 0,88 [0,63;1,22]; p=0,4332). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Metastasen im ZNS ergab sich bezüglich der nicht schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 3,41 [1,19;12,21]; p=0,0216). Für Patienten ohne Metastasen im ZNS zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,70;1,26]; p=0,6662). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

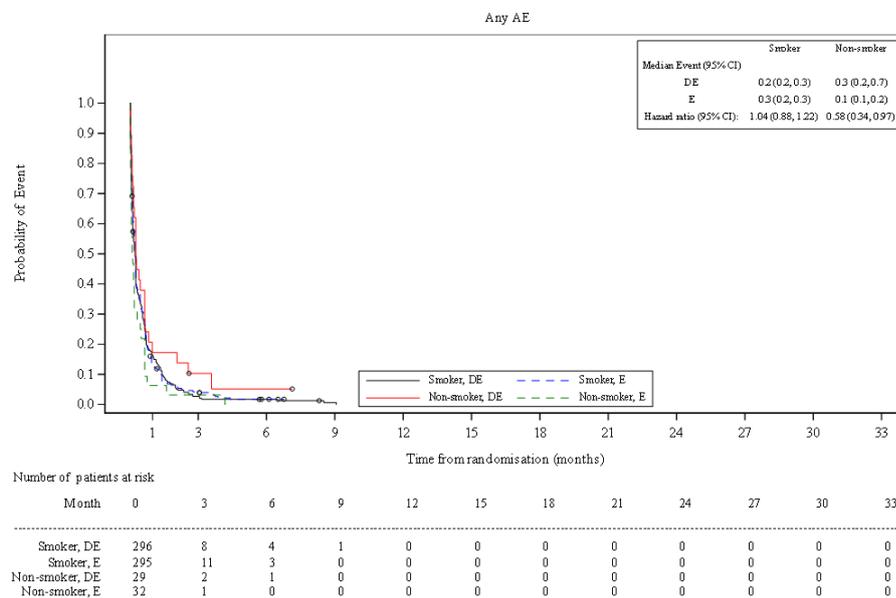


Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse nach Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

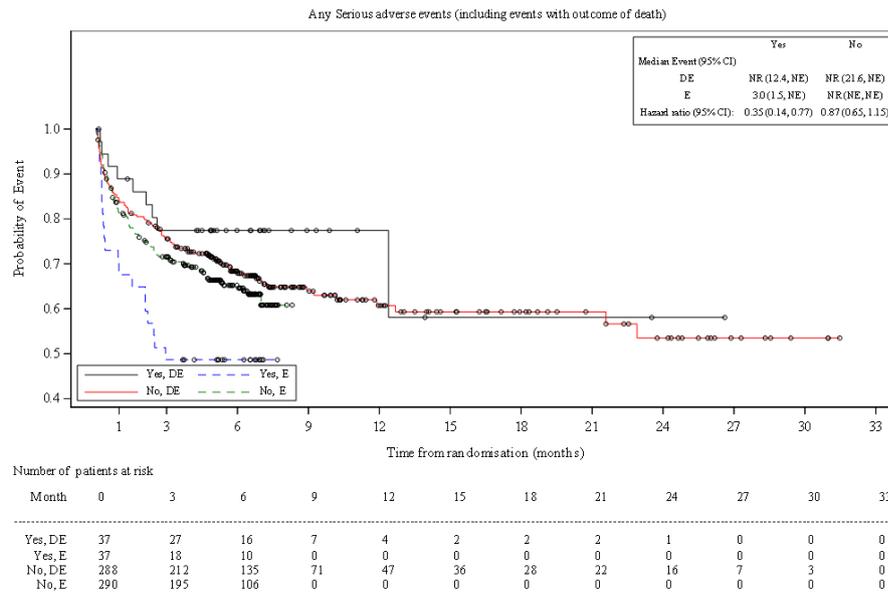


Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Metastasen im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht berechenbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; ZNS: Zentrales Nervensystem; Quelle: (46)

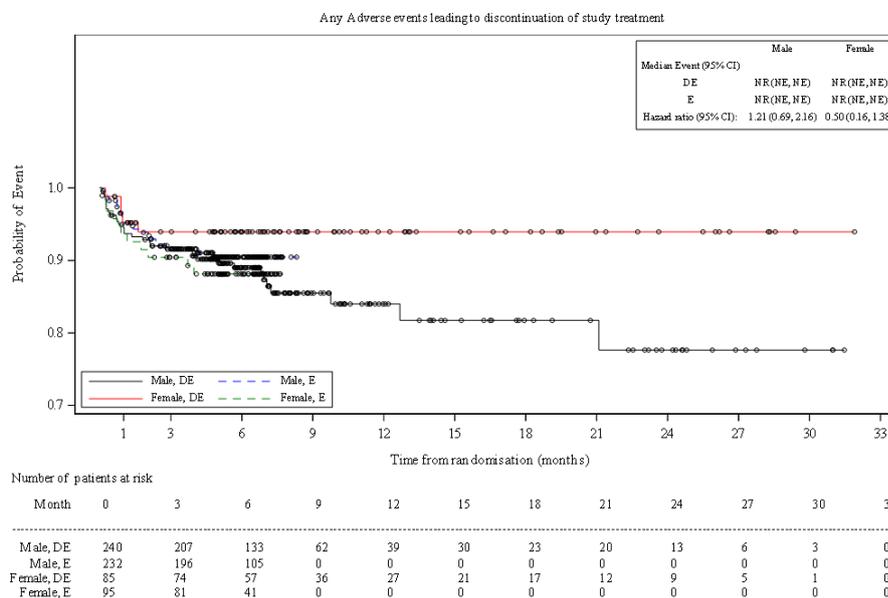


Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht berechenbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

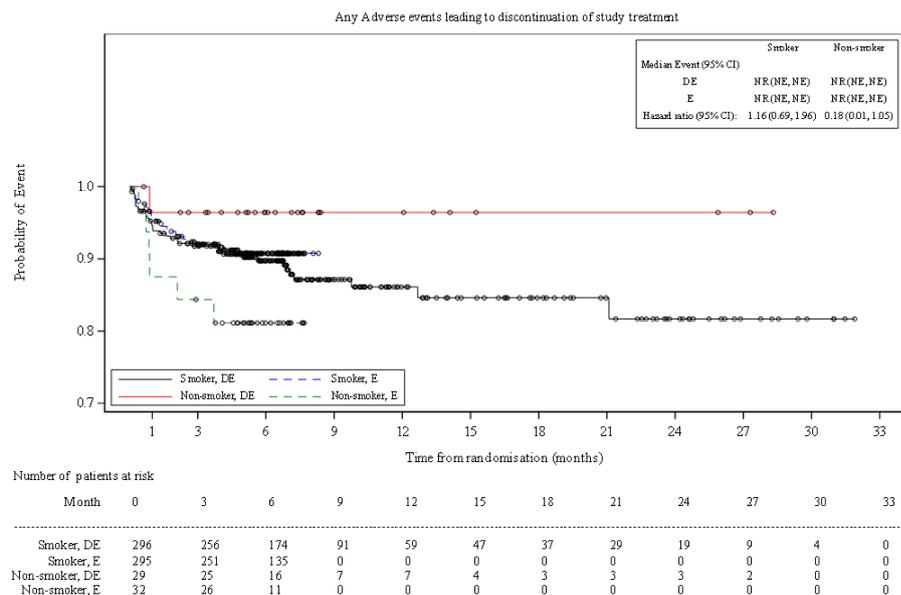


Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurven für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)  
 CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht berechenbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

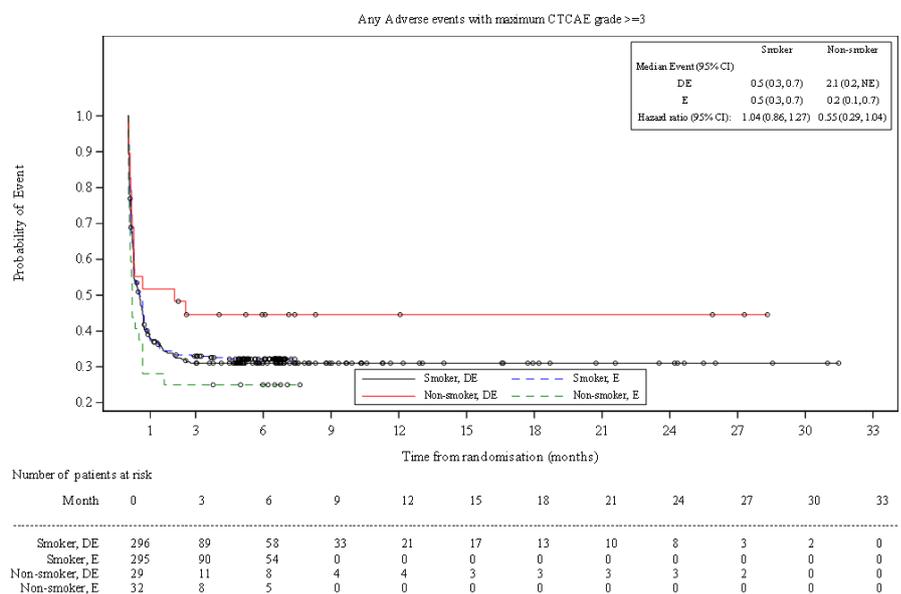


Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)  
 CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

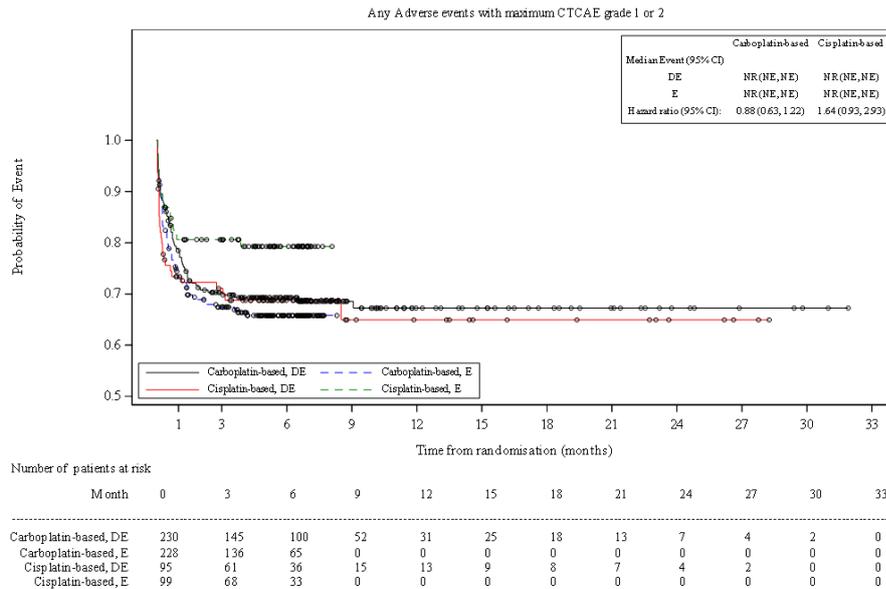


Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht berechenbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

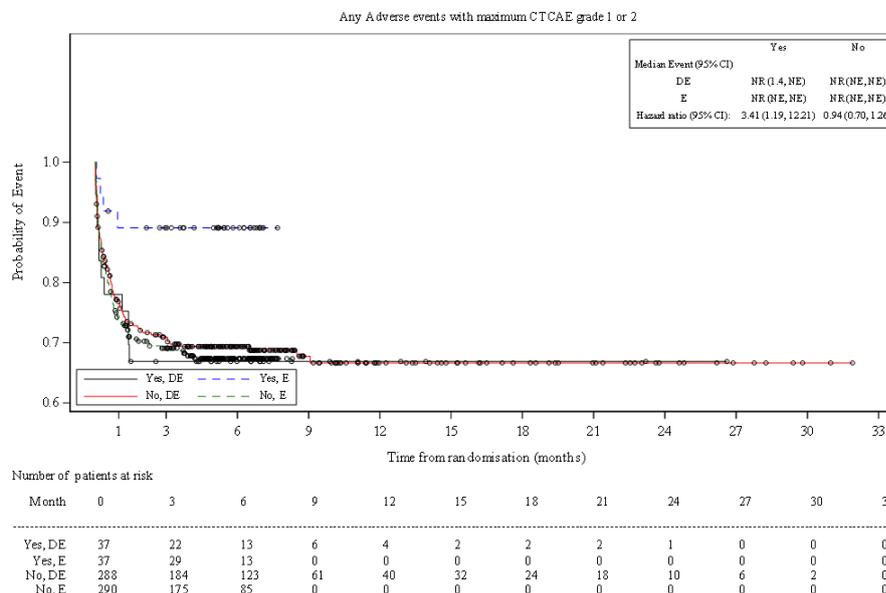


Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) nach Metastasen im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht berechenbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; ZNS: Zentrales Nervensystem; Quelle: (46)

**4.3.1.3.2.7.2 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse**

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Population Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+EP			EP			Behandlungs- effekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Analyse</b>							
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>							
<b>Geschlecht (p=0,0177)</b>							
Männer	240	8 (3,3)	NR [NE;NE]	232	6 (2,6)	NR [NE;NE]	1,15 [0,39;3,52]; 0,7974
Frauen	85	6 (7,1)	NE [NE;NE]	95	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE
Analysepopulation: SAS Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte) Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten, und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). a: Schätzung des HR basierte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. b: Kaplan-Meier-Methode CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: (46)							

Für Männer ergab sich bezüglich der schweren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,15 [0,39;3,52]; p=0,7974). Für Frauen war der Behandlungseffekt nicht berechenbar. Im Durvalumab+EP-Arm wiesen 6 Frauen (7,1%) mindestens ein Ereignis auf, im EP-Arm wies kein Patient mindestens ein Ereignis auf. Da in beiden Subgruppen tendenziell etwas mehr Patienten im Durvalumab+EP-Arm als im EP-Arm ein Ereignis aufwiesen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

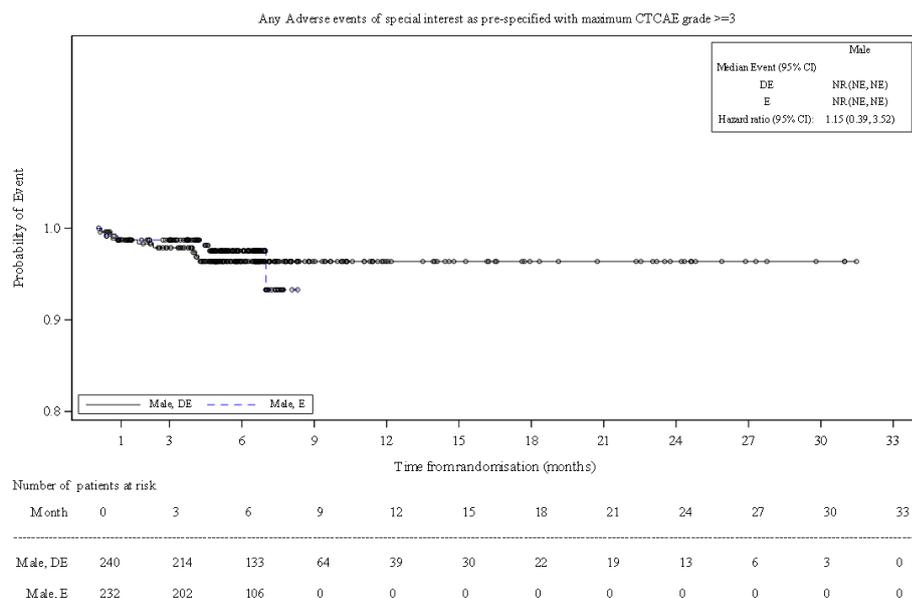


Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht berechenbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

#### 4.3.1.3.2.7.3 Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Population Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Analyse</b>							
<b>PT: Anämie</b>							
<b>AJCC Stadium (p=0,0299)</b>							
Stadium III	33	10 (30,3)	NR [2,8;NE]	28	18 (64,3)	1,7 [1,3;NE]	<b>0,38 [0,17;0,81]; 0,0124</b>
Stadium IV	292	134 (45,9)	NR [3,0;NE]	299	150 (50,2)	3,3 [2,3;NE]	0,87 [0,68;1,09]; 0,2229

CASPIAN-Studie Population Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+EP			EP			Behandlungs- effekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>PT: Hyperthyroidismus</b>							
<b>Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 (p=0,0206)</b>							
Cisplatin	95	8 (8,4)	NR [NE;NE]	99	2 (2,0)	NR [NE;NE]	3,95 [0,99;26,15]; 0,0521
Carboplatin	230	25 (10,9)	NE [NE;NE]	228	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE
<b>Globale Kohorte</b>							
<b>PT: Schmerzen Oberbauch</b>							
<b>Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 (p=0,0021)</b>							
Cisplatin	65	8 (12,3)	NE [NE;NE]	68	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE
Carboplatin	200	6 (3,0)	NR [NE;NE]	198	7 (3,5)	NR [NE;NE]	0,84 [0,27;2,53]; 0,7517
<b>ECOG PS (p=0,0089)</b>							
Normal [0]	97	7 (7,2)	NE [NE;NE]	89	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE
Abnormal [≥1]	168	7 (4,2)	NR [NE;NE]	177	7 (4,0)	NR [NE;NE]	1,03 [0,35;3,02]; 0,9488
Analysepopulation: SAS Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020 Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte) Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten, und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). a: Schätzung des HR basierte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. b: Kaplan-Meier-Methode AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; vs.: Versus Quelle: (46, 47)							

Für Patienten im Stadium III ergab sich bezüglich des PT Anämie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,38 [0,17;0,81]; p=0,0124). Für Patienten im Stadium IV zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,87 [0,68;1,09];  $p=0,2229$ ). Da beide Effekte gleichgerichtet waren, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Cisplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 ergab sich bezüglich des PT Hyperthyroidismus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 3,95 [0,99;26,15];  $p=0,0521$ ). Für Patienten mit Carboplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 war der Behandlungseffekt nicht berechenbar. Im Durvalumab+EP-Arm wiesen 25 Patienten (10,9%) mindestens ein Ereignis auf, im EP-Arm wies kein Patient mindestens ein Ereignis auf. Da in beiden Subgruppen mehr Patienten im Durvalumab+EP-Arm als im EP-Arm ein Ereignis aufwiesen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Carboplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 ergab sich bezüglich des PT Schmerzen Oberbauch in der Globalen Kohorte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,84 [0,27;2,53];  $p=0,7517$ ). Für Patienten mit Cisplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 war der Behandlungseffekt nicht berechenbar. Im Durvalumab+EP-Arm wiesen 8 Patienten (12,3%) mindestens ein Ereignis auf, im EP-Arm wies kein Patient mindestens ein Ereignis auf. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem abnormalen ECOG PS ergab sich bezüglich des PT Schmerzen Oberbauch für die Globale Kohorte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,03 [0,35;3,02];  $p=0,9488$ ). Für Patienten mit normalem ECOG PS war der Behandlungseffekt nicht berechenbar. Im Durvalumab+EP-Arm wiesen 7 Patienten (7,2%) mindestens ein Ereignis auf, im EP-Arm wies kein Patient mindestens ein Ereignis auf. Da in beiden Subgruppen mehr Patienten im Durvalumab+EP-Arm als im EP-Arm ein Ereignis aufwiesen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das PT Schmerzen Oberbauch wurden Forest-Plots aufgrund der geringen Patienten- bzw. Fallzahl in der Chinesischen Kohorte als nicht sinnvoll erachtet und daher nicht dargestellt.

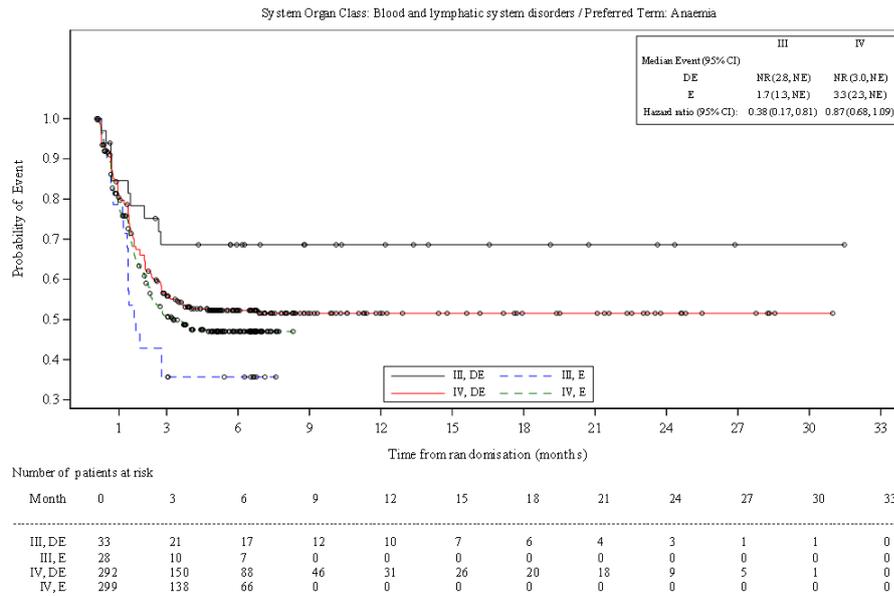


Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse (PT Anämie) nach AJCC Stadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

AJCC: American Joint Committee on Cancer; CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

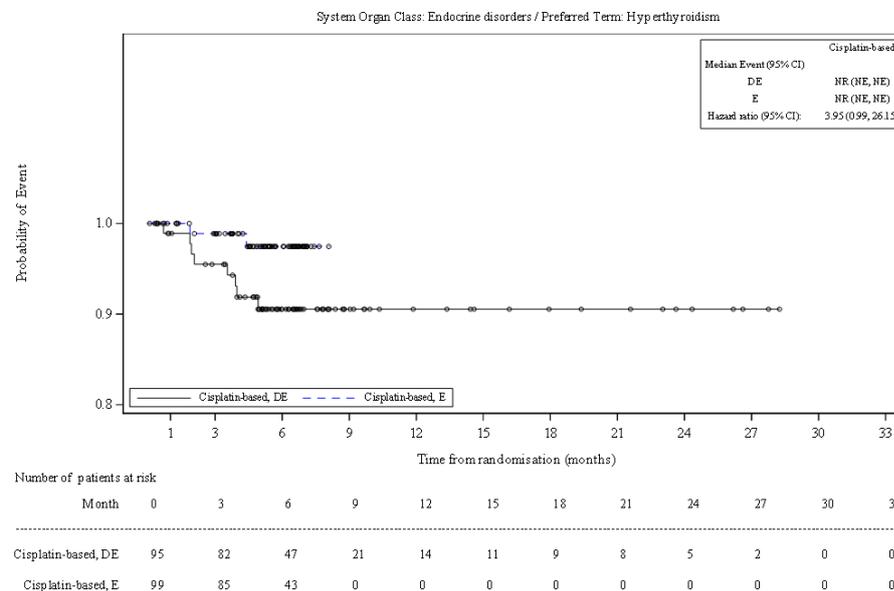


Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse (PT Hyperthyroidismus) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

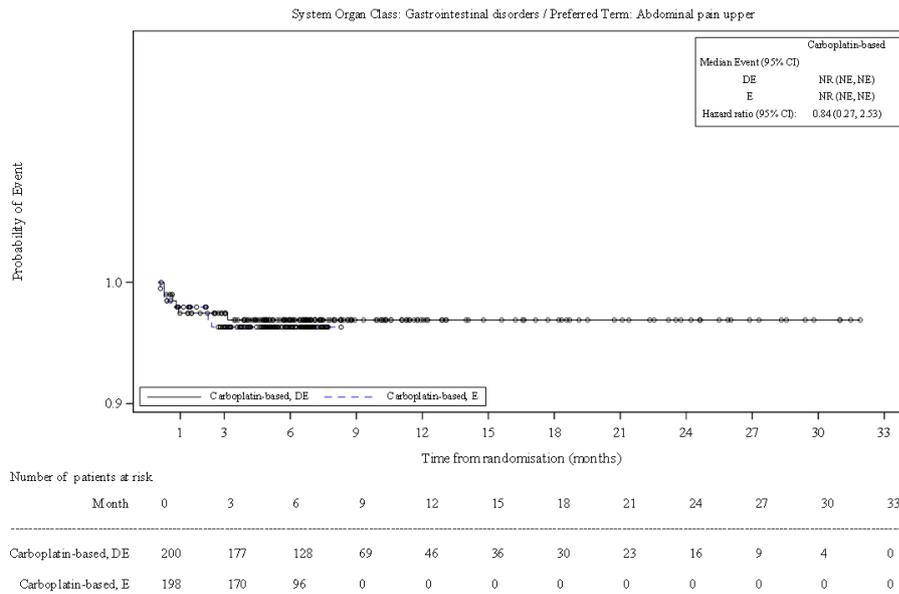


Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse (PT Schmerzen Oberbauch) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (47)

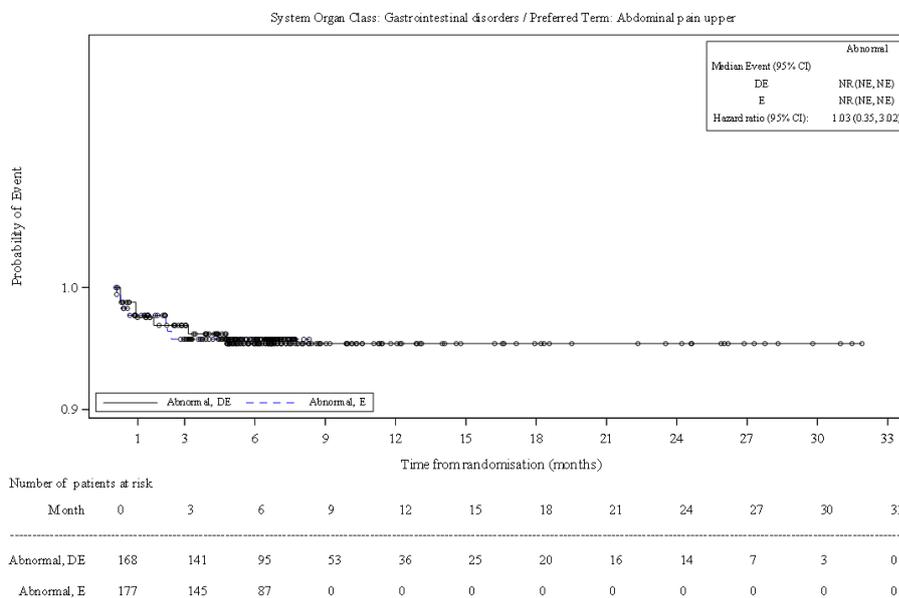


Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse (PT Schmerzen Oberbauch) nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (47)

**4.3.1.3.2.7.4 Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Population Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+EP			EP			Behandlungs- effekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Analyse</b>							
<b>PT: Anämie</b>							
<b>Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 (p=0,0330)</b>							
Cisplatin	95	0 (0,0)	NE [NE;NE]	99	6 (6,1)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE
Carboplatin	230	5 (2,2)	NR [NE;NE]	228	8 (3,5)	NR [NE;NE]	0,61 [0,18;1,83]; 0,3776
Analysepopulation: SAS							
Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)							
Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.							
In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten, und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).							
a: Schätzung des HR basierte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.							
b: Kaplan-Meier-Methode							
EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; vs.: Versus							
Quelle: (46)							

Für Patienten mit Carboplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 ergab sich bezüglich des PT Anämie (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,61 [0,18;1,83]; p=0,3776). Für Patienten mit Cisplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 war der Behandlungseffekt nicht berechenbar. Im Durvalumab+EP-Arm wies kein Patient ein Ereignis auf, im EP-Arm waren es 6,1% der Patienten. Da in beiden Subgruppen mehr Patienten im EP-Arm als im Durvalumab+EP-Arm ein Ereignis aufwiesen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

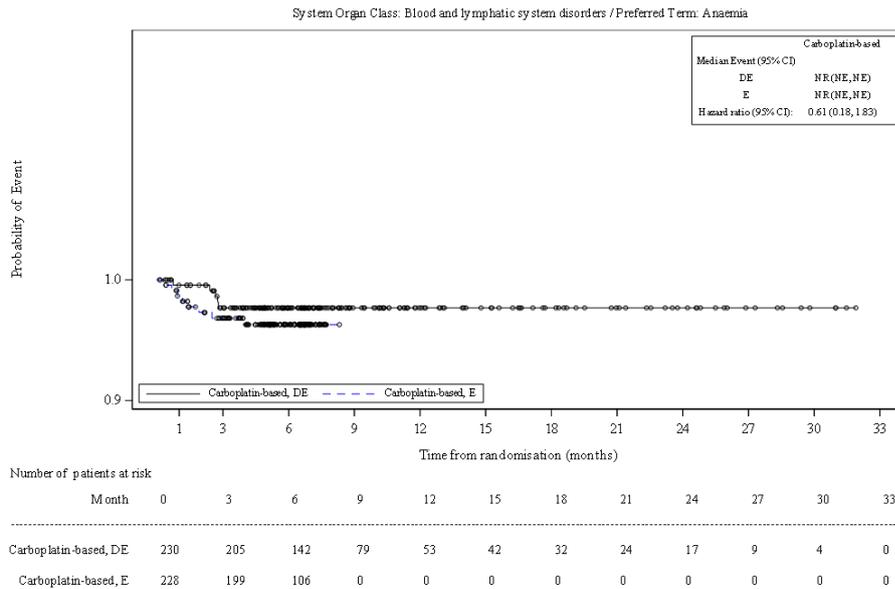


Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (PT Anämie) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

#### 4.3.1.3.2.7.5 Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Population Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Analyse</b>							
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>							
<b>Metastasen im ZNS (p=0,0005)</b>							
Ja	37	10 (27,0)	NR [NE;NE]	37	28 (75,7)	0,7 [0,5;2,1]	<b>0,24 [0,11;0,49]; &lt;0,0001</b>
Nein	288	114 (39,6)	NR [NE;NE]	290	131 (45,2)	NR [3,2;NE]	0,84 [0,65;1,07]; 0,1614

CASPIAN-Studie Population Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+EP			EP			Behandlungs- effekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>PT: Anämie</b>							
<b>Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 (p=0,0230)</b>							
Cisplatin	95	2 (2,1)	NR [NE;NE]	99	16 (16,2)	NR [NE;NE]	<b>0,12 [0,02;0,43]; 0,0003</b>
Carboplatin	230	27 (11,7)	NR [NE;NE]	228	46 (20,2)	NR [NE;NE]	<b>0,55 [0,34;0,88]; 0,0128</b>
<b>PT: Thrombozytopenie</b>							
<b>Raucherstatus (p=0,0215)</b>							
Raucher	296	17 (5,7)	NR [NE;NE]	295	26 (8,8)	NR [NE;NE]	0,63 [0,34;1,16]; 0,1380
Nichtraucher	29	0 (0,0)	NE [NE;NE]	32	6 (18,8)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE
<b>PT: Hypertonie</b>							
<b>AJCC Stadium (p=0,0316)</b>							
Stadium III	33	0 (0,0)	NE [NE;NE]	28	1 (3,6)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE
Stadium IV	292	11 (3,8)	NE [NE;NE]	299	1 (0,3)	NE [NE;NE]	<b>11,02 [2,14;201,33]; 0,0018</b>
<p>Analysepopulation: SAS</p> <p>Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte)</p> <p>Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten, und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>a: Schätzung des HR basiert auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basiert auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.</p> <p>b: Kaplan-Meier-Methode</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (46)</p>							

Für Patienten mit Metastasen im ZNS ergab sich bezüglich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) ein statistisch

signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,24 [0,11;0,49];  $p < 0,0001$ ). Für Patienten ohne Metastasen im ZNS zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,84 [0,65;1,07];  $p = 0,1614$ ). Da beide Effekte gleichgerichtet waren, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Cisplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 ergab sich bezüglich des PT Anämie (schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,12 [0,02;0,43];  $p = 0,0003$ ). Für Patienten mit Carboplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,55 [0,34;0,88];  $p = 0,0128$ ). Da beide Effekte gleichgerichtet waren, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Raucher ergab sich bezüglich des PT Thrombozytopenie (schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,63 [0,34;1,16];  $p = 0,1380$ ). Für Nichtraucher war der Behandlungseffekt nicht berechenbar. Im Durvalumab+EP-Arm wies kein Patient ein Ereignis auf, im EP-Arm waren es 18,8% der Patienten. Da in beiden Subgruppen mehr Patienten im EP-Arm als im Durvalumab+EP-Arm ein Ereignis aufwiesen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten im Stadium IV ergab sich bezüglich des PT Hypertonie (schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 11,02 [2,14;201,33];  $p = 0,0018$ ). Für Patienten im Stadium III war der Behandlungseffekt nicht berechenbar. Im Durvalumab+EP-Arm wies kein Patient ein Ereignis auf, im EP-Arm war es ein Patient (3,6%). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

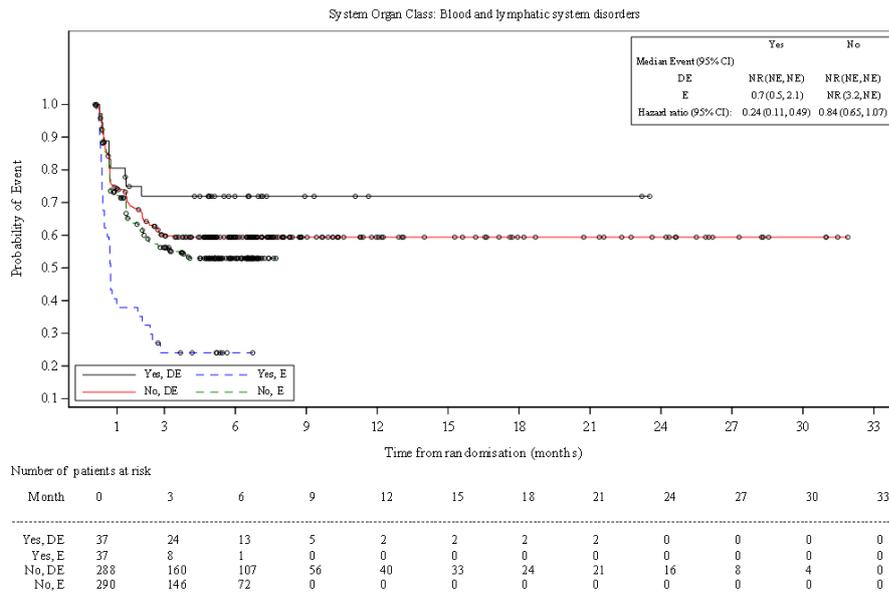


Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) nach Metastasen im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; ZNS: Zentrales Nervensystem; Quelle: (46)

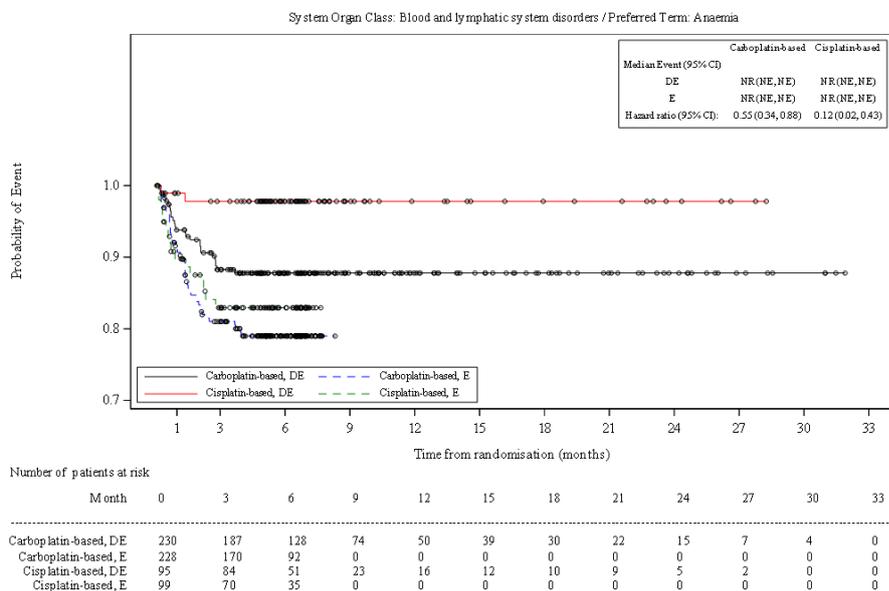


Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (PT Anämie) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

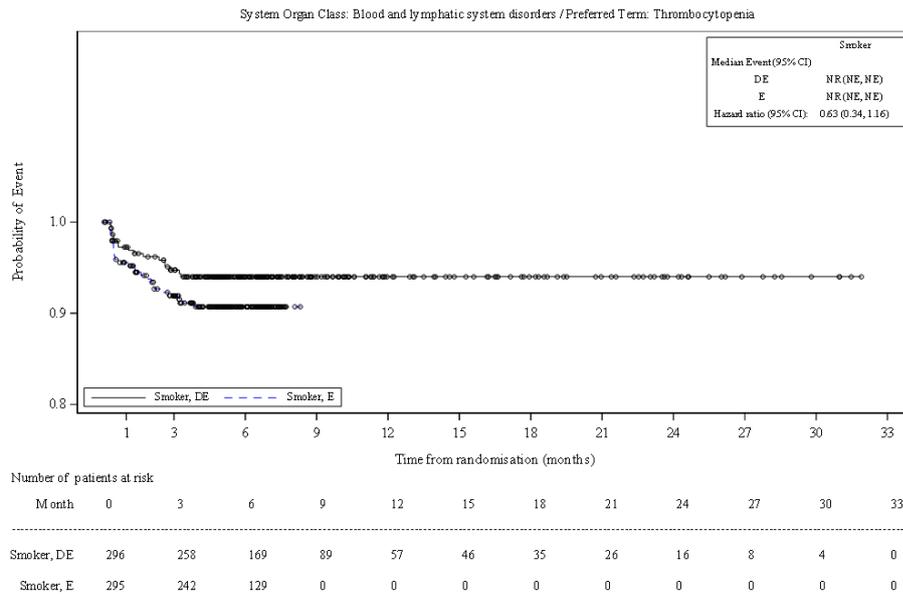


Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (PT Thrombozytopenie) nach Raucherstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

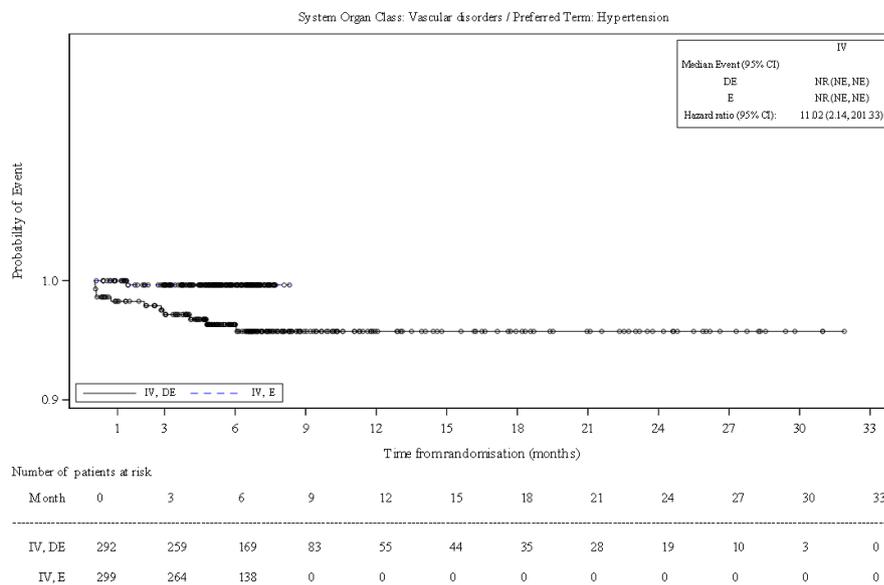


Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (PT Hypertonie) nach AJCC Stadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

AJCC: American Joint Committee on Cancer; CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

**4.3.1.3.2.7.6 Häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Population Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+EP			EP			Behandlungs- effekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Analyse</b>							
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>							
<b>Alter (p=0,0232)</b>							
<65 Jahre	205	65 (31,7)	NR [NE;NE]	196	60 (30,6)	NR [NE;NE]	1,09 [0,77;1,55]; 0,6401
≥65 Jahre	120	44 (36,7)	NR [NE;NE]	131	25 (19,1)	NR [NE;NE]	<b>2,14 [1,32;3,54]; 0,0019</b>
<b>AJCC Stadium (p=0,0329)</b>							
Stadium III	33	4 (12,1)	NR [NE;NE]	28	8 (28,6)	NR [2,8;NE]	0,42 [0,11;1,33]; 0,1423
Stadium IV	292	105 (36,0)	NR [NE;NE]	299	77 (25,8)	NR [NE;NE]	<b>1,52 [1,14;2,05]; 0,0049</b>
<b>Metastasen im ZNS (p=0,0129)</b>							
Ja	37	18 (48,6)	NR [1,4;NE]	37	6 (16,2)	NR [NE;NE]	<b>3,80 [1,59;10,49]; 0,0022</b>
Nein	288	91 (31,6)	NR [NE;NE]	290	79 (27,2)	NR [NE;NE]	1,22 [0,90;1,65]; 0,1953
<b>PT: Leukopenie</b>							
<b>Alter (p=0,0372)</b>							
<65 Jahre	205	29 (14,1)	NR [NE;NE]	196	23 (11,7)	NR [NE;NE]	1,22 [0,71;2,13]; 0,4705
≥65 Jahre	120	19 (15,8)	NR [NE;NE]	131	6 (4,6)	NR [NE;NE]	<b>3,65 [1,54;10,02]; 0,0026</b>
<b>PT: Neutropenie</b>							
<b>ECOG PS (p=0,0398)</b>							
Normal [0]	112	23 (20,5)	NR [NE;NE]	104	8 (7,7)	NR [NE;NE]	<b>2,95 [1,37;7,03]; 0,0049</b>
Abnormal [≥1]	213	33 (15,5)	NR [NE;NE]	223	31 (13,9)	NR [NE;NE]	1,13 [0,69;1,85]; 0,6252

CASPIAN-Studie Population Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>PT: Hyperthyroidismus</b>							
<b>Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 (p=0,0206)</b>							
Cisplatin	95	8 (8,4)	NR [NE;NE]	99	2 (2,0)	NR [NE;NE]	3,95 [0,99;26,15]; 0,0521
Carboplatin	230	25 (10,9)	NE [NE;NE]	228	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE
<b>Globale Kohorte</b>							
<b>PT: Schmerzen Oberbauch</b>							
<b>Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 (p=0,0021)</b>							
Cisplatin	65	8 (12,3)	NE [NE;NE]	68	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE
Carboplatin	200	6 (3,0)	NR [NE;NE]	198	7 (3,5)	NR [NE;NE]	0,84 [0,27;2,53]; 0,7517
<b>ECOG PS (p=0,0089)</b>							
Normal [0]	97	7 (7,2)	NE [NE;NE]	89	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE
Abnormal [≥1]	168	7 (4,2)	NR [NE;NE]	177	7 (4,0)	NR [NE;NE]	1,03 [0,35;3,02]; 0,9488
Analysepopulation: SAS Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020 Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte) Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten, und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). a: Schätzung der HR basierte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. b: Kaplan-Meier-Methode AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem Quelle: (46, 47)							

Für Patienten  $\geq 65$  Jahre ergab sich bezüglich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (nicht schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad 1+2]) ein statistisch

signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 2,14 [1,32;3,54];  $p=0,0019$ ). Für Patienten <65 Jahre zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,09 [0,77;1,55];  $p=0,6401$ ). Da beide Effekte gleichgerichtet waren, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten im Stadium IV ergab sich bezüglich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (nicht schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad 1+2]) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 1,52 [1,14;2,05];  $p=0,0049$ ). Für Patienten im Stadium III zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,42 [0,11;1,33];  $p=0,1423$ ). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Metastasen im ZNS ergab sich bezüglich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (nicht schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad 1+2]) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 3,80 [1,59;10,49];  $p=0,0022$ ). Für Patienten ohne Metastasen im ZNS zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,22 [0,90;1,65];  $p=0,1953$ ). Da beide Effekte gleichgerichtet waren, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten  $\geq 65$  Jahre ergab sich bezüglich des PT Leukopenie (nicht schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad 1+2]) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 3,65 [1,54;10,02];  $p=0,0026$ ). Für Patienten <65 Jahre zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,22 [0,71;2,13];  $p=0,4705$ ). Da beide Effekte gleichgerichtet waren, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem normalen ECOG PS ergab sich bezüglich des PT Neutropenie (nicht schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad 1+2]) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 2,95 [1,37;7,03];  $p=0,0049$ ). Für Patienten mit abnormalem ECOG PS zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,13 [0,69;1,85];  $p=0,6252$ ). Da beide Effekte gleichgerichtet waren, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Cisplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 ergab sich bezüglich des PT Hyperthyroidismus (nicht schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad 1+2]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 3,95 [0,99;26,15];  $p=0,0521$ ). Für Patienten mit Carboplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 war der Behandlungseffekt nicht berechenbar. Im Durvalumab+EP-Arm wiesen 10,9% der Patienten ein Ereignis auf, im EP-Arm wies kein Patient ein Ereignis auf. Da in beiden Subgruppen mehr Patienten im Durvalumab+EP-Arm als im EP-Arm ein Ereignis aufwiesen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Carboplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 ergab sich bezüglich des PT Schmerzen Oberbauch (nicht schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad 1+2]) in der Globalen Kohorte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,84 [0,27;2,53]; p=0,7517). Für Patienten mit Cisplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 war der Behandlungseffekt nicht berechenbar. Im Durvalumab+EP-Arm wiesen 8 Patienten (12,3%) mindestens ein Ereignis auf, im EP-Arm wies kein Patient mindestens ein Ereignis auf. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit einem abnormalen ECOG PS ergab sich bezüglich des PT Schmerzen Oberbauch (nicht schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad 1+2]) für die Globale Kohorte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,03 [0,35;3,02]; p=0,9488). Für Patienten mit normalem ECOG PS war der Behandlungseffekt nicht berechenbar. Im Durvalumab+EP-Arm wiesen 7 Patienten (7,2%) mindestens ein Ereignis auf, im EP-Arm wies kein Patient mindestens ein Ereignis auf. Da in beiden Subgruppen mehr Patienten im Durvalumab+EP-Arm als im EP-Arm ein Ereignis aufwiesen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für das PT Schmerzen Oberbauch wurden Forest-Plots aufgrund der geringen Patienten- bzw. Fallzahl in der Chinesischen Kohorte als nicht sinnvoll erachtet und daher nicht dargestellt.

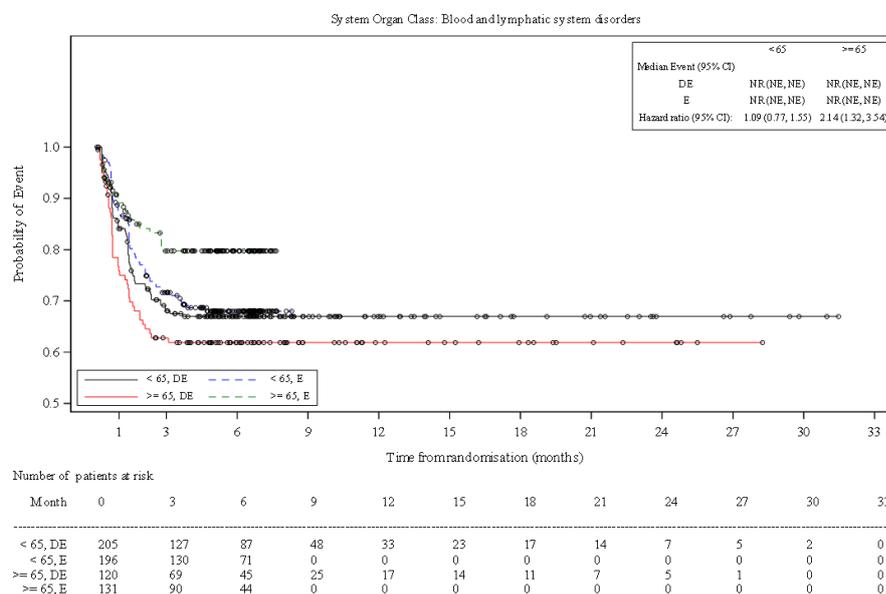


Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; Quelle: (46)

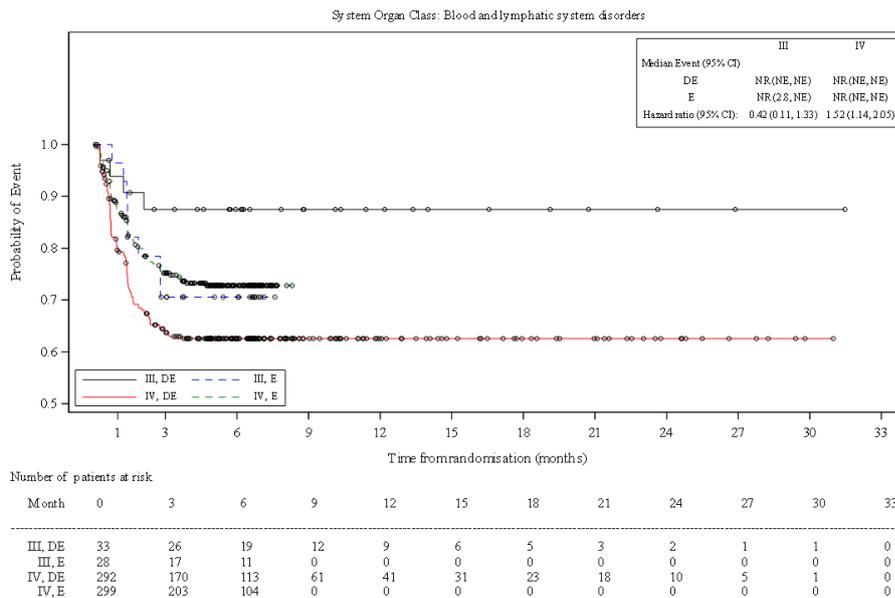


Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) nach AJCC Stadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

AJCC: American Joint Committee on Cancer; CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; Quelle: (46)

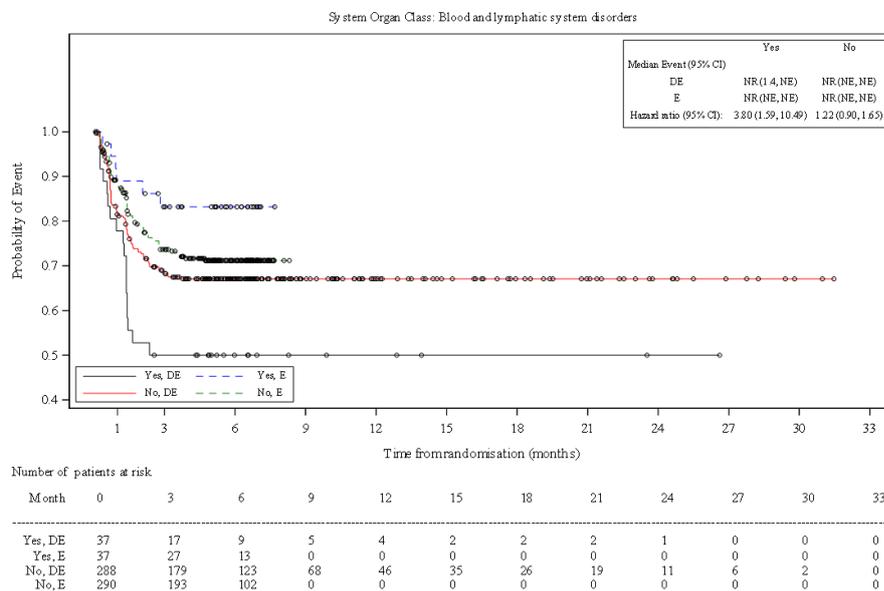


Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) nach Metastasen im ZNS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; ZNS: Zentrales Nervensystem; Quelle: (46)

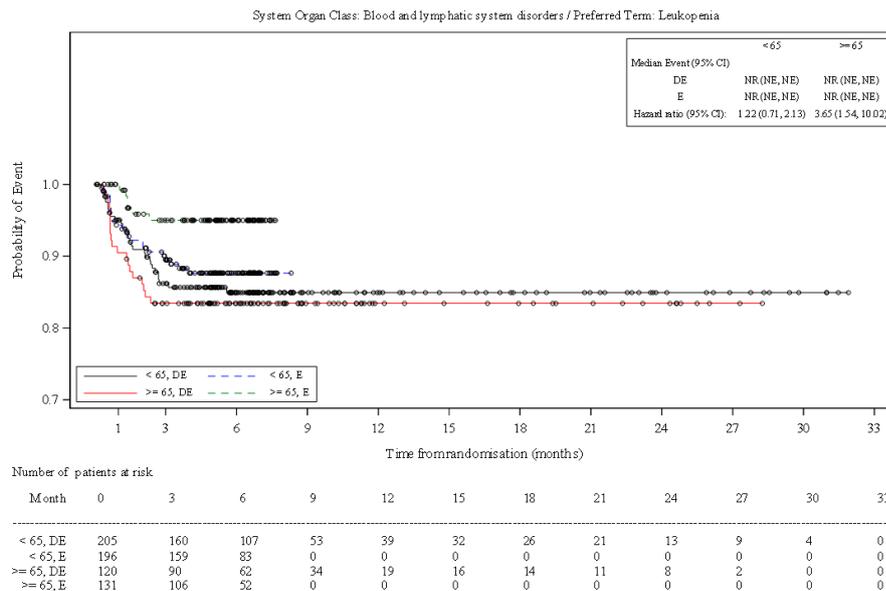


Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (PT Leukopenie) nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

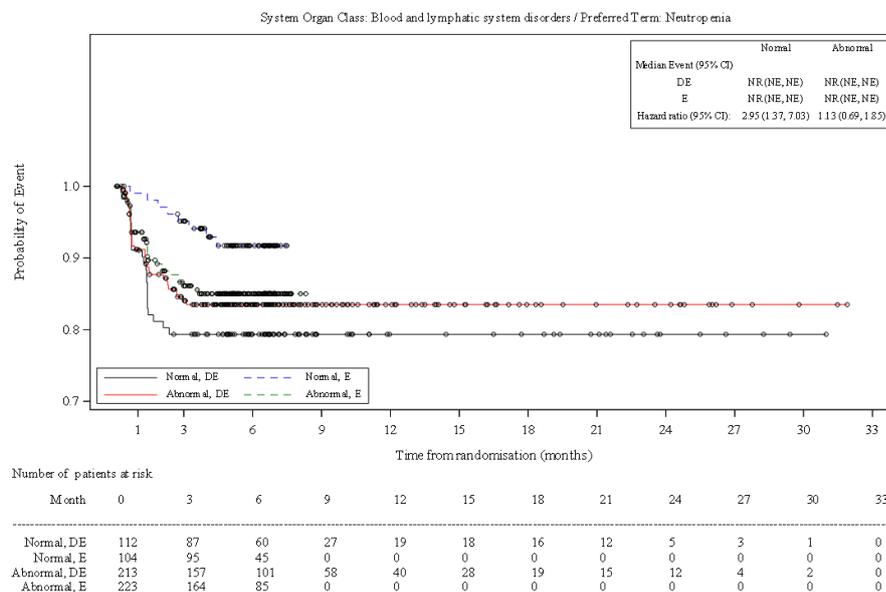


Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (PT Neutropenie) nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

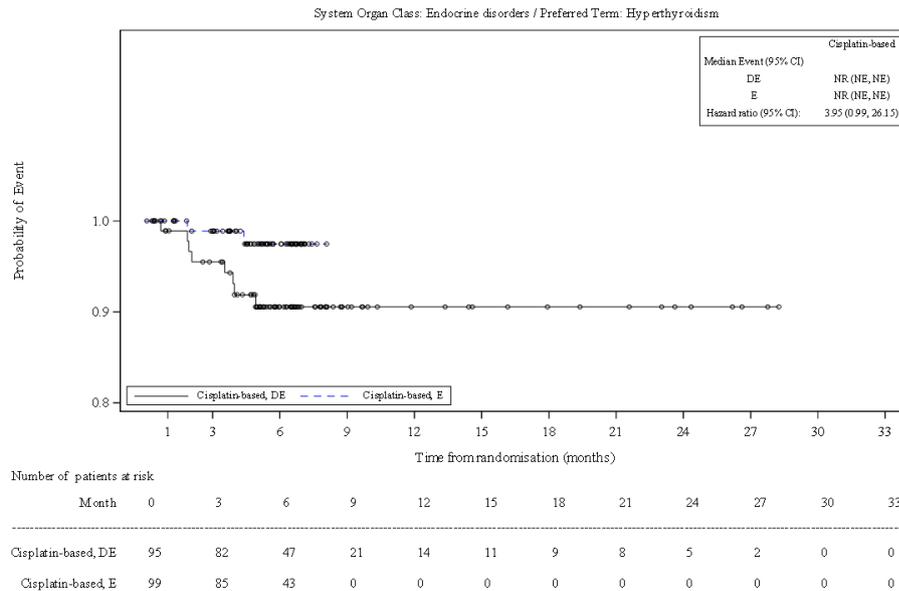


Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (PT Hyperthyroidismus) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

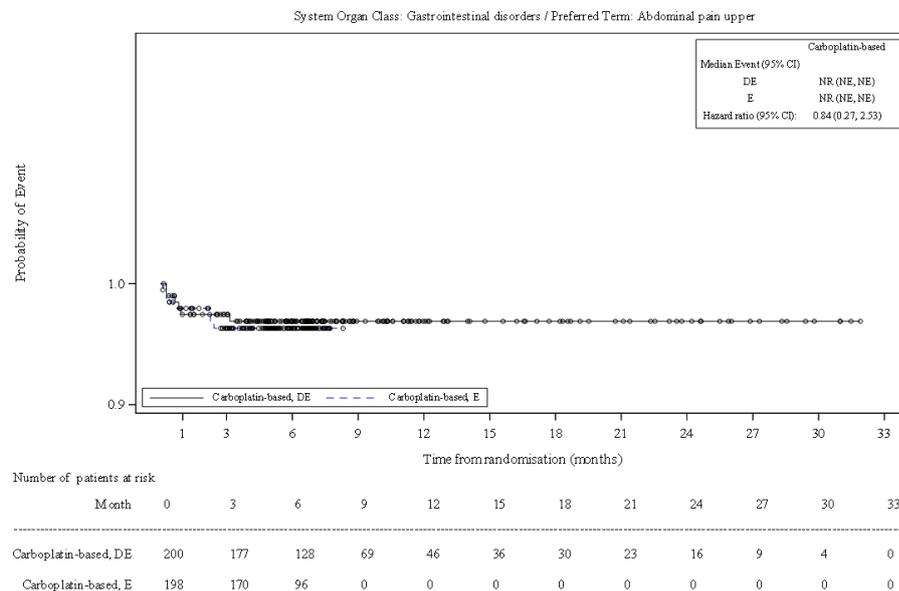


Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (PT Schmerzen Oberbauch) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (47)

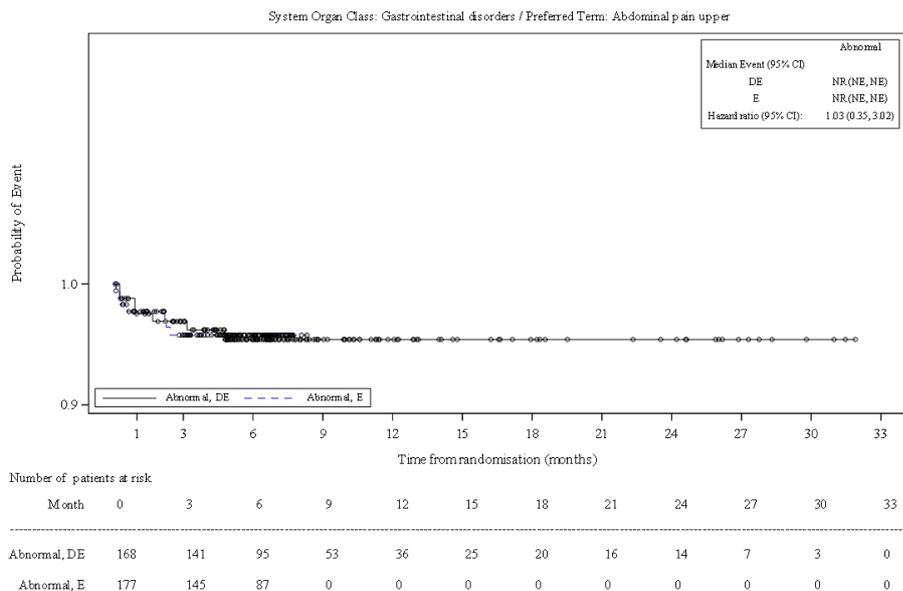


Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurven für häufige nicht schwere unerwünschte Ereignisse (PT Schmerzen Oberbauch) nach ECOG PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Globale Kohorte, SAS, Datenschnitt: 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (47)

#### 4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CASPIAN-Studie Population Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+EP			EP			Behandlungseffekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Analyse</b>							
<b>Diarrhö/Kolitis (Unerwünschte Ereignisse)</b>							
<b>Alter (p=0,0282)</b>							
<65 Jahre	205	24 (11,7)	NR [NE;NE]	196	15 (7,7)	NR [NE;NE]	1,32 [0,69;2,61]; 0,4075
≥65 Jahre	120	11 (9,2)	NR [NE;NE]	131	22 (16,8)	NR [NE;NE]	<b>0,42 [0,19;0,89]; 0,0234</b>

CASPIAN-Studie Population Endpunkt Subgruppe	Durvalumab+EP			EP			Behandlungs- effekt <sup>a</sup> Durvalumab+EP vs. EP
	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Diarrhö/Kolitis (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad 1+2])</b>							
<b>Alter (p=0,0298)</b>							
<65 Jahre	205	21 (10,2)	NR [NE;NE]	196	14 (7,1)	NR [NE;NE]	1,29 [0,65;2,61]; 0,4742
≥65 Jahre	120	9 (7,5)	NR [NE;NE]	131	20 (15,3)	NR [NE;NE]	<b>0,36 [0,14;0,81]; 0,0129</b>
<b>Hyperthyreose (Unerwünschte Ereignisse)</b>							
<b>Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 (p=0,0206)</b>							
Cisplatin	95	8 (8,4)	NR [NE;NE]	99	2 (2,0)	NR [NE;NE]	3,95 [0,99;26,15]; 0,0521
Carboplatin	230	25 (10,9)	NE [NE;NE]	228	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE
<b>Hyperthyreose (Nicht schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad 1+2])</b>							
<b>Geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 (p=0,0206)</b>							
Cisplatin	95	8 (8,4)	NR [NE;NE]	99	2 (2,0)	NR [NE;NE]	3,95 [0,99;26,15]; 0,0521
Carboplatin	230	25 (10,9)	NE [NE;NE]	228	0 (0,0)	NE [NE;NE]	NE [NE;NE]; NE
Analysepopulation: SAS Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte) Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten, und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Durvalumab oder EP) oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) auftraten. a: Schätzung der HR basierte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierte auf dem Likelihood-Ratio Chi-Quadrat-Test. Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. b: Kaplan-Meier-Methode CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; vs.: Versus Quelle: (46)							

Für Patienten ≥65 Jahre ergab sich bezüglich der Kategorie Diarrhö/Kolitis (unerwünschte Ereignisse) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,42 [0,19;0,89]; p=0,0234). Für Patienten <65 Jahre zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

(HR [95%-KI]: 1,32 [0,69;2,61]; p=0,4075). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten  $\geq 65$  Jahre ergab sich bezüglich der Kategorie Diarrhö/Kolitis (nicht schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad 1+2]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,36 [0,14;0,81]; p=0,0129). Für Patienten  $< 65$  Jahre zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,29 [0,65;2,61]; p=0,4742). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Cisplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 ergab sich bezüglich der Kategorie Hyperthyreose (unerwünschte Ereignisse bzw. nicht schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad 1+2]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 3,95 [0,99;26,15]; p=0,0521). Für Patienten mit Carboplatin als geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 war der Behandlungseffekt nicht berechenbar. Im Durvalumab+EP-Arm wiesen 10,9% der Patienten ein Ereignis auf, im EP-Arm wies kein Patient ein Ereignis auf. Da in beiden Subgruppen mehr Patienten im Durvalumab+EP-Arm als im EP-Arm ein Ereignis aufwiesen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

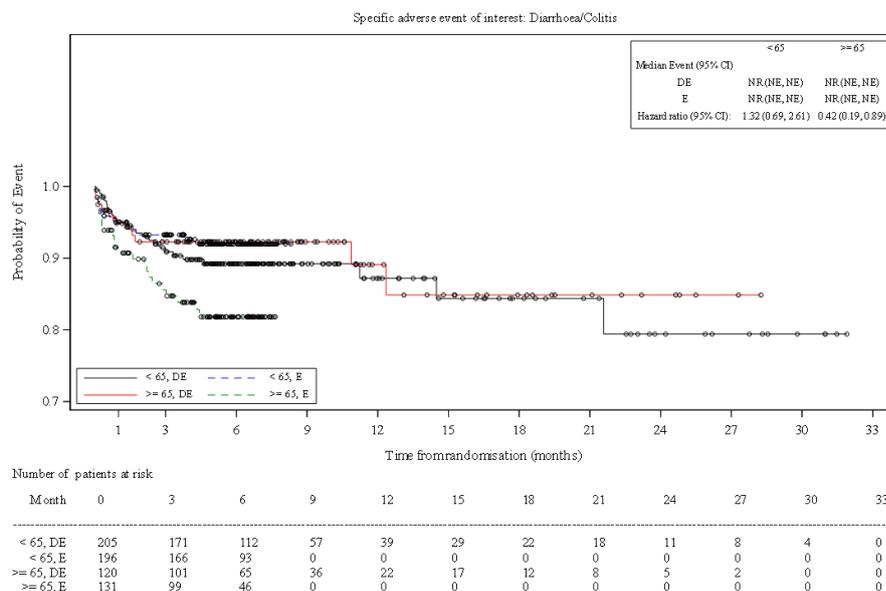


Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Diarrhö/Kolitis) nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

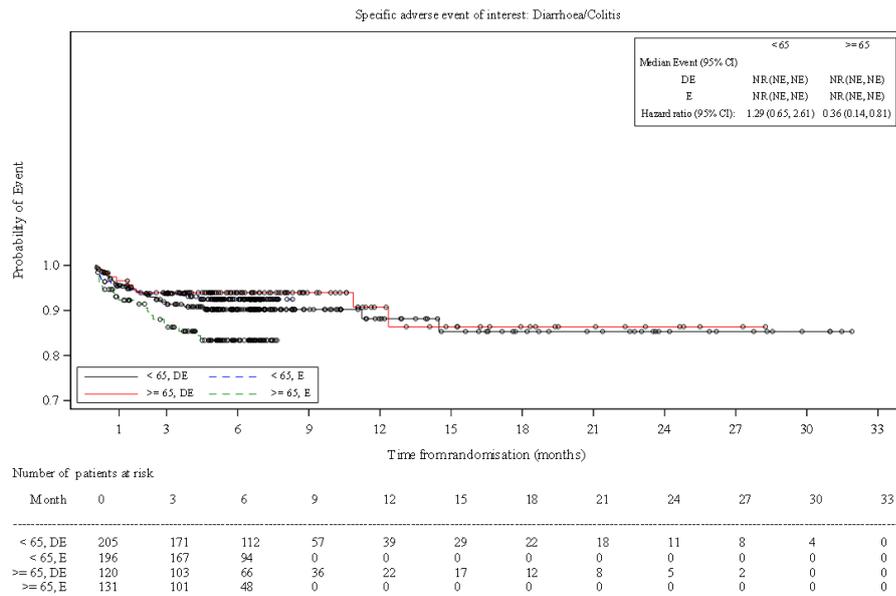


Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Diarrhö/Kolitis) nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

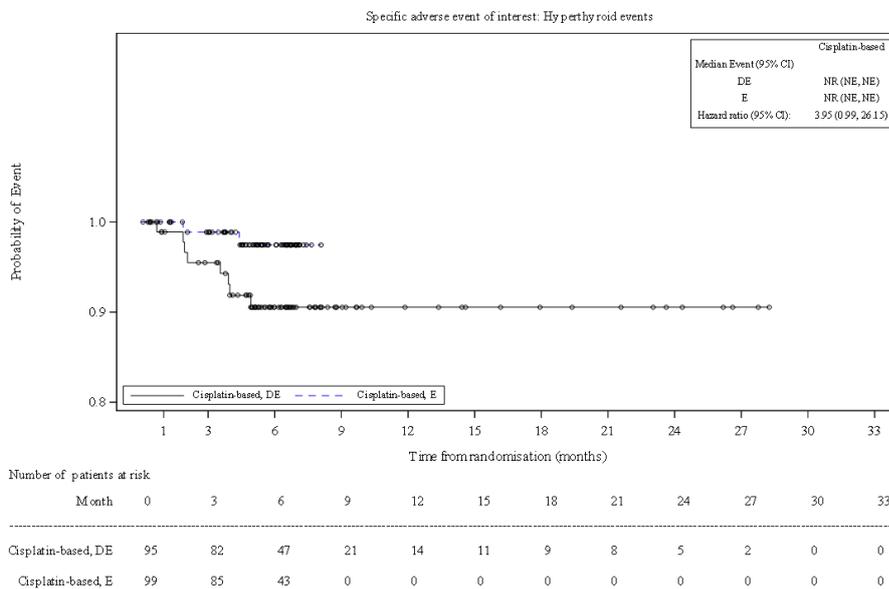


Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Hyperthyreose) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

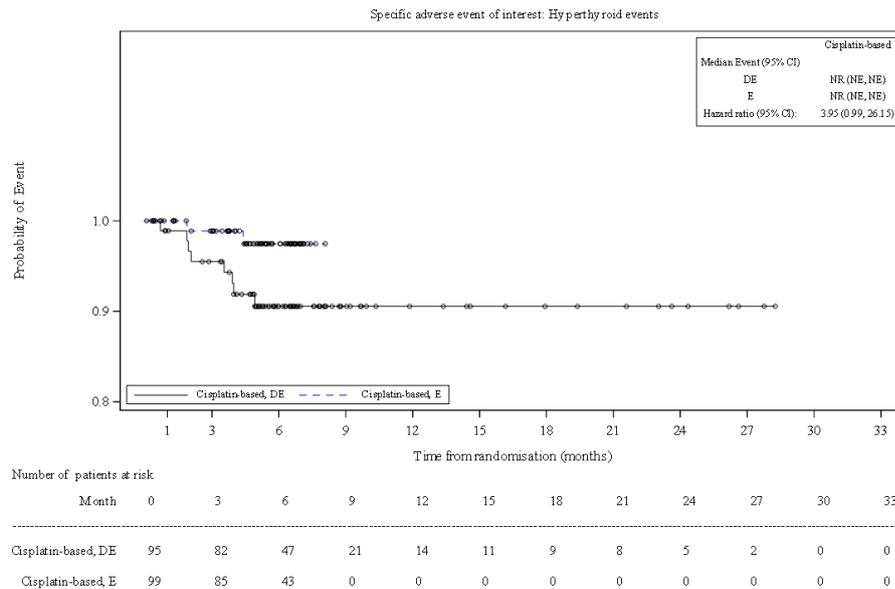


Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurven für nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Hyperthyreose) nach geplanter platinbasierter Chemotherapie zu Zyklus 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CASPIAN-Studie, Gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 06.01.2020 und 27.01.2020)

CI: Konfidenzintervall; DE: Durvalumab+EP; EP/E: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; Quelle: (46)

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

##### CASPIAN-Studie (D419QC00001)

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)

Quellen:

- Klinischer CSR (42-44, 53)
- Studienpublikation (37)
- Studienregistereinträge (38-41)
- Zusatzauswertungen (45-47)

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-61: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene CASPIAN-Studie ist eine randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie, die einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Diese gemäß ICH Good Clinical Practice (GCP)

durchgeführte RCT der Phase-III entspricht grundsätzlich der **Evidenzstufe Ib**, der höchstmöglichen Evidenzstufe für eine RCT. Die Qualität und Validität der Studiendaten wurde durch kontinuierliches Monitoring der Zentren, gezielte Fortbildung des Studienpersonals, Verwendung spezifischer Datenmanagementprozeduren, Audits und Inspektionen sichergestellt.

Die CASPIAN-Studie bestand aus einer Globalen Kohorte und einer separaten Chinesischen Kohorte, die zur Ableitung des Zusatznutzens, basierend auf individuellen Patientendaten und unter Berücksichtigung des Vorliegens von Heterogenität, als Gepoolte Analyse zusammengefasst wurden.

Durch das offene Studiendesign der CASPIAN-Studie war eine Verblindung des Patienten und der behandelnden Personen nicht gegeben. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der mögliche Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial der jeweiligen Endpunkte wurde auf Endpunktebene berücksichtigt. Ein Cross-over zwischen den Behandlungsarmen war nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Die Studienqualität ist damit als hoch anzusehen.

Das Gesamtüberleben ist patientenrelevant und kann verlässlich und objektiv erhoben werden. Auch eine fehlende Verblindung ergibt somit kein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Krankheitsprogression oder bis zum Tod und die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression oder bis zum Tod (progressionsfreies Überleben 2). Die Erhebung der Krankheitsprogression erfolgte durch den Prüfarzt. Eine fehlende Verblindung kann für diesen Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bedeuten. Dies gilt auch für das Tumorsprechen.

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde operationalisiert durch die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder bis zum Tod. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde nach der Beendigung der Studientherapie erfasst und wurde nicht durch das CSP geregelt, sondern war rein von der therapeutischen Notwendigkeit abhängig. Aus diesem Grund wird nicht davon ausgegangen, dass die fehlende Verblindung einen Einfluss auf die Ergebnisse des Endpunktes hat.

Die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS und PGIC erfasst. Die Fragebögen wurden von den Patienten selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann nicht ausgeschlossen werden. Angaben zur Validität der Messinstrumente sowie zu den Schwellenwerten für klinisch relevante Veränderungen sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach internationalem Standard detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

Für die Einteilung der unerwünschten Ereignisse in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegen klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist. Daher ist trotz der fehlenden Verblindung das Verzerrungspotenzial für die schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignisse als niedrig zu bewerten. Für die anderen Kategorien der unerwünschten Ereignisse kann eine mögliche Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden, daher ist das Verzerrungspotenzial als hoch zu bewerten.

Da die Aussagekraft von Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, generell kritisch zu beurteilen ist und für die CASPIAN-Studie keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vorlagen, wurden die Subgruppenergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten Post-hoc-Analysen folgen den Vorgaben der Dossiervorlage des G-BA und dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG (35). Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-) Nutzens anhand von Effektschätzern aus der Einzelstudie inklusive der Angabe von 95%-KI, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten, die nicht für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests adjustiert wurden.

Aufgrund der hohen Studienqualität der CASPIAN-Studie und dem niedrigen Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität und unerwünschte Ereignisse der Kategorie schwerwiegend oder schwer können bei Vorliegen statistisch signifikanter Effekte **Hinweise auf einen Zusatznutzen** für diese Endpunkte abgeleitet werden. Für die anderen Endpunkte konnte eine mögliche Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden, daher können bei Vorliegen statistisch signifikanter Effekte **Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Die Gesamtbewertung des Zusatznutzens wird unter Abwägung des Zusatznutzens auf Ebene der einzelnen Endpunktkategorien durchgeführt.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen*

*Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Der Nutzenbewertung wird die randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie CASPIAN zu Grunde gelegt.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand der in Tabelle 4-68 zusammengefassten Ergebnisse abgeleitet.

Tabelle 4-68: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Durvalumab+EP gegenüber EP

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Messinstrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>Mortalität</b>						
<b>Gesamtüberleben</b>						Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gepoolte Analyse	245/328 (74,7)	13,4	273/330 (82,7)	10,6	<b>HR: 0,74</b> [0,625;0,884]; 0,0008	
<b>Morbidität</b>						
<b>Progressionsfreies Überleben</b>						Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<b>Progressionsfreies Überleben</b>						
Gepoolte Analyse	287/328 (87,5)	5,0	285/330 (86,4)	5,4	<b>HR: 0,83</b> [0,703;0,980]; 0,0273	
<b>Progressionsfreies Überleben 2</b>						
Gepoolte Analyse	267/328 (81,4)	10,3	288/330 (87,3)	8,9	<b>HR: 0,71</b> [0,603;0,845]; <0,0001	
<b>Tumoransprechen</b>						
<b>Objektive Ansprechrage</b>						
Gepoolte Analyse	260/328 (79,3)	-	234/330 (70,9)	-	<b>OR: 1,57</b> [1,10;2,25]; 0,0131	
<b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</b>						
<b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</b>						
Gepoolte Analyse	282/328 (86,0)	7,1	308/330 (93,3)	6,7	<b>HR: 0,72</b> [0,611;0,847]; <0,0001	
<b>Symptomatik und Gesundheitszustand</b>						
<b>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</b>						
<b>Ermüdung</b>						
Gepoolte Analyse	159/321 (49,5)	2,8	161/321 (50,2)	2,2	HR: 0,93 [0,75;1,16]; 0,539	
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>						
Gepoolte Analyse	130/321 (40,5)	NR	131/321 (40,8)	3,8	HR: 0,95 [0,74;1,21]; 0,663	
<b>Schmerzen</b>						
Gepoolte Analyse	119/321 (37,1)	4,1	103/321 (32,1)	NR	HR: 1,15 [0,88;1,50]; 0,309	
<b>Dyspnoe</b>						
Gepoolte Analyse	90/321 (28,0)	NR	84/321 (26,2)	NR	HR: 1,04 [0,77;1,41]; 0,792	

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>Schlaflosigkeit</b>						
Gepoolte Analyse	99/321 (30,8)	NR	103/321 (32,1)	NR	HR: 0,89 [0,67;1,17]; 0,408	
<b>Appetitverlust</b>						
Gepoolte Analyse	123/321 (38,3)	4,1	115/321 (35,8)	4,1	HR: 1,00 [0,77;1,29]; 0,993	
<b>Obstipation</b>						
Gepoolte Analyse)	112/321 (34,9)	NR	100/321 (31,2)	NR	HR: 1,07 [0,82;1,40]; 0,622	
<b>Diarrhö</b>						
Gepoolte Analyse	62/321 (19,3)	NR	73/321 (22,7)	NR	HR: 0,78 [0,55;1,09]; 0,149	
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>						
Gepoolte Analyse	101/321 (31,5)	NR	104/321 (32,4)	NR	HR: 0,89 [0,68;1,17]; 0,415	
<b>EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</b>						
<b>Dyspnoe</b>						
Gepoolte Analyse	127/321 (39,6)	NR	140/321 (43,6)	3,7	HR: 0,84 [0,66;1,07]; 0,160	
<b>Schmerzen in der Brust</b>						
Gepoolte Analyse	86/321 (26,8)	NR	71/321 (22,1)	NR	HR: 1,15 [0,84;1,58]; 0,388	
<b>Schmerzen im Arm oder in der Schulter</b>						
Gepoolte Analyse	87/321 (27,1)	NR	91/321 (28,3)	NR	HR: 0,85 [0,63;1,14]; 0,276	
<b>Schmerzen an anderen Stellen des Körpers</b>						
Gepoolte Analyse	112/321 (34,9)	NR	103/321 (32,1)	NR	HR: 1,01 [0,77;1,32]; 0,944	
<b>Husten</b>						
Gepoolte Analyse	79/321 (24,6)	NR	77/321 (24,0)	NR	HR: 0,96 [0,70;1,31]; 0,779	
<b>Hämoptoe</b>						
Gepoolte Analyse	26/321 (8,1)	NR	29/321 (9,0)	NR	HR: 0,81 [0,47;1,38]; 0,433	
<b>Wunder Mund</b>						
Gepoolte Analyse	77/321 (24,0)	NR	68/321 (21,2)	NR	HR: 1,04 [0,75;1,45]; 0,789	

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>Dysphagie</b>						
Gepoolte Analyse	66/321 (20,6)	NR	54/321 (16,8)	NR	HR: 1,13 [0,79;1,62]; 0,516	
<b>Periphere Neuropathie</b>						
Gepoolte Analyse	96/321 (29,9)	NR	98/321 (30,5)	4,1	HR: 0,86 [0,65;1,15]; 0,315	
<b>Alopezie</b>						
Gepoolte Analyse	262/321 (81,6)	0,8	253/321 (78,8)	0,8	HR: 1,04 [0,88;1,24]; 0,642	
<b>EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</b>						
Gepoolte Analyse (MID 7 Punkte)	135/321 (42,1)	3,9	117/321 (36,4)	4,0	HR: 1,10 [0,86;1,42]; 0,451	
Gepoolte Analyse (MID 10 Punkte)	118/321 (36,8)	4,0	99/321 (30,8)	NR	HR: 1,13 [0,86;1,47]; 0,397	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
<b>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</b>						Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>						
Gepoolte Analyse	89/321 (27,7)	NR	92/321 (28,7)	NR	HR: 0,87 [0,65;1,17]; 0,373	
<b>Physische Funktion</b>						
Gepoolte Analyse	94/321 (29,3)	NR	108/321 (33,6)	4,1	HR: 0,80 [0,60;1,05]; 0,109	
<b>Rollenfunktion</b>						
Gepoolte Analyse	132/321 (41,1)	4,0	131/321 (40,8)	3,8	HR: 0,97 [0,76;1,24]; 0,853	
<b>Kognitive Funktion</b>						
Gepoolte Analyse	120/321 (37,4)	NR	113/321 (35,2)	NR	HR: 0,96 [0,74;1,24]; 0,747	
<b>Emotionale Funktion</b>						
Gepoolte Analyse	67/321 (20,9)	NR	84/321 (26,2)	NR	<b>HR: 0,71</b> <b>[0,52;0,98]; 0,042</b>	
<b>Soziale Funktion</b>						
Gepoolte Analyse	132/321 (41,1)	4,0	132/321 (41,1)	3,9	HR: 0,95 [0,74;1,20]; 0,656	

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>Unerwünschte Ereignisse - Zeit bis zum ersten Auftreten</b>						
<b>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</b>						Zusatznutzen nicht belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>						
Gepoolte Analyse	320/325 (98,5)	0,3	318/327 (97,2)	0,2	HR: 0,99 [0,85;1,16]; 0,8898	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>						
Gepoolte Analyse	110/325 (33,8)	NR	119/327 (36,4)	NR	HR: 0,78 [0,60;1,02]; 0,0665	
<b>Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>						
Gepoolte Analyse	37/325 (11,4)	NR	32/327 (9,8)	NR	HR: 0,98 [0,60;1,60]; 0,9381	
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)</b>						
Gepoolte Analyse	219/325 (67,4)	0,5	222/327 (67,9)	0,5	HR: 0,98 [0,81;1,18]; 0,8010	
<b>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 1+2)</b>						
Gepoolte Analyse	101/325 (31,1)	NR	96/327 (29,4)	NR	HR: 1,04 [0,79;1,38]; 0,7842	
<b>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>						
Gepoolte Analyse	123/325 (37,8)	14,5	71/327 (21,7)	NR	<b>HR: 1,62</b> <b>[1,21;2,19]; 0,0012</b>	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>						
Gepoolte Analyse	12/325 (3,7)	NR	8/327 (2,4)	NR	HR: 1,05 [0,41;2,79]; 0,9115	
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥3)</b>						
Gepoolte Analyse	14/325 (4,3)	NR	6/327 (1,8)	NR	HR: 1,87 [0,72;5,41]; 0,1998	
<b>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad 1+2)</b>						
Gepoolte Analyse	109/325 (33,5)	NR	65/327 (19,9)	NR	<b>HR: 1,57</b> <b>[1,15;2,15]; 0,0042</b>	

CASPIAN-Studie Endpunkt bzw. Messinstrument Population	Durvalumab+EP		EP		Behandlungseffekt Durvalumab+EP vs. EP	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
Datenschnitt Globale Kohorte: 27.01.2020 Datenschnitt Chinesische Kohorte: 06.01.2020 Datenschnitt Gepoolte Analyse: 06.01.2020 (Chinesische Kohorte) und 27.01.2020 (Globale Kohorte) Patienten, die in die Chinesische Kohorte randomisiert wurden, bevor der letzte Patient in der Globalen Kohorte randomisiert wurde, wurden sowohl in die Auswertung der Globalen Kohorte als auch in die Auswertung der Chinesischen Kohorte aufgenommen. Für die Gepoolte Analyse wurden diese Patienten der Chinesischen Kohorte zugeordnet. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale klinisch relevante Veränderung; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NR: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus						

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab+EP im Vergleich zu EP statistisch signifikant und klinisch relevant um 26% reduziert (HR [95%-KI]: 0,74 [0,625;0,884]; p=0,0008). Dabei war das mediane Überleben klinisch relevant von 10,6 Monaten unter EP auf 13,4 Monate unter Durvalumab+EP verlängert. Für die Gepoolte Analyse lagen Daten bis 18 Monate nach Randomisierung vor. Der nachhaltige positive Effekt von Durvalumab+EP gegenüber EP zeigte sich hier zu den Zeitpunkten zu 12 und 18 Monaten.

Nach 12 Monaten lag der Anteil lebender Patienten bei 54,7% im Vergleich zu 40,5% unter EP, nach 18 Monaten waren es 33,2% im Vergleich zu 24,7%. Für die Globale Kohorte liegen zudem Daten zum 2-Jahresüberleben vor. Dies beträgt unter Durvalumab+EP 22,2% gegenüber lediglich 14,4% bei EP. Diese Zeitwerte bestätigen einen klinisch relevanten und langanhaltenden Effekt der Therapie von Durvalumab+EP. Für die Chinesische Kohorte waren hingegen noch keine Daten zum 2-Jahresüberleben verfügbar.

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung das herausragende Therapieziel mit grundlegender Bedeutung für die Patienten (1, 2). Der Heterogenitätstest deutete auf eine homogene Datenlage hin und die Subgruppenanalysen zeigten keine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Somit zeigt sich in der Endpunktkategorie Mortalität eine bisher nicht erreichte beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## **Morbidität**

### ***Progressionsfreies Überleben***

Das Risiko einer Progression oder des Todes unter der Therapie mit Durvalumab+EP war im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant und klinisch relevant um 17% verringert (HR [95%-KI]: 0,83 [0,703;0,980]; p=0,0273). Im Median trat ein Progressionsereignis nach 5,0 Monaten im Durvalumab+EP-Arm und nach 5,4 Monaten im EP-Arm auf, die deutliche Trennung der Kaplan-Meier-Kurven erfolgte erst nach Erreichen des medianen progressionsfreien Überlebens. Ähnlich zum Gesamtüberleben ist hier zudem eine langfristige Wirksamkeit der Therapie nach 12 Monaten zu beobachten, mit einer Verdreifachung des Anteils lebender Patienten ohne Progression (17,0% unter Durvalumab+EP im Vergleich zu 5,5% unter EP).

Das Risiko eine zweite Progression zu erleiden oder zu versterben war unter Durvalumab+EP im Vergleich zu EP ebenfalls statistisch signifikant und klinisch relevant um 29% verringert (HR [95%-KI]: 0,71 [0,603;0,845]; p<0,0001). Das mediane progressionsfreie Überleben 2 betrug im Durvalumab+EP-Arm 10,3 Monate, im EP-Arm waren es 8,9 Monate.

Sowohl für das progressionsfreie Überleben, als auch für das progressionsfreie Überleben 2 deutete der Heterogenitätstest auf eine homogene Datenlage hin und es zeigten sich keine Effektmodifikationen in der Subgruppenanalyse.

### ***Tumoransprechen***

Ein objektives Ansprechen erreichten in der CASPIAN-Studie mit 79,3% im Vergleich zu 70,9% statistisch signifikant mehr Patienten aus dem Durvalumab+EP-Arm (OR [95%-KI]: 1,57 [1,10;2,25]; p=0,0131). Der Heterogenitätstest deutete auf eine homogene Datenlage hin und die Subgruppenanalysen zeigten keine Effektmodifikation für den Endpunkt Tumoransprechen.

### ***Zeit bis zur ersten Folgetherapie***

Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie betrug 7,1 Monate unter Durvalumab+EP und 6,7 Monate unter EP. Das Risiko, eine Folgetherapie bei Versagen der Erstlinientherapie zu erhalten oder zu versterben, war unter Durvalumab+EP statistisch signifikant um 28% reduziert (HR [95%-KI]: 0,72 [0,611;0,847]; p<0,0001). Der Heterogenitätstest deutete auf eine homogene Datenlage hin und in der Subgruppenanalyse dieses Endpunkts zeigten sich keine Effektmodifikationen.

### ***Symptomatik und Gesundheitszustand***

Die Symptomatik und der Gesundheitszustand wurden über die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L VAS erhoben. Der PGIC wurde ergänzend dargestellt.

Für alle Symptomskalen und Symptome des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch der über die VAS des EQ-5D-5L erhobene Gesundheitszustand zeigte keinen Unterschied zwischen der Behandlung mit Durvalumab+EP und der Behandlung mit EP allein. Die

ergänzende Responderanalyse des PGIC (Patienten mit Verbesserung) zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Für den Endpunkt Symptomatik und Gesundheitszustand deuteten alle Heterogenitätstests auf eine homogene Datenlage hin und es lagen in der Subgruppenanalyse keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

Eine Zusammenschau der Vorteile bei den Morbiditätseindpunkten zeigt die Patientenrelevanz einer Therapie mit Durvalumab+EP sehr eindrücklich:

Da für Patienten mit ES-SCLC eine kurative Therapie nicht mehr als Therapieziel formuliert werden kann, ist das vorrangige Ziel einer Erstlinientherapie – neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens – ein gutes und vergleichsweise dauerhaftes Ansprechen des Tumors sowie die Erhaltung einer guten Lebensqualität unter aktiver Therapie. Eng damit verbunden sind ein langes Aufrechterhalten eines möglichst guten Gesundheitszustands sowie das Hinauszögern von Krankheitsprogression und Folgetherapie. Die in der CASPIAN-Studie in beiden Studienarmen am häufigsten eingesetzte Folgetherapie war eine zytotoxische Chemotherapie. Diese verursachen meist Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenie, Leukopenie, Anämie) und dermatologische Symptome (Alopezie, Hautrötung). Diese Nebenwirkungen können unterschiedliche Ausprägungen haben und mit klinisch bedeutsamen Symptomen für den Patienten verbunden sein. Daher sollte eine erneute Chemotherapie und die damit verbundenen, erneut auftretenden Nebenwirkungen soweit wie möglich hinausgezögert werden.

Ein verbessertes Ansprechen des Tumors auf die Therapie kann eine effektivere Kontrolle der Tumorlast und der damit verbundenen Symptome bedeuten. Je länger der Tumor stabil gehalten und ein Progress verhindert werden kann, umso wirksamer kann eine klinisch bedeutsame Verschlechterung des Patienten verzögert werden. Diese Belastungen können physischer und psychischer Natur sein und stehen häufig in einem engen Zusammenhang mit dem Einsatz einer Folgetherapie nach Fortschreiten des Tumorwachstums.

Durch Durvalumab+EP wird gegenüber EP ein besseres Ansprechen des Tumors, eine Verzögerung der Zeit bis zur Progression oder Tod sowie eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie erreicht.

Insgesamt lässt sich demnach für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.

Ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Durvalumab+EP zeigte sich für die emotionale Funktion hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung

(HR [95%-KI]: 0,71 [0,52;0,98];  $p=0,042$ ). Das Risiko eine klinisch relevante Verschlechterung der emotionalen Funktion zu erleiden, war im Durvalumab+EP-Arm im Vergleich zum EP-Arm somit um 29% statistisch signifikant verringert. Eine klinisch relevante Verschlechterung der emotionalen Funktion lag im Durvalumab+EP-Arm bei 20,9% der Patienten vor, im EP-Arm waren es 26,2% der Patienten.

Hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus und aller anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion, physische Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erkennen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte keine bedeutsame Heterogenität zwischen der Globalen Kohorte und der Chinesischen Kohorte festgestellt werden. Die Subgruppenanalyse des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Krebspatienten können einer Vielzahl von physischen und psychischen Belastungen ausgesetzt sein. Die Angst vor einem erneuten Tumorwachstum sowie vor Nebenwirkungen einer Folgetherapie kann ein ständiger Begleiter sein und stellt eine emotionale Belastung dar. Neben der Tatsache, dass bei Tumorprogression eine in der Regel zunächst sehr effektive Therapie als nicht mehr wirksam zu beschreiben ist, bedeutet das Fortschreiten der Erkrankung zudem oftmals eine Umstellung auf andere Chemotherapien, welche mit unangenehmen, langwierigen und nebenwirkungsreichen Behandlungen einhergehen können. Die unter der Therapie mit Durvalumab erreichte Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion ist gleichbedeutend mit einer Verzögerung der oft mit einer Behandlung einhergehenden Niedergeschlagenheit, Anspannung und Sorgen, die von großer Relevanz für den Patienten sein können.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Durvalumab+EP gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

## **Sicherheit und Verträglichkeit**

### ***Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von speziellen Interesse***

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab+EP: 98,5% versus EP: 97,2%), die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95%-KI]: 0,99 [0,85;1,16];  $p=0,8898$ ). Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich für die Gepoolte Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,78 [0,60;1,02];  $p=0,0665$ ). Im Durvalumab+EP-Arm brachen 11,4% der Patienten in der Gepoolten Population die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, im EP-Arm waren es 9,8%. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zum Behandlungsabbruch

aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 0,98 [0,60;1,60]; p=0,9381). Schwere unerwünschte Ereignisse gemäß der allgemeinen Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse (CTCAE)-Grad  $\geq 3$  traten unter der Therapie mit Durvalumab+EP bei 67,4% der Patienten auf, im EP-Arm bei 67,9% der Patienten (HR [95%-KI]: 0,98 [0,81;1,18]; p=0,8010). Ein nicht schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 1 oder 2 erfuhren 31,1% der Patienten unter der Therapie mit Durvalumab+EP und 29,4% der Patienten unter der Therapie mit EP (HR [95%-KI]: 1,04 [0,79;1,38]; p=0,7842). Schwere und nicht schwere unerwünschte Ereignisse zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab+EP ersichtlich (HR [95%-KI]: 1,62 [1,21;2,19]; p=0,0012). Ereignisse dieser Art traten bei 37,8% der Patienten im Durvalumab+EP-Arm und bei 21,7% der Patienten im EP-Arm auf. Der Großteil der Ereignisse war jedoch nicht schwer (CTCAE-Grad 1+2). So wiesen im Durvalumab+EP-Arm 33,5% der Patienten ein nicht schweres unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse auf, im EP-Arm waren es 19,9% der Patienten. Das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse war nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***

Die typischen Nebenwirkungen einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren spiegelten sich in der CASPIAN-Studie hauptsächlich in endokrinen Erkrankungen und in Laborparametern wider und konnten sowohl bei den häufigen unerwünschten Ereignissen, als auch bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse beobachtet werden.

Die Nebenwirkungen Hyper-/ bzw. Hypothyreose, die sowohl in den häufigen unerwünschten Ereignissen, als auch bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse auftraten, wurden nur bei letzterem für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für den PT Hypertonie zeigte sich für die schweren unerwünschten Ereignisse ein Nachteil für die Therapie mit Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 5,46 [1,47;35,28]; p=0,0092).

Bei den nicht schweren unerwünschten Ereignissen war für die SOC Endokrine Erkrankungen (HR [95%-KI]: 8,77 [4,30;21,08]; p<0,0001) sowie die zugehörigen PT Hyper- und Hypothyreose, den PT Hämoptoe (HR [95%-KI]: 2,58 [1,12;6,63]; p=0,0248), den PT Leukopenie (HR [95%-KI]: 1,80 [1,14;2,88]; p=0,0113) und den PT Schmerzen Oberbauch (HR [95%-KI]: 2,6 [1,14;6,74]; p=0,0223) die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses im Durvalumab+EP-Arm statistisch signifikant kürzer. Unerwünschte Ereignisse zuungunsten von Durvalumab+EP traten zudem für den PT Gewicht erhöht (HR [95%-KI]: 7,88 [1,45;146,19]; p=0,0136) und das PT Amylase erhöht auf (HR [95%-KI]: 6,53 [1,80;41,75]; p=0,0026).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse waren durchgängig von milder bis moderater Schwere und zeigten in den Kategorien Dermatitis/Hautausschlag (HR [95%-KI]:

2,30 [1,30;4,25];  $p=0,0037$ ), Hyperthyreose (HR [95%-KI]: 16,17 [4,91;99,81];  $p<0,0001$ ) und Hypothyreose (HR [95%-KI]: 5,10 [2,15;15,01];  $p<0,0001$ ) einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Durvalumab+EP. Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse zuungunsten von Durvalumab+EP traten hingegen für keine der Kategorien auf.

Die in der CASPIAN-Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Durvalumab+EP waren überwiegend vom CTCAE-Grad 1 oder 2 und somit für den Patienten meist nur durch milde Symptome spürbar. Die in der Studie beobachtete höhere Gewichtszunahme der Patienten im Durvalumab+EP-Arm kann zudem ein Hinweis auf den positiven Effekt der Therapie sein und auf eine bessere Erholung der Patienten bei abnehmender Tumorlast hindeuten. Der innerhalb der unerwünschten Ereignisse dargestellte Nachteil für das PT Hämoptoe spiegelt sich zudem nicht in der erhobenen Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 wider. In der Gepoolten Analyse war für das Symptom Hämoptoe bis zu Zyklus 6 kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Zudem ist bereits bekannt, dass PD-L1-Inhibitoren wie Durvalumab verschiedene Immunreaktionen im Körper des Patienten auslösen und es so zu endokrinen Reaktionen wie Hyper- und Hypothyreose und erhöhten Amylase-Werten kommen kann (54). Sie sind jedoch in der Regel ebenfalls gut therapierbar, von reversibler Natur sowie ggf. therapeutisch auch gut behandelbar (Substitutionstherapien usw.) (54, 55).

Die Vorteile einer Durvalumab-Therapie zeigten sich eindrücklich hinsichtlich des Auftretens chemotherapieassoziiierter Nebenwirkungen, dargestellt durch die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: HR [95%-KI]: 0,55 [0,34;0,87];  $p=0,0098$  und schwere unerwünschte Ereignisse: HR [95%-KI]: 0,72 [0,57;0,91];  $p=0,0063$ ) sowie der PT Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie (schwere unerwünschte Ereignisse: HR [95%-KI]: 0,44 [0,28;0,68];  $p=0,0002$ ; 0,72 [0,54;0,97];  $p=0,0314$  bzw. 0,52 [0,28;0,92];  $p=0,0245$  und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: HR [95%-KI]: 0,35 [0,11;0,91];  $p=0,0303$ ; 0,30 [0,07;0,98];  $p=0,0466$  bzw. 0,10 [0,01;0,51];  $p=0,0030$ ). Unter Behandlung mit Durvalumab+EP konnte das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems um 45% bzw. 28% (schwerwiegende bzw. schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) verringert werden. Das Risiko für das Auftreten einer schwerwiegenden Anämie konnte durch die Behandlung mit Durvalumab um 65% verringert werden, für die schwerwiegenden Neutropenien waren es 70% und für die schwerwiegenden Thrombozytopenien waren es 90%.

Die genannten Nebenwirkungen der Chemotherapie können mit diversen Beschwerden einhergehen.

Typisch für eine Anämie sind Beschwerden, die aus einer reduzierten Sauerstofftransportkapazität resultieren. Dazu gehören u. a. Müdigkeit, verminderte geistige und körperliche Leistungsfähigkeit, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Kopfschmerzen, Schwindel (bis hin zur Ohnmacht), Sehstörungen, Ohrgeräusche sowie Herzklopfen und Brustschmerzen. Eine anhaltende Unterversorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff kann darüber hinaus zu einer potenziell lebensbedrohlichen myokardialen Schädigung mit dem Leitsymptom der Angina Pectoris führen. Um die Symptome schnell zu verbessern, werden insbesondere beim Auftreten

einer schweren Anämie, wie die in der CASPIAN-Studie vorliegenden, Bluttransfusionen durchgeführt, welche wiederum mit gewissen Risiken (z. B. Leberentzündungen als Folge einer Infektion, Schwächung der Immunabwehr, allergische Reaktionen) einhergehen (56, 57).

Neutropenien hingegen führen zu einer geschwächten Immunabwehr, was häufige und langanhaltende Infektionen (bakteriell oder mykotisch) zur Folge haben kann und sich durch Fieber, Schüttelfrost und systemische Kreislaufreaktionen bemerkbar machen kann. Eine akute, schwere Neutropenie (insbesondere, wenn ein anderer Faktor vorliegt, wie z. B. eine Krebserkrankung) beeinträchtigt das Immunsystem erheblich und kann schnell zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. In solchen Fällen wird eine empirische, hoch dosierte, i.v. Therapie mit Breitspektrumantibiotika und Mykotika unumgänglich. Es werden häufig myeloische Wachstumsfaktoren verwendet, um die Neutrophilenzahl zu erhöhen und Infektionen bei Patienten mit schwerer Neutropenie (z. B. nach intensiver Chemotherapie) zu verhindern. Letztendlich kann es bei schweren Neutropenien sogar notwendig sein, wirksame Therapiekonzepte aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen zu beenden, bzw. Dosisanpassungen vorzunehmen und/oder Therapieverzögerungen in Kauf zu nehmen (58, 59).

Thrombozytopenien treten auf, wenn durch das Knochenmark ungenügend Thrombozyten gebildet werden oder diese in zu großer Anzahl wieder zerstört werden. Dadurch können vermehrt Blutungen ausgelöst werden, die je nach Thrombozytenzahl von minimalen Hauteinblutungen bis zu schweren Organblutungen vor allem im Gastrointestinaltrakt oder auch im ZNS reichen können. Werden die Thrombozytopenien durch Arzneimittel, wie z. B. onkologische Therapien, ausgelöst, kann eine Unterbrechung oder auch ein Absetzen der Therapie notwendig sein. Bei schweren Blutungen können teilweise auch Thrombozytentransfusionen und nachfolgende Anpassungen der Dosierungen bzw. Therapieabbrüche erforderlich werden (60).

Da es sich bei den hier betrachteten unerwünschten Ereignissen um schwerwiegende und schwere Symptome handelt, ist davon auszugehen, dass die Patienten durch diese unerwünschten Ereignisse stark beeinträchtigt sind und diese eine erhebliche Belastung darstellen. Ein Hinauszögern dieser Ereignisse stellt einen bedeutenden und großen Vorteil für die Patienten dar.

Ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil für die Behandlung mit Durvalumab+EP wurde zudem für den PT periphere Neuropathie bei nicht schweren unerwünschten Ereignissen deutlich (HR [95%-KI]: 0,25 [0,06;0,80]; p=0,0181). Das Risiko für eine periphere Neuropathie konnte hier um 75% verringert werden. Eine periphere Neuropathie ist eine schlecht therapierbare und häufig chronisch verlaufende Erkrankung, deren Symptome sich akkumulieren. Eine auftretende periphere Nervenschädigung kann zu sensorischem Verlust, Schmerzen und bei Auftreten von starker Schwäche zu Ganginstabilität mit Sturzrisiko führen. Eine schmerzhafte Neuropathie kann darüber hinaus zu Folgeerkrankungen wie komorbiden Depressionen, Angstzuständen und Schlafstörungen führen (61, 62). Entsprechend kann das Auftreten von peripheren Neuropathien eine erhebliche Belastung für den Patienten darstellen. Das Auftreten von peripheren Neuropathien der Schweregrade 1 und 2 kann sowohl asymptomatisch verlaufen, als auch mit milden

Einschränkungen von Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden sein (63). Periphere Neuropathien können zu 30-40% in Folge einer Chemotherapie auftreten. Bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten geht dies mit dem Auftreten von Schmerzen einher und eine Vermeidung bzw. Reduktion dieser Nebenwirkung ist somit von großer Bedeutung für die Lebensqualität der Patienten (64).

Für die Kategorie Sonstige seltene/Diverses der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab+EP (HR [95%-KI]: 0,00 [NE;0,61]; p=0,0182). Die aufgetretenen Ereignisse im EP-Arm waren die PT Vaskulitis und Perikarditis und gehörten zu den nicht schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 1+2).

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse konnte keine bedeutsame Heterogenität zwischen der Globalen Kohorte und der Chinesischen Kohorte festgestellt werden. Die Subgruppenanalyse des Endpunkts unerwünschte Ereignisse zeigte keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

In der Gesamtschau ergeben sich bei Betrachtung der Verträglichkeit sowohl Vorteile als auch Nachteile durch eine Therapie mit Durvalumab+EP, sodass sich für die unerwünschten Ereignisse **ein Zusatznutzen nicht belegen** lässt.

### **Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens**

Mit der CASPIAN-Studie liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität) vor.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie EP lassen sich vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung bedeutsame signifikante Vorteile in verschiedenen Kategorien der Nutzenbewertung beobachten:

- eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens,
- ein Hinauszögern der Krankheitsprogression, eine effektive Kontrolle der Tumorlast und eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie, sowie
- eine längere Erhaltung der emotionalen Funktion.

Darüber hinaus erlaubt die Möglichkeit einer zugelassenen Kombination von Durvalumab mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin eine patientenindividualisierte Auswahl der Chemotherapiekomponenten.

In der Gesamtschau ergibt sich insbesondere aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen und nachhaltigen Verlängerung des Gesamtüberlebens, sowie unter Abwägung der konsistenten Vorteile (schwere/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) gegenüber der möglichen Nachteile (nicht-schwere/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse) für Durvalumab in Kombination mit

Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
ES: Fortgeschrittenes Stadium; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.5). 2017. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf). [Zugriff am: 20.08.2020]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. 2011. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie..pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf) [Zugriff am: 20.08.2020]
3. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung - Stand 08. August 2020. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2231/VerfO\\_2020-04-02\\_iK-2020-08-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2231/VerfO_2020-04-02_iK-2020-08-08.pdf). [Zugriff am: 20.08.2020]
5. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012). 2012. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf). [Zugriff am: 20.08.2020]
6. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1). 2012. Verfügbar unter:

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf). [Zugriff am: 20.08.2020]
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
  8. Korn RL, Crowley JJ. Overview: progression-free survival as an endpoint in clinical trials with solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2013;19(10):2607-12.
  9. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf). [Zugriff am: 20.08.2020]
  10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), S3-Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. 2018. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf). [Zugriff am: 20.11.2019]
  11. Steffens CC, Elender C, Hutzschenreuter U, Dille S, Binnering A, Spring L, 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;130:216-25.
  12. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ Open*. 2014;4(10):e005762.
  13. Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2014;22(1):181-7.
  14. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev*. 2014;4(1):2.
  15. Wolf M, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Griesinger F. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.07.2020]
  16. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Grønvold M, Johnson C. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials – 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *EJC SUPPLEMENTS*. 2012;10:141-9.
  17. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
  18. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1249-54.

19. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:353.
20. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:106.
21. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer*. 1994;30A(5):635-42.
22. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, A B. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2017.
24. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
25. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
26. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019.
27. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
28. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):124-30.
29. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. *Value Health*. 2012;15(2):305-11.
30. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
31. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*. 2008;9(2):105-21.
32. European Medicines Agency. Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies (EMA/CHMP/292464/2014). 2014. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-use-patient-reported-outcome-pro-measures-oncology-studies\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-use-patient-reported-outcome-pro-measures-oncology-studies_en.pdf). [Zugriff am: 20.08.2020]
33. European Medicines Agency. ICH Topic E 3 - Structure and Content of Clinical Study Reports. 1996. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-content-clinical-study-reports-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf). [Zugriff am: 20.08.2020]
34. European Medicines Agency. ICH Topic E 6 (R1) - Guideline for Good Clinical Practice. 2002. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf). [Zugriff am: 20.08.2020]
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 5.0. 2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. [Zugriff am: 20.08.2020]

36. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan 2.5 - 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). 2019.
37. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, 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.
38. ClinicalTrials.gov. NCT03043872 - Titel: Durvalumab ± Tremelimumab in Combination With Platinum Based Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN). 2020. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043872>. [Zugriff am: 23.07.2020]
39. EU-CTR. 2016-001203-23 - Titel: 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 Fi. 2020. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001203-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001203-23). [Zugriff am: 23.07.2020]
40. ICTRP. JPRN-JapicCTI-173635 - Titel: CASPIAN. 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173635>. [Zugriff am: 23.07.2020]
41. ICTRP. NCT03043872 - Titel: Durvalumab ± Tremelimumab in Combination With Platinum Based Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN). 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043872>. [Zugriff am: 23.07.2020]
42. AstraZeneca. Interim Clinical Study Report - 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). 2019.
43. AstraZeneca. Clinical Study Report - 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. 2020.
44. 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) - Tables and Figures der finalen Analyse. 2020.
45. AstraZeneca. Zusatzauswertungen Chinesische Kohorte. 2020.
46. AstraZeneca. Zusatzauswertungen Gepoolte Analyse. 2020.
47. AstraZeneca. Zusatzauswertungen Globale Kohorte. 2020.
48. Blum T, Barlag H, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 2018. Verfügbar unter: [https://www.adt-netzwerk.de/forschung\\_mit\\_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bishe](https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bishe)

- [rige\\_auswertungen/7\\_boqk\\_2018/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzlwMTgvTHVuZ2VfUUtRnJlaXRhZ18yMzAyMTgucGRm.](#)  
[Zugriff am: 20.11.2019]
49. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2015/2016 - 12. Ausgabe 2019. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/ki\\_d\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 31.01.2020]
  50. Kraywinkel K, Barnes B. Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe*. 2017;23:334–9.
  51. Berghmans T, Scherpereel A, Meert AP, Giner V, Lecomte J, Lafitte JJ, 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.
  52. Früh M, Cathomas R, Siano M, Tscherry G, Zippelius A, Mamot C, 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):34-9.
  53. AstraZeneca. Clinical Study Report - 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 (CASPIAN). 2020.
  54. Yang H, Shen K, Zhu C, Li Q, Zhao Y, Ma X. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736) in various solid tumors. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2085-96.
  55. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Imfinzi® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2020.
  56. Roche Pharma AG. Blutarmut bei Krebspatienten - Erscheinungsbild und Behandlungsformen. Verfügbar unter: <https://www.myelom-lymphom.at/media/2017/05/Blutarmut-bei-Krebspatienten-Roche.pdf>. [Zugriff am: 20.02.2020]
  57. Broadway-Duren JB, Klaassen H. Anemias. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2013;25(4):411-26, v.
  58. MSD Manual - Ausgabe für medizinische Fachkreise. Neutropenie. 2018. Verfügbar unter: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/h%C3%A4matologie-und-onkologie/leukopenien/neutropenie>. [Zugriff am: 20.02.2020]
  59. Dale DC. How I diagnose and treat neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(1):1-4.
  60. MSD Manual - Ausgabe für medizinische Fachkreise. Thrombozytenstörungen im Überblick. 2017. Verfügbar unter: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/h%C3%A4matologie-und-onkologie/thrombozytopenie-und-thrombozyt%C3%A4re-dysfunktionen/thrombozytenst%C3%B6rungen-im-%C3%BCberblick?query=%C3%9Cberblick%20%C3%BCber%20die%20Thrombozytopenie>. [Zugriff am: 04.08.2020]
  61. Barrell K, Smith AG. Peripheral Neuropathy. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):383-97.
  62. Watson JC, Dyck PJ. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(7):940-51.

63. United States Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017.
64. Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B. Polyneuropathies. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(6):83-90.
65. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Classic+EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	22.07.2020
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 20.07.2020
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (65)

Tabelle 4-70 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 22.07.2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp small cell lung cancer/	9.822
2	(sclc* or small cell* or oat cell*).mp.	183.139
3	1 or 2	183.139
4	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	3.812
5	1428935-60-7.rn.	3.495
6	4 or 5	3.814
7	(random* or double-blind*).tw.	1.617.363
8	placebo*.mp.	466.869
9	7 or 8	1.831.813
10	3 and 6	1.683
11	9 and 10	376

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily, and Versions(R)
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	22.07.2020
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 20.07.2020
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (65)

Tabelle 4-71 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations, Daily, and Versions(R) 1946 bis heute: 22.07.2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	555
2	exp Carcinoma, Small Cell/	17.252
3	small cell*.mp.	106.535
4	SCLC*.mp.	7.969
5	oat cell*.mp.	1.190
6	2 or 3 or 4 or 5	107.267
7	1 and 6	259
8	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	913.196
9	7 and 8	48

<b>Datenbankname</b>	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2019
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	22.07.2020
<b>Zeitsegment</b>	Juni 2020
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter

Tabelle 4-72 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 22.07.2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Small Cell Lung Carcinoma/	380
2	(sclc* or small cell* or oat cell*).mp.	16.321
3	1 or 2	16.321
8	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	561
9	3 and 4	237

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

### **Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.07.2020
<b>Suchstrategie</b>	All Studies [Recruitment] AND (lung cancer OR lung carcinoma OR SCLC OR small cell lung cancer OR small-cell lung cancer OR oat cell cancer) [Condition] AND (Durvalumab OR IMFINZI OR MEDI4736 OR MEDI 4736 OR MEDI-4736) [Intervention]
<b>Treffer</b>	142

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.07.2020
<b>Suchstrategie</b>	((lung cancer) OR SCLC OR (oat cell)) AND (Durvalumab OR IMFINZI OR (MEDI 4736) OR MEDI4736 OR MEDI-4736) [search query]
<b>Treffer</b>	49

<b>Studienregister</b>	WHO-ICTRP (BASIC search)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.07.2020
<b>Suchstrategie</b>	Durvalumab AND small cell lung cancer OR IMFINZI and small cell lung cancer OR MEDI 4736 AND small cell lung cancer OR MEDI4736 AND small cell lung cancer OR MEDI-4736 AND small cell lung cancer OR Durvalumab AND SCLC OR IMFINZI and SCLC OR MEDI 4736 AND SCLC OR MEDI4736 AND SCLC OR MEDI-4736 AND SCLC
<b>Treffer</b>	203 (328 records for 203 trials)

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-73 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-5
Clinicaltrials.gov	142	1-141	1
EU-CTR	49	142-189	1
WHO-ICTRP	203	190-390	2
Summe	$\Sigma=394$	$\Sigma=390$	$\Sigma=4$

Tabelle 4-74 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
1.	NCT01993810	Comparing Photon Therapy To Proton Therapy To Treat Patients With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993810</a>	A2 Falsche Intervention
2.	NCT02000947	A Phase 1b Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000947</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
3.	NCT02087423	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 (Durvalumab) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02087423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02087423</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT02088112	MEDI4736 (Anti PD-L1) Combined With Gefitinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088112">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088112</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
5.	NCT02117167	SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117167">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117167</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
6.	NCT02125461	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 Following Concurrent Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125461</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
7.	NCT02141347	Ph1 to Assess Safety, Tolerability of Tremelimumab/ Tremelimumab+MEDI4736 in Japanese Solid Malignancies/ Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141347">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141347</a>	A2 Falsche Intervention
8.	NCT02143466	AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466</a>	A2 Falsche Intervention
9.	NCT02154490	Lung-MAP: Biomarker-Targeted Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02154490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02154490</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
10.	NCT02179671	Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1 <sup>st</sup> Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2 <sup>nd</sup> IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179671">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179671</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
11.	NCT02250326	Safety and Efficacy Study of Nab®-Paclitaxel With CC-486 or Nab®-Paclitaxel With Durvalumab, and Nab®-Paclitaxel Monotherapy as Second/Third-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250326</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
12.	NCT02273375	Double Blind Placebo Controlled Controlled Study of Adjuvant MEDI4736 In Completely Resected NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273375">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273375</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13.	NCT02318277	A Study of Epacadostat (INCB024360) in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (ECHO-203). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318277</a>	A2 Falsche Intervention
14.	NCT02352948	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 (Durvalumab), Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352948">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352948</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
15.	NCT02403271	A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271</a>	A2 Falsche Intervention
16.	NCT02452463	Nintedanib Compared With Placebo in Treating Against Radiation-Induced Pneumonitis in Patients With Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery and Are Undergoing Chemoradiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452463">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452463</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
17.	NCT02453282	Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
18.	NCT02454933	Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
19.	NCT02484404	Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Antibody MEDI4736 in Combination With Olaparib and/or Cediranib for Advanced Solid Tumors and Advanced or Recurrent Ovarian, Triple Negative Breast, Lung, Prostate and Colorectal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484404</a>	A2 Falsche Intervention
20.	NCT02492867	A Pilot Study of Response-Driven Adaptive Radiation Therapy for Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492867</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
21.	NCT02542293	Study of Durvalumab With Tremelimumab Versus SoC as 1 <sup>st</sup> Line Therapy in Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
22.	NCT02572687	A Study of Ramucirumab (LY3009806) Plus MEDI4736 in Participants With Advanced Gastrointestinal or Thoracic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572687</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
23.	NCT02572843	Anti-PD-L1 in Stage IIIA(N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572843</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
24.	NCT02586987	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Tremelimumab in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586987">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586987</a>	A2 Falsche Intervention
25.	NCT02639026	Trial Of Hypofractionated Radiotherapy In Combination With MEDI4736 And Tremelimumab For Patients With Metastatic Melanoma And Lung, Breast And Pancreatic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639026">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639026</a>	A2 Falsche Intervention
26.	NCT02658214	Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658214">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658214</a>	A5 Falscher Studientyp
27.	NCT02664935	National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
28.	NCT02669914	MEDI4736 (Durvalumab) in Patients With Brain Metastasis From Epithelial-derived Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669914</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
29.	NCT02673814	Phase 2 Trial of Durvalumab With or Without Bavituximab in Patients With Previously Treated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673814</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
30.	NCT02701400	Tremelimumab and Durvalumab With or Without Radiation Therapy in Patients With Relapsed Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701400">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701400</a>	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
31.	NCT02734004	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734004</a>	A2 Falsche Intervention
32.	NCT02740985	A Phase 1 Clinical Study of AZD4635 in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740985</a>	A2 Falsche Intervention
33.	NCT02766335	Lung-MAP: Durvalumab as Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer and No Matching Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02766335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02766335</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
34.	NCT02805660	Phase ½ Study of Mocetinostat and Durvalumab in Patients With Advanced Solid Tumors and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805660">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805660</a>	A2 Falsche Intervention
35.	NCT02879617	A Clinical Trial of Durvalumab (MEDI4736) as 1 <sup>st</sup> Line Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879617">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879617</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
36.	NCT02888743	Durvalumab and Tremelimumab With or Without High or Low-Dose Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Colorectal or Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888743">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888743</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
37.	NCT02898116	Phase ½ Study of Ensartinib and Durvalumab, in ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898116</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
38.	NCT02904954	Durvalumab (MEDI4736) With or Without SBRT in Clinical Stage I, II and IIIA Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02904954">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02904954</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
39.	NCT02937818	A Phase II, Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients With Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02937818">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02937818</a>	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40.	NCT02983578	Danvatirsen and Durvalumab in Treating Patients With Advanced and Refractory Pancreatic, Non-Small Cell Lung Cancer, and Mismatch Repair Deficient Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983578</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
41.	NCT03003962	Study of Durvalumab Alone or Chemotherapy for Patients With Advanced Non Small-Cell Lung Cancer (PEARL). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
42.	NCT03004105	MEDI4736 With Selumetinib for KRAS Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004105</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
43.	NCT03022500	Pulmonary sarcomatoid_MEDI4736+Treme. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022500</a>	A2 Falsche Intervention
44.	NCT03030131	Immune Neoadjuvant Therapy Study of Durvalumab in Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030131</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
45.	NCT03057106	Durvalumab and Tremelimumab ± Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous or Non-Squamous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057106</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
46.	NCT03085849	SGI-110 Plus Durvalumab/Tremelimumab in SCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085849">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085849</a>	A2 Falsche Intervention
47.	NCT03095274	Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab for Advanced Neuroendocrine Neoplasms of Gastroenteropancreatic or Lung Origin. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095274</a>	A2 Falsche Intervention
48.	NCT03130764	Durvalumab and Tremelimumab for Adjuvant Therapy of Resected NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130764</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
49.	NCT03141359	Use of High Dose Radiation Followed by Chemotherapy and Radiation to Treat Locally Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141359</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50.	NCT03148327	Astra Zeneca (Immuno Stereotactic Ablative Body Radiotherapy) ISABR Study: Randomized Phase I/II Study of Stereotactic Body Radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148327">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148327</a>	A2 Falsche Intervention
51.	NCT03164616	Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy Alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164616</a>	A2 Falsche Intervention
52.	NCT03164772	Phase 1/2 Study of Combination Immunotherapy and mRNA Vaccine in Subjects With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164772</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
53.	NCT03212469	A Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With SBRT in Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212469</a>	A2 Falsche Intervention
54.	NCT03237377	Neoadjuvant Immunoradiation for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237377">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237377</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
55.	NCT03275597	Phase Ib Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Non-small Lung Cancer (NSCLC) With Dual Immune Checkpoint Inhibition. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275597</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
56.	NCT03319316	Combination of Durvalumab and Tremelimumab as Maintenance Treatment in Patients With Non Squamous and Squamous (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319316">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319316</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
57.	NCT03334617	Phase II Umbrella Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With NSCLC Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334617">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334617</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
58.	NCT03345810	Durvalumab (MEDI4736) in Frail and Elder Patients With Metastatic NSCLC (DURATION). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345810</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
59.	NCT03373760	Durvalumab and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent Stage IV Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373760">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373760</a>	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
60.	NCT03419559	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) In Combo With Durvalumab in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419559</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
61.	NCT03421353	AZD9150 Plus Durvalumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced, Solid Tumours and in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421353</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
62.	NCT03446547	Ablative STEReotactic RadiOtherapy wIth Durvalumab (MEDI4736). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446547</a>	A2 Falsche Intervention
63.	NCT03496519	Assessing the Combination of Durvalumab (MEDI4736) and Trabectedin in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496519">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496519</a>	A2 Falsche Intervention
64.	NCT03509012	Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03509012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03509012</a>	A5 Falscher Studientyp
65.	NCT03519971	Study of Durvalumab Given With Chemoradiation Therapy in Patients With Unresectable Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519971</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
66.	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723</a>	A2 Falsche Intervention
67.	NCT03581487	Durvalumab, Tremelimumab, and Selumetinib in Treating Participants With Recurrent or Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581487">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581487</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
68.	NCT03585998	Chemoradiation With Durvalumab Followed by Durvalumab Maintenance for Limited Disease Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03585998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03585998</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
69.	NCT03589547	Durvalumab and Consolidation SBRT Following Chemoradiation for Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589547</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
70.	NCT03620669	1 <sup>st</sup> Line Durvalumab in PS 2 NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620669</a>	A1 Falsche Patientengruppe
71.	NCT03643484	IMFINZI Specific-Clinical Experience Investigation in Patients With NSCLC After Definitive Chemoradiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03643484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03643484</a>	A1 Falsche Patientengruppe
72.	NCT03693300	A Study to Determine Safety of Durvalumab After Sequential Chemo Radiation in Patients With Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693300</a>	A1 Falsche Patientengruppe
73.	NCT03694236	Concurrent Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Durvalumab (MEDI4736) in Resectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03694236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03694236</a>	A1 Falsche Patientengruppe
74.	NCT03703297	Study of Durvalumab + Tremelimumab, Durvalumab, and Placebo in Limited Stage Small-Cell Lung Cancer in Patients Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703297</a>	A2 Falsche Intervention
75.	NCT03706690	A Study of Durvalumab as Consolidation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706690</a>	A1 Falsche Patientengruppe
76.	NCT03732274	Study of Vactosertib in Combination With Durvalumab in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732274</a>	A1 Falsche Patientengruppe
77.	NCT03775486	Study of Durvalumab+Olaparib or Durvalumab After Treatment With Durvalumab and Chemotherapy in Patients With Lung Cancer (ORION). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775486">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775486</a>	A2 Falsche Intervention
78.	NCT03794544	Neoadjuvant Durvalumab Alone or in Combination With Novel Agents in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794544</a>	A1 Falsche Patientengruppe
79.	NCT03798535	First Real-world Data on Unresectable Stage III NSCLC Patients Treated With Durvalumab After Chemoradiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798535">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798535</a>	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
80.	NCT03800134	A Study of Neoadjuvant/Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800134">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03800134</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
81.	NCT03801902	Accelerated Hypofractionated or Conventionally Fractionated Radiotherapy and Durvalumab in Treating Patients With Stage II-III Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801902">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801902</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
82.	NCT03818776	Proton Based Cardiac Sparing Accelerated Fractionated RadioTherapy in Unresectable NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818776">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818776</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
83.	NCT03819465	A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Previously Untreated NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819465">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819465</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
84.	NCT03822351	Durvalumab Alone or in Combination With Novel Agents in Subjects With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03822351">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03822351</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
85.	NCT03833154	Durvalumab vs Placebo Following Stereotactic Body Radiation Therapy in Early Stage Unresected Non-small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833154">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833154</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
86.	NCT03833440	Precision Immuno-Oncology for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients With PD-1 ICI Resistance. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833440">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833440</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
87.	NCT03840902	M7824 With cCRT in Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840902">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840902</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
88.	NCT03853187	Imaging Tumor-infiltrating T-cells in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853187</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
89.	NCT03871153	Chemoradiation Plus Durvalumab Followed by Surgery Followed by Adjuvant Durvalumab in Patients With Surgically Resectable Stage III (N2) Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871153</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
90.	NCT03916419	Magnetic Resonance-Guided Hypofractionated Adaptive Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy and Consolidation Durvalumab for Inoperable Stage IIB and IIIA Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916419</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
91.	NCT03923270	Radiotherapy and Durvalumab/Durvalumab Combo (Tremelimumab/Olaparid) for Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03923270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03923270</a>	A2 Falsche Intervention
92.	NCT03944772	Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
93.	NCT03963414	A Study of Durvalumab Plus Tremelimumab With Chemotherapy in Untreated ES-SCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03963414">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03963414</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
94.	NCT03965468	Immunotherapy, Chemotherapy, Radiotherapy and Surgery for Synchronous Oligo-metastatic NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965468</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
95.	NCT03975114	A Study Comparing Immunotherapy With Chemotherapy in the Treatment of Elderly Patients With Advanced NSCLC (MILES-5). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03975114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03975114</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
96.	NCT03994393	Non Small Cell Lung Cancer Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Advanced Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03994393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03994393</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
97.	NCT03995875	Real World Evidence of Long-term Safety and Efficacy in Patients Treated With Durvalumab After Concurrent Chemoradiation for Unresectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03995875">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03995875</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
98.	NCT03999710	Determining Whether Durvalumab in Combination With Radiation Therapy Can Prevent the Progression of Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999710">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999710</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
99.	NCT04003246	Phase II Concurrent Durvalumab and Radiotherapy for for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04003246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04003246</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
100.	NCT04026412	A Study of Nivolumab and Ipilimumab in Untreated Patients With Stage 3 Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) That is Unable or Not Planned to be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026412">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026412</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
101.	NCT04062708	CHIO3 Trial: CHemotherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitor for Operable Stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062708">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062708</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
102.	NCT04068168	Open Label, Multicenter, Real World Practice of Durvalumab in Lung Cancer (Imfinzi PMS). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068168">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068168</a>	A5 Falscher Studientyp
103.	NCT04078152	Durvalumab Long-Term Safety and Efficacy Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04078152">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04078152</a>	A5 Falscher Studientyp
104.	NCT04092283	Testing the Addition of an Antibody to Standard Chemoradiation Followed by the Antibody for One Year to Standard Chemoradiation Followed by One Year of the Antibody in Patients With Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04092283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04092283</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
105.	NCT04105270	P2 of RMT in Combo w Durvalumab or Durva + Chemo in Untreated Adenocarcinoma NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105270</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
106.	NCT04107168	Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168</a>	A2 Falsche Intervention
107.	NCT04108026	Immunotherapy in Patient With Poor General Condition. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108026">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108026</a>	A2 Falsche Intervention
108.	NCT04163432	Staggered, Chemo-Immunotherapy With Durvalumab, MEDI4736 Pemetrexed & Carboplatin (PC) for Metastatic Non-Squamous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163432</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
109.	NCT04202809	Phase-II Trial of Induction Chemotherapy and Chemoradiotherapy Plus/Minus Durvalumab and Consolidation Immunotherapy in Patients With Resectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04202809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04202809</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
110.	NCT04224337	Phase II Study of Durvalumab, Doxorubicin, and Ifosfamide in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04224337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04224337</a>	A2 Falsche Intervention
111.	NCT04230408	Intensified Chemo-immuno-radiotherapy With Durvalumab for Stage III Non-Small Cell Lung Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230408</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
112.	NCT04245514	Multimodality Treatment in Stage III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04245514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04245514</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
113.	NCT04249362	Study of Durvalumab Following Radiation Therapy in Patients With Stage 3 Unresectable NSCLC Ineligible for Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249362</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
114.	NCT04255836	Durvalumab Combined With Chemotherapy and Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Patients With Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04255836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04255836</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
115.	NCT04262375	A Phase 2 Study of Durvalumab (MEDI4736) and Oleclumab (MEDI9447) in Multi-Cancer Populations With Correlation to Clinical, Molecular and Immunologic Parameters With DNA Methylation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262375">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262375</a>	A2 Falsche Intervention
116.	NCT04262388	A Multi-Cancer, Multi-State, Platform Study of Durvalumab (MEDI4736) and Oleclumab (MEDI9447) in Pancreatic Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer and Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck to Correlate Clinical, Molecular and Immunologic Parameters With DNA Methylation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262388</a>	A2 Falsche Intervention
117.	NCT04262869	Platinum-Based Chemotherapy and Durvalumab for the Treatment of Stage IIIB or IV Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262869">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262869</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
118.	NCT04268368	Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368</a>	A5 Falscher Studientyp
119.	NCT04285866	Spanish Real World Data on Patients Treated With Durvalumab After Chemoradiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04285866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04285866</a>	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
120.	NCT04313660	Anlotinib In Combination With PD-1/L1 Inhibitor As Sequential Therapy of Thoracic Radiotherapy After Induction Chemotherapy For Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Single Arm Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313660">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313660</a>	A5 Falscher Studientyp
121.	NCT04314297	Anlotinib In Combination With Durvalumab As Sequential Therapy of Thoracic Radiotherapy After Induction Chemotherapy For Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Single Arm Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04314297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04314297</a>	A5 Falscher Studientyp
122.	NCT04348292	Sirolimus and Durvalumab for the Treatment of Stage I-III A Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04348292">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04348292</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
123.	NCT04351256	Thoracic Radiotherapy Plus Durvalumab in Elderly and/or Frail NSCLC Stage III Patients Unfit for Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351256">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351256</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
124.	NCT04355806	Impact of Inactivated Trivalent Influenza Vaccine on NSCLC Patients Receiving PD-1 / PD-L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355806</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
125.	NCT04356222	Efficacy and Safety of Durvalumab in Non-Small Cell Lung Cancer With Leptomeningeal Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04356222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04356222</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
126.	NCT04361825	Durvalumab (MEDI4736) and AZD6738 Combination Therapy in Relapsed Small Cell Lung Cancer Subjects. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04361825</a>	A2 Falsche Intervention
127.	NCT04364048	Durvalumab Followed by Chemoradiation and Consolidation Durvalumab for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04364048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04364048</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
128.	NCT04364776	Radiomic Signature as Predictive Marker of Response to Chemoradiation and Durvalumab in Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04364776">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04364776</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
129.	NCT04372927	ADMIRAL Trial: Adaptive Mediastinal Radiation With Chemo-Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04372927">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04372927</a>	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
130.	NCT04380636	Study of Pembrolizumab With Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab With or Without Olaparib in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-012/KEYLYNK-012). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380636</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
131.	NCT04381494	Mobile Devices to Detect Early Pneumonitis in Stage III NSCLC Patients on Durvalumab. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381494">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381494</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
132.	NCT04385368	Phase III Study to Determine the Efficacy of Durvalumab in Combination With Chemotherapy in Completely Resected Stage II-III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385368</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
133.	NCT04392505	Durvalumab (MEDI4736) After chemoRadioTherapy (DART) for NSCLC-a Translational and Biomarker Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04392505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04392505</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
134.	NCT04397003	Personalized Neoantigen Vaccine in Combination With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397003</a>	A2 Falsche Intervention
135.	NCT04416633	Study to Assess Safety of Durvalumab in Indian Adult Patients With Locally Advanced, NSCLC and Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416633">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416633</a>	A5 Falscher Studientyp
136.	NCT04432142	Immune Profiling of Stage III NSCLC (Non-small Cell Lung Cancer) Patients Treated With Concurrent Chemoradiation and Adjuvant Durvalumab. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432142</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
137.	NCT04441138	Chemoradiation Followed by Durvalumab in Poor Risk and/or Elderly Patients With Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04441138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04441138</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
138.	NCT04449861	Durvalumab Plus Chemotherapy in ES-SCLC (Oriental). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04449861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04449861</a>	A5 Falscher Studientyp
139.	NCT04465968	Efficacy and Safety of CRT, Durvalumab and Surgery for SST. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04465968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04465968</a>	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
140.	NCT04470674	Study of Durvalumab or Durvalumab Plus Chemotherapy in Kras Mutation Positive and PD-L1 High ( $\geq 50\%$ ) NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04470674">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04470674</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
141.	NCT04472949	Thoracic Radiotherapy Plus Maintenance Durvalumab After First Line Carboplatin and Etoposide Plus Durvalumab in Extensive-stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04472949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04472949</a>	A2 Falsche Intervention
<b>EU-CTR</b>			
142.	2012-002206-52	A Phase ½ Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Subjects with Advanced Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002206-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002206-52</a>	A5 Falscher Studientyp
143.	2013-005427-16	A Phase II, Non-comparative, Open label, Multi-centre, International Study of MEDI4736, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) who have receive [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005427-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005427-16</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
144.	2014-000336-42	A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Ca [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000336-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000336-42</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
145.	2014-000338-46	A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000338-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000338-46</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
146.	2014-000814-73	National Lung Matrix Trial: Multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000814-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000814-73</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
147.	2014-001105-41	A Phase 2, randomized, open-label, multicenter study to assess safety and efficacy of nab-paclitaxel (ABI-007) with epigenetic modifying therapy of CC-486, and nab-paclitaxel monotherapy as second- [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001105-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001105-41</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
148.	2014-004946-83	A phase III prospective double blind placebo controlled randomized study of adjuvant MEDI4736 in completely resected non-small cell lung cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004946-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004946-83</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
149.	2015-001279-39	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in Fi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001279-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001279-39</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
150.	2015-002197-21	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Pa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
151.	2015-003715-38	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Subjects with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003715-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003715-38</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
152.	2015-004005-16	A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16</a>	A2 Falsche Intervention
153.	2015-005765-23	Companion biomarker development for MEDI4736 treated non-small-cell lung cancer patients using 89Zirconium-labeled MEDI4736 – a feasibility study. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005765-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005765-23</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
154.	2016-001202-42	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients with Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001202-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001202-42</a>	A5 Falscher Studientyp
155.	2016-001849-15	A PHASE II PROSPECTIVE IMMUNE NEOADJUVANT THERAPY STUDY OF DURVALUMAB (MEDI4736) IN EARLY STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001849-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001849-15</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
156.	2016-002858-20	A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with advanced neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic or lung origin (the DUNE trial). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002858-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002858-20</a>	A2 Falsche Intervention
157.	2016-003963-20	Durvalumab (MEDI4736) in frail and elder patients with metastatic NSCLC. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003963-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003963-20</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
158.	2016-004524-38	A phase II exploratory study of durvalumab (MEDI4736) in HIV-1 patients with advanced solid tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004524-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004524-38</a>	A5 Falscher Studientyp
159.	2016-005225-37	The ASTEROID trial - Ablative STEReotactic RadiOtherapy wIth Durvalumab (MEDI4736). An open label randomized phase II trial with durvalumab following Stereotactic Body radiotherapy (SBRT) in patien [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005225-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005225-37</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
160.	2017-000920-81	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy fo [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000920-81">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000920-81</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
161.	2017-001375-22	EORTC ILOC study: Phase II of immunotherapy plus local tumor ablation (RFA or stereotactic radiotherapy) in patients with colorectal cancer liver metastases. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001375-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001375-22</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
162.	2017-001857-14	A phase I/II basket trial evaluating a combination of Metronomic Oral Vinorelbine plus anti-PD-L1/anti-CTLA4 Immunotherapy in patients with advanced solid tumours. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001857-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001857-14</a>	A2 Falsche Intervention
163.	2017-002208-28	An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, who Progressed on an anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002208-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002208-28</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
164.	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39</a>	A2 Falsche Intervention
165.	2017-003780-35	Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab versus platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line check [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003780-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003780-35</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
166.	2017-004397-34	A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab Given Concurrently with Platinum-based Chemoradiation Therapy in Patients with Locally Adv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004397-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004397-34</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
167.	2018-000867-10	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Stage I-III Li [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000867-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000867-10</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
168.	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29</a>	A1 Falsche Patientengruppe
169.	2018-001375-21	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center Study of Durvalumab (MEDI4736) Versus Standard of Care (SoC) Platinum-Based Chemotherapy as First Line Treatment in Patients with PD-L1-High Express [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001375-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001375-21</a>	A1 Falsche Patientengruppe
170.	2018-001994-25	TACTI-002 (Two ACTive Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurrent [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25</a>	A1 Falsche Patientengruppe
171.	2018-002220-16	A Phase II, Open-Label, Multi-Centre, International Safety Study of Durvalumab Following Sequential Chemotherapy and Radiation Therapy in Patients with Stage III, Unresectable Non-Small Cell Lung C [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002220-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002220-16</a>	A1 Falsche Patientengruppe
172.	2018-002572-41	A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab Following Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for the Treatment of Patients with un [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002572-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002572-41</a>	A1 Falsche Patientengruppe
173.	2018-002931-35	A Phase 2, Open-label, Multicenter, Randomized, Multidrug Platform Study of Durvalumab Alone or in Combination with Novel Agents in Subjects with Locally Advanced, Unresectable, Stage III Non-small [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002931-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002931-35</a>	A1 Falsche Patientengruppe
174.	2018-002932-26	A Phase 2 Open-label, Multicenter, Randomized, Multidrug Platform Study of Neoadjuvant Durvalumab Alone or in Combination with Novel Agents in Subjects with Resectable, Early-stage (I [ $> 2$ cm] to I [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002932-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002932-26</a>	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
175.	2018-002997-29	A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002997-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002997-29</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
176.	2018-003011-22	A multicentre single arm phase II trial assessing the efficacy of immunotherapy, chemotherapy and stereotactic radiotherapy to metastases followed by definitive surgery or radiotherapy to the prima [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003011-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003011-22</a>	A5 Falscher Studientyp
177.	2018-003265-34	A Multicenter, Double Blind, Randomized, Controlled Study of M7824 with Concurrent Chemoradiation Followed by M7824 versus Concurrent Chemoradiation Plus Placebo Followed by Durvalumab in Participa [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003265-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003265-34</a>	A2 Falsche Intervention
178.	2018-003460-30	A Phase II Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab plus Olaparib Combination Therapy Compared with Durvalumab Monotherapy as Maintenance [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003460-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003460-30</a>	A2 Falsche Intervention
179.	2018-003974-29	A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
180.	2018-004490-27	A multicentric Phase II, open-label study evaluating the efficacy of the combination of hypofractionated stereotactic radiation therapy with the anti-PDL1 immune checkpoint inhibitor Durvalumab in [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004490-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004490-27</a>	A2 Falsche Intervention
181.	2018-004742-42	A phase II single-arm trial evaluating safety and efficacy of Durvalumab in ECOG Performance Status 2-3, treatment-naive, patients with stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and high PD-L1 t [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004742-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004742-42</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
182.	2019-000058-77	Prospective Phase-II Trial of induction chemotherapy and chemoradiotherapy plus/minus the PD-L1 antibody durvalumab followed by surgery or definitive chemoradiation boost and consolidation durvalum [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000058-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000058-77</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
183.	2019-000670-37	Imaging tumor-infiltrating CD8+T-cells in non-small cell lung cancer upon neo-adjuvant treatment with Durvalumab (MEDI4736). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000670-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000670-37</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
184.	2019-001222-98	A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Compare Nivolumab plus Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) followed by Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab plus CCRT Followed by Nivolumab vs CCRT foll [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001222-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001222-98</a>	A2 Falsche Intervention
185.	2019-002192-33	Thoracic Radiotherapy plus Durvalumab in Elderly and/or frail NSCLC stage III patients unfit for chemotherapy- Employing optimized (hypofractionated) radiotherapy to foster durvalumab efficacy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002192-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002192-33</a>	A2 Falsche Intervention
186.	2019-002537-11	Durvalumab (MEDI4736) After chemoRadioTherapy (DART) for NSCLC patients – a phase II translational and biomarker study investigating PDL1 positive and negative patients. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002537-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002537-11</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
187.	2019-003237-41	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003237-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003237-41</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
188.	2019-004284-51	An exploratory study of durvalumab (MEDI4736) uptake during concurrent chemoradiotherapy in stage III NSCLC patients using 89Zr-labeled durvalumab PET. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004284-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004284-51</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
189.	2020-000556-35	A Phase III, Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Study to Determine the Efficacy of Adjuvant Durvalumab in Combination with Platinum-based Chemotherapy in Completely Resected [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000556-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000556-35</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
<b>ICTRP</b>			
190.	ACTRN12617001468314	Durvalumab and Tremelimumab +/- Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001468314">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001468314</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
191.	ACTRN12618001742268	Non small cell lung cancer trial of durvalumab and tremelimumab in advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001742268">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001742268</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
192.	ChiCTR2000033558	A Phase II, Multicenter, Single Arm Study to Determine the Efficacy of SBRT in Combination With Durvalumab Synchronous Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033558">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033558</a>	A2 Falsche Intervention
193.	CTRI/2016/08/007204	A clinical trial to study the efficacy of MEDI4736 in combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007204">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007204</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
194.	CTRI/2018/07/014783	Study of Durvalumab or Placebo Given along with Platinum-based Chemo-radiation Therapy in Patients with Locally Advanced where cancer cannot be removed completely through surgery for Non-small Cell Lung Cancer (Stage III). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014783</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
195.	CTRI/2019/01/017034	Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab, and Placebo in Stage I-III Limited Disease Small-Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/017034">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/017034</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
196.	CTRI/2019/02/017798	Study of treatment with Durvalumab or Placebo in patients with locally advanced and surgically non-removable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) whose disease has not progressed after platinum-based chemotherapy and radiation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017798">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017798</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
197.	CTRI/2019/04/018443	Study of Durvalumab and Olaparib or Durvalumab After Treatment With Durvalumab and Chemotherapy in Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018443">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018443</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
198.	CTRI/2019/06/019634	Study in Patients with surgically removable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Durvalumab plus Chemotherapy before and after surgical removal of tumour versus surgical removal of tumour alone with chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019634">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019634</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
199.	DRKS00006101	A Phase II, Non-comparative, Open Label, Multi-centre, International Study of MEDI4736, in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least 2 Prior Systemic Treatment Regimens Including 1 Platinum-based Chemotherapy Regimen. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006101">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006101</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
200.	DRKS00009527	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009527">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009527</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
201.	EUCTR2014-000336-42-SK	A Phase III Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000336-42-SK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000336-42-SK</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
202.	EUCTR2014-000338-46-DE	A Phase III Study of MEDI4736, given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000338-46-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000338-46-DE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
203.	EUCTR2014-004946-83-IT	Study of adjuvant MEDI4736 in completely resected cell lung cancer patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004946-83-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004946-83-IT</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
204.	EUCTR2015-001279-39-BE	Study of MEDI4736 with or without Tremelimumab Versus standard of care chemotherapy in lung cancer (MYSTIC Study). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001279-39-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001279-39-BE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
205.	EUCTR2015-001279-39-NL	Study of MEDI4736 +/- Tremelimumab Versus standard of care chemotherapy in advanced or metastatic lung cancer (MYSTIC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001279-39-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001279-39-NL</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
206.	EUCTR2015-005765-23-NL	89-Zirconium labeled MEDI4736 in MEDI4736 patients with non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005765-23-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005765-23-NL</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
207.	EUCTR2016-001202-42-DE	A phase II, open label, multiarm study to assess the efficacy of new drugs in patients with Small Cell Lung Cancer whose cancer worsened during or within after 90 days of platinum based chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001202-42-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001202-42-DE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
208.	EUCTR2016-001849-15-FR	STUDY OF IMMUNE THERAPY (DURVALUMAB) BEFORE SURGERY IN EARLY STAGE NON SMALL CELL LUNG CANCER. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001849-15-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001849-15-FR</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
209.	EUCTR2016-003963-20-DE	Durvalumab in frail and elder patients with metastatic non-small-cell lung carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003963-20-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003963-20-DE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
210.	EUCTR2016-004524-38-ES	Treatment of patients with HIV-1 and advanced solid tumors with Durvalumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004524-38-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004524-38-ES</a>	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
211.	EUCTR2016-005225-37-SE	A randomized trial assessing the addition of the immunotherapeutic drug durvalumab after high dose radiation in patients with localized early stage Non-small cell lung cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005225-37-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005225-37-SE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
212.	EUCTR2017-000920-81-BG	Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000920-81-BG">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000920-81-BG</a>	A2 Falsche Intervention
213.	EUCTR2017-000920-81-DE	Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000920-81-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000920-81-DE</a>	A3 Falsche Vergleichstherapie
214.	EUCTR2017-003780-35-DE	Phase II Study: Second line therapy in patients with non small cell lung cancer (NSCLC) with Durvalumab plus Tremelimumab after platinum based chemotherapie compared with platinum based chemotherapy alone. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003780-35-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003780-35-DE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
215.	EUCTR2017-004397-34-HU	Study of durvalumab/placebo + chemoradiation Therapy in Patients with Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004397-34-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004397-34-HU</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
216.	EUCTR2018-000867-10-ES	Study of Durvalumab + Tremelimumab, Durvalumab, and Placebo in Stage I-III Limited Disease Small-Cell Lung Cancer in Patients Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000867-10-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000867-10-ES</a>	A2 Falsche Intervention
217.	EUCTR2018-000867-10-NL	Study of Durvalumab + Tremelimumab, Durvalumab, and Placebo in Stage I-III Limited Disease Small-Cell Lung Cancer in Patients Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000867-10-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000867-10-NL</a>	A2 Falsche Intervention
218.	EUCTR2018-001375-21-NL	A study of Durvalumab Versus Standard of Care in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001375-21-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001375-21-NL</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
219.	EUCTR2018-002220-16-FR	This is a Phase II, open-label, multi-centre study to determine the safety of a fixed dose of durvalumab in patients with Non-Small Cell Lung Cancer who have not progressed after sequential chemoradiation therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002220-16-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002220-16-FR</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
220.	EUCTR2018-002572-41-ES	Study of durvalumab or placebo administered after radiation therapy for patients with early stage non-small cell lung cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-ES</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
221.	EUCTR2018-002572-41-GB	Study of durvalumab or placebo administered after radiation therapy for patients with early stage non-small cell lung cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-GB</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
222.	EUCTR2018-002931-35-FR	A study of durvalumab alone or in combination with other agents in subjects with non-small cell lung cancer that is not removable by surgery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002931-35-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002931-35-FR</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
223.	EUCTR2018-002932-26-ES	Neoadjuvant Durvalumab Alone or in Combination with Novel Agents in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002932-26-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002932-26-ES</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
224.	EUCTR2018-002932-26-FR	Neoadjuvant Durvalumab Alone or in Combination with Novel Agents in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002932-26-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002932-26-FR</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
225.	EUCTR2018-002932-26-PT	Neoadjuvant Durvalumab Alone or in Combination with Novel Agents in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002932-26-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002932-26-PT</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
226.	EUCTR2018-002997-29-AT	A Study of Neoadjuvant/adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002997-29-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002997-29-AT</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
227.	EUCTR2018-002997-29-HU	A Study of Neoadjuvant/adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002997-29-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002997-29-HU</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
228.	EUCTR2018-003460-30-GB	A Phase II trial to find out the effectiveness and safety of durvalumab combined with olaparib compared to durvalumab alone, in treating patients with metastatic non-small cell lung cancer who have not had worsening of their cancer after treatment with durvalumab and chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003460-30-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003460-30-GB</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
229.	EUCTR2018-004490-27-FR	A multicentric Phase II, open-label study evaluating the efficacy of the combination of hypofractionated stereotactic radiation therapy with the anti-PDL1 immune checkpoint inhibitor Durvalumab in NSCLC patients with 1 to 4 Brain Metastases. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004490-27-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004490-27-FR</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
230.	EUCTR2018-004742-42-FR	Immunotherapy in patients with a poor performance status. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004742-42-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004742-42-FR</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
231.	EUCTR2019-000058-77-DE	Comparison of two treatment arms of patients with non-small cell lung cancer. Patients of one arm receive the authorized infusion Durvalumab after chemotherapy, chemotherapy with radiotherapy and optional resection. Patients in the second treatment arm receive Durvalumab from the beginning, in parallel with standard therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000058-77-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000058-77-DE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
232.	EUCTR2019-001222-98-FR	A phase 3 Study of Nivolumab and Ipilimumab given with chemoradiotherapy in participants with stage 3 non-small cell lung cancer that is unable to be removed with surgery. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001222-98-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001222-98-FR</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
233.	EUCTR2019-001222-98-SE	A study of nivolumab and ipilimumab in untreated patients with stage 3 NSCLC that is unable or not planned to be removed by surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001222-98-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001222-98-SE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
234.	EUCTR2019-002192-33-DE	Thoracic Radiotherapy plus Durvalumab in Elderly and/or frail NSCLC stage III patients unfit for chemotherapy- Employing optimized (hypofractionated) radiotherapy to foster durvalumab efficacy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002192-33-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002192-33-DE</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
235.	EUCTR2019-002537-11-NO	Durvalumab (MEDI4736) After chemoRadioTherapy (DART) for NSCLC patients – a phase II translational and biomarker study investigating PDL1 positive and negative patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002537-11-NO">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002537-11-NO</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
236.	EUCTR2019-003237-41-HU	Phase 3 Study of Pembrolizumab with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Stage III NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003237-41-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003237-41-HU</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
237.	EUCTR2019-003237-41-LV	Phase 3 Study of Pembrolizumab with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Stage III NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003237-41-LV">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003237-41-LV</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
238.	EUCTR2019-004284-51-NL	Does immunotherapy (durvalumab) accumulate in the tumors of patients with lung cancer receiving chemotherapy together with radiotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004284-51-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004284-51-NL</a>	A2 Falsche Intervention
239.	EUCTR2020-000556-35-HU	Phase III study to determine the efficacy of Durvalumab in combination with chemotherapy in completely resected stage II-III non-small cell lung cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000556-35-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000556-35-HU</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
240.	ISRCTN38344105	National Lung Matrix Trial: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
241.	JPRN-JapicCTI-142733	PACIFIC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142733">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142733</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
242.	JPRN-JapicCTI-152773	A Phase 1, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Antitumour Activity of Gefitinib in Combination With MEDI4736 (Anti PD-L1) in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152773">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152773</a>	A1 Falsche Patientengruppe
243.	JPRN-JapicCTI-152794	A Phase 2, Non-comparative, Open Label, Multi-centre, International Study of MEDI4736, in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least 2 Prior Systemic Treatment Regimens Including 1 Platinum-based Chemotherapy Regimen (ATLANTIC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152794">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152794</a>	A1 Falsche Patientengruppe
244.	JPRN-JapicCTI-152828	A Phase 3, Open Label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum Based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152828">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152828</a>	A1 Falsche Patientengruppe
245.	JPRN-JapicCTI-152990	CAURAL. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152990">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152990</a>	A1 Falsche Patientengruppe
246.	JPRN-JapicCTI-153067	MYSTIC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153067">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153067</a>	A1 Falsche Patientengruppe
247.	JPRN-JapicCTI-163211	NEPTUNE. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163211">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163211</a>	A1 Falsche Patientengruppe
248.	JPRN-JapicCTI-173673	POSEIDON. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173673">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173673</a>	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
249.	JPRN-JapicCTI-173766	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173766">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173766</a>	A5 Falscher Studientyp
250.	JPRN-JapicCTI-183954	PACIFIC2. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183954">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183954</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
251.	JPRN-JapicCTI-183987	CLOVER. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183987">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183987</a>	A5 Falscher Studientyp
252.	JPRN-JapicCTI-184165	ADRIATIC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184165">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184165</a>	A2 Falsche Intervention
253.	JPRN-JapicCTI-194760	ORCHARD. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194760">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194760</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
254.	JPRN-JapicCTI-194762	M7824 With cCRT in Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194762">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194762</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
255.	JPRN-JapicCTI-194787	ORION. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194787">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194787</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
256.	JPRN-JapicCTI-194840	Phase II study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Concurrent Radiation Therapy in Advanced Localized NSCLC Patients (Dolphin study: WJOG11619L). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194840">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194840</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
257.	JPRN-JapicCTI-195069	Phase II Study of a Quadruple-modality Therapy for Resectable Stage Discrete N2 III A-B Non-small Cell Lung Cancer (WJOG12119L: SQUAT trial). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-195069">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-195069</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
258.	JPRN-jRCTs031190070	A Phase II Study of daily carboplatin plus irradiation followed by Durvalumab for previously-untreated Stage III NSCLC patients with PS2 and/or high age. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190070">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190070</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
259.	JPRN-jRCTs031190127	S-1 and cisplatin with radiotherapy followed by durvalumab for locally advanced lung cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190127">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190127</a>	A2 Falsche Intervention
260.	JPRN-jRCTs031190223	JCOG1807C: Efficacy and safety of durvalumab before and after operation after chemoradiotherapy against superior sulcus non-small cell lung cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190223">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190223</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
261.	JPRN-UMIN000035916	A prospective multi-institutional observational study to explore novel biomarkers of chemo-radiation therapy combined with durvalumab to patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer (WJOG11518L). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035916">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035916</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
262.	JPRN-UMIN000038366	Chemoradiation therapy using IMRT followed by durvalumab for locally advanced NSCLC: a multicenter prospective single arm study (WJOG12019L). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038366">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038366</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
263.	JPRN-UMIN000039167	Biomarker study of immunological response in Japanese patients with stage III non-small cell lung cancer receiving chemoradiotherapy followed by durvalumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039167">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039167</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
264.	KCT0005058	Phase II, single-arm study of durvalumab (MEDI4736) and AZD 6738 combination therapy in relapsed small cell lung cancer Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005058">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005058</a>	A5 Falscher Studientyp
265.	NCT01993810	Comparing Photon Therapy To Proton Therapy To Treat Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01993810">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01993810</a>	A2 Falsche Intervention
266.	NCT02000947	A Phase 1b Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000947</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
267.	NCT02087423	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 (Durvalumab) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02087423">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02087423</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
268.	NCT02088112	MEDI4736 (Anti PD-L1) Combined With Gefitinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02088112">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02088112</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
269.	NCT02117167	SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profiles in Metastatic NSCLC Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117167">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117167</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
270.	NCT02125461	A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 Following Concurrent Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125461</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
271.	NCT02143466	AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143466">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143466</a>	A2 Falsche Intervention
272.	NCT02154490	Lung-MAP: Biomarker-Targeted Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02154490">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02154490</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
273.	NCT02179671	Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1 <sup>st</sup> Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2 <sup>nd</sup> IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02179671">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02179671</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
274.	NCT02250326	Safety and Efficacy Study of Nab®-Paclitaxel With CC-486 or Nab®-Paclitaxel With Durvalumab, and Nab®-Paclitaxel Monotherapy as Second/Third-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250326">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250326</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
275.	NCT02273375	Double Blind Placebo Controlled Controlled Study of Adjuvant MEDI4736 In Completely Resected NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02273375">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02273375</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
276.	NCT02318277	A Study of Epacadostat (INCB024360) in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (ECHO-203). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318277">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318277</a>	A2 Falsche Intervention
277.	NCT02403271	A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403271">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403271</a>	A2 Falsche Intervention
278.	NCT02452463	Nintedanib Compared With Placebo in Treating Against Radiation-Induced Pneumonitis in Patients With Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery and Are Undergoing Chemoradiation Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452463">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452463</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
279.	NCT02453282	Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453282">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453282</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
280.	NCT02454933	Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454933">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454933</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
281.	NCT02492867	A Pilot Study of Response-Driven Adaptive Radiation Therapy for Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492867">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492867</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
282.	NCT02542293	Study of Durvalumab With Tremelimumab Versus SoC as 1 <sup>st</sup> Line Therapy in Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542293">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542293</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
283.	NCT02572687	A Study of Ramucirumab (LY3009806) Plus MEDI4736 in Participants With Advanced Gastrointestinal or Thoracic Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572687">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572687</a>	A2 Falsche Intervention
284.	NCT02572843	Anti-PD-L1 in Stage IIIA(N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572843">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572843</a>	A1 Falsche Patientengruppe
285.	NCT02586987	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Tremelimumab in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586987">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586987</a>	A2 Falsche Intervention
286.	NCT02639026	Trial Of Hypofractionated Radiotherapy In Combination With MEDI4736 And Tremelimumab For Patients With Metastatic Melanoma And Lung, Breast And Pancreatic Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639026">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639026</a>	A2 Falsche Intervention
287.	NCT02658214	Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658214">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658214</a>	A2 Falsche Intervention
288.	NCT02669914	MEDI4736 (Durvalumab) in Patients With Brain Metastasis From Epithelial-derived Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02669914">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02669914</a>	A1 Falsche Patientengruppe
289.	NCT02673814	Phase 2 Trial of Durvalumab With or Without Baviximab in Patients With Previously Treated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02673814">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02673814</a>	A1 Falsche Patientengruppe
290.	NCT02701400	Tremelimumab and Durvalumab With or Without Radiation Therapy in Patients With Relapsed Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02701400">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02701400</a>	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
291.	NCT02734004	A Phase I/II Study of MEDI4736 in Combination With Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734004">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734004</a>	A2 Falsche Intervention
292.	NCT02740985	A Phase 1 Clinical Study of AZD4635 in Patients With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740985">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740985</a>	A2 Falsche Intervention
293.	NCT02766335	Lung-MAP: Durvalumab as Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer and No Matching Biomarkers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02766335">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02766335</a>	A1 Falsche Patientengruppe
294.	NCT02805660	Phase ½ Study of Mocetinostat and Durvalumab in Patients With Advanced Solid Tumors and NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02805660">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02805660</a>	A1 Falsche Patientengruppe
295.	NCT02879617	A Clinical Trial of Durvalumab (MEDI4736) as 1 <sup>st</sup> Line Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879617">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879617</a>	A1 Falsche Patientengruppe
296.	NCT02888743	Durvalumab and Tremelimumab With or Without High or Low-Dose Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Colorectal or Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02888743">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02888743</a>	A1 Falsche Patientengruppe
297.	NCT02898116	A Study of ALK Inhibitor, Ensartinib, and Anti-PD-L1, Durvalumab, in Subjects With ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898116">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898116</a>	A1 Falsche Patientengruppe
298.	NCT02904954	Durvalumab (MEDI4736) With or Without SBRT in Clinical Stage I, II and IIIA Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02904954">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02904954</a>	A1 Falsche Patientengruppe
299.	NCT02937818	A Phase II, Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients With Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02937818">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02937818</a>	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
300.	NCT02983578	Danvatirsen and Durvalumab in Treating Patients With Advanced and Refractory Pancreatic, Non-Small Cell Lung Cancer, and Mismatch Repair Deficient Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983578">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983578</a>	A1 Falsche Patientengruppe
301.	NCT03003962	Study of Durvalumab Alone or Chemotherapy for Patients With Advanced Non Small-Cell Lung Cancer (PEARL). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003962">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003962</a>	A1 Falsche Patientengruppe
302.	NCT03004105	MEDI4736 With Selumetinib for KRAS Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004105">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004105</a>	A1 Falsche Patientengruppe
303.	NCT03030131	Immune Neoadjuvant Therapy Study of Durvalumab in Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03030131">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03030131</a>	A1 Falsche Patientengruppe
304.	NCT03057106	Durvalumab and Tremelimumab ± Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous or Non-Squamous NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03057106">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03057106</a>	A1 Falsche Patientengruppe
305.	NCT03085849	SGL-110 Plus Durvalumab/Tremelimumab in SCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085849">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085849</a>	A2 Falsche Intervention
306.	NCT03094286	Durvalumab in Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03094286">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03094286</a>	A5 Falscher Studientyp
307.	NCT03130764	Durvalumab and Tremelimumab for Adjuvant Therapy of Resected NSCLC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130764">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130764</a>	A1 Falsche Patientengruppe
308.	NCT03141359	Use of High Dose Radiation Followed by Chemotherapy and Radiation to Treat Locally Advanced NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141359</a>	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
309.	NCT03148327	Astra Zeneca (Immuno Stereotactic Ablative Body Radiotherapy) ISABR Study: Randomized Phase I/II Study of Stereotactic Body Radiotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03148327">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03148327</a>	A2 Falsche Intervention
310.	NCT03164616	Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy Alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164616">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164616</a>	A2 Falsche Intervention
311.	NCT03164772	Phase ½ Study of Combination Immunotherapy and mRNA Vaccine in Subjects With NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164772">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164772</a>	A1 Falsche Patientengruppe
312.	NCT03212469	A Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With SBRT in Patients With Metastatic Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212469">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212469</a>	A2 Falsche Intervention
313.	NCT03237377	Neoadjuvant Immunoradiation for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03237377">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03237377</a>	A1 Falsche Patientengruppe
314.	NCT03275597	Phase Ib Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Non-small Lung Cancer (NSCLC) With Dual Immune Checkpoint Inhibition. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275597">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275597</a>	A1 Falsche Patientengruppe
315.	NCT03319316	Combination of Durvalumab and Tremelimumab as Maintenance Treatment in Patients With Non Squamous and Squamous (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319316">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319316</a>	A1 Falsche Patientengruppe
316.	NCT03334617	Phase II Umbrella Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With NSCLC Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03334617">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03334617</a>	A1 Falsche Patientengruppe
317.	NCT03345810	Durvalumab (MEDI4736) in Frail and Elder Patients With Metastatic NSCLC (DURATION). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345810">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345810</a>	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
318.	NCT03373760	Durvalumab and Tremelimumab in Treating Patients With Recurrent Stage IV Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03373760">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03373760</a>	A2 Falsche Intervention
319.	NCT03419559	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) In Combo With Durvalumab in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419559">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419559</a>	A1 Falsche Patientengruppe
320.	NCT03421353	AZD9150 Plus Durvalumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced, Solid Tumours and in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03421353">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03421353</a>	A1 Falsche Patientengruppe
321.	NCT03446547	Ablative STereotactic RadiOtherapy wIth Durvalumab (MEDI4736). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446547</a>	A2 Falsche Intervention
322.	NCT03509012	Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03509012">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03509012</a>	A2 Falsche Intervention
323.	NCT03519971	Study of Durvalumab Given With Chemoradiation Therapy in Patients With Unresectable Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519971">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519971</a>	A1 Falsche Patientengruppe
324.	NCT03581487	Durvalumab, Tremelimumab, and Selumetinib in Treating Participants With Recurrent or Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03581487">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03581487</a>	A1 Falsche Patientengruppe
325.	NCT03585998	Chemoradiation With Durvalumab Followed by Durvalumab Maintenance for Limited Disease Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03585998">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03585998</a>	A2 Falsche Intervention
326.	NCT03589547	Durvalumab and Consolidation SBRT Following Chemoradiation for Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589547</a>	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
327.	NCT03643484	IMFINZI Specific-Clinical Experience Investigation in Patients With NSCLC After Definitive Chemoradiation Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03643484">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03643484</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
328.	NCT03703297	Study of Durvalumab + Tremelimumab, Durvalumab, and Placebo in Limited Stage Small-Cell Lung Cancer in Patients Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03703297">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03703297</a>	A2 Falsche Intervention
329.	NCT03706690	A Study of Durvalumab as Consolidation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03706690">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03706690</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
330.	NCT03732274	Study of Vactosertib in Combination With Durvalumab in Advanced NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732274">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732274</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
331.	NCT03775486	Study of Durvalumab+Olaparib or Durvalumab After Treatment With Durvalumab and Chemotherapy in Patients With Lung Cancer (ORION). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775486">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775486</a>	A2 Falsche Intervention
332.	NCT03794544	Neoadjuvant Durvalumab Alone or in Combination With Novel Agents in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03794544">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03794544</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
333.	NCT03800134	A Study of Neoadjuvant/Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03800134">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03800134</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
334.	NCT03801902	Accelerated Hypofractionated or Conventionally Fractionated Radiotherapy and Durvalumab in Treating Patients With Stage II-III Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801902">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801902</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
335.	NCT03818776	Proton Based Cardiac Sparing Accelerated Fractionated RadioTherapy in Unresectable NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03818776">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03818776</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
336.	NCT03819465	A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Previously Untreated NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03819465">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03819465</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
337.	NCT03822351	Durvalumab Alone or in Combination With Novel Agents in Subjects With NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03822351">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03822351</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
338.	NCT03833154	Durvalumab vs Placebo Following Stereotactic Body Radiation Therapy in Early Stage Unresected Non-small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03833154">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03833154</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
339.	NCT03833440	Precision Immuno-Oncology for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients With PD-1 ICI Resistance. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03833440">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03833440</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
340.	NCT03840902	M7824 With cCRT in Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03840902">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03840902</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
341.	NCT03853187	Imaging Tumor-infiltrating T-cells in Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03853187">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03853187</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
342.	NCT03871153	Chemoradiation Plus Durvalumab Followed by Surgery Followed by Adjuvant Durvalumab in Patients With Surgically Resectable Stage III (N2) Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03871153">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03871153</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
343.	NCT03916419	Magnetic Resonance-Guided Hypofractionated Adaptive Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy and Consolidation Durvalumab for Inoperable Stage IIB and IIIA Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03916419">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03916419</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
344.	NCT03923270	Radiotherapy and Durvalumab/Durvalumab Combo (Tremelimumab/Olaparid) for Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03923270">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03923270</a>	A2 Falsche Intervention
345.	NCT03944772	Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944772">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944772</a>	A1 Falsche Patientengruppe
346.	NCT03963414	A Study of Durvalumab Plus Tremelimumab With Chemotherapy in Untreated ES-SCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03963414">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03963414</a>	A2 Falsche Intervention
347.	NCT03965468	Immunotherapy, Chemotherapy, Radiotherapy and Surgery for Synchronous Oligo-metastatic NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03965468">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03965468</a>	A1 Falsche Patientengruppe
348.	NCT03994393	Non Small Cell Lung Cancer Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Advanced Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03994393">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03994393</a>	A1 Falsche Patientengruppe
349.	NCT03999710	Determining Whether Durvalumab in Combination With Radiation Therapy Can Prevent the Progression of Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03999710">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03999710</a>	A1 Falsche Patientengruppe
350.	NCT04003246	Phase II Concurrent Durvalumab and Radiotherapy for for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04003246">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04003246</a>	A1 Falsche Patientengruppe
351.	NCT04026412	A Study of Nivolumab and Ipilimumab in Untreated Patients With Stage 3 Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) That is Unable or Not Planned to be Removed by Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04026412">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04026412</a>	A1 Falsche Patientengruppe
352.	NCT04062708	CHIO3 Trial: CHemotherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitor for Operable Stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04062708">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04062708</a>	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
353.	NCT04068168	Open Label, Multicenter, Real World Practice of Durvalumab in Lung Cancer (Imfinzi PMS). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068168">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068168</a>	A5 Falscher Studientyp
354.	NCT04092283	Testing the Addition of an Antibody to Standard Chemoradiation Followed by the Antibody for One Year to Standard Chemoradiation Followed by One Year of the Antibody in Patients With Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04092283">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04092283</a>	A1 Falsche Patientengruppe
355.	NCT04105270	P2 of RMT in Combo w Durvalumab or Durva + Chemo in Untreated Adenocarcinoma NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105270">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105270</a>	A1 Falsche Patientengruppe
356.	NCT04107168	Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04107168">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04107168</a>	A2 Falsche Intervention
357.	NCT04108026	Immunotherapy in Patient With Poor General Condition. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04108026">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04108026</a>	A1 Falsche Patientengruppe
358.	NCT04163432	Staggered, Chemo-Immunotherapy With Durvalumab, MEDI4736 Pemetrexed & Carboplatin (PC) for Metastatic Non-Squamous NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04163432">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04163432</a>	A1 Falsche Patientengruppe
359.	NCT04245514	Multimodality Treatment in Stage III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04245514">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04245514</a>	A1 Falsche Patientengruppe
360.	NCT04249362	Study of Durvalumab Following Radiation Therapy in Patients With Stage 3 Unresectable NSCLC Ineligible for Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249362">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04249362</a>	A1 Falsche Patientengruppe
361.	NCT04255836	Durvalumab Combined With Chemotherapy and Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Patients With Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04255836">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04255836</a>	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
362.	NCT04262375	A Phase 2 Study of Durvalumab (MEDI4736) and Oleclumab (MEDI9447) in Multi-Cancer Populations With Correlation to Clinical, Molecular and Immunologic Parameters With DNA Methylation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262375">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262375</a>	A2 Falsche Intervention
363.	NCT04262388	A Multi-Cancer, Multi-State, Platform Study of Durvalumab (MEDI4736) and Oleclumab (MEDI9447) in Pancreatic Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer and Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck to Correlate Clinical, Molecular and Immunologic Parameters With DNA Methylation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262388">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262388</a>	A1 Falsche Patientengruppe
364.	NCT04262869	Platinum-Based Chemotherapy and Durvalumab for the Treatment of Stage IIIB or IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262869">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262869</a>	A1 Falsche Patientengruppe
365.	NCT04285866	Spanish Real World Data on Patients Treated With Durvalumab After Chemoradiotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04285866">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04285866</a>	A2 Falsche Intervention
366.	NCT04314297	Anlotinib In Combination With Durvalumab As Sequential Therapy of Thoracic Radiotherapy After Induction Chemotherapy For Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Single Arm Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04314297">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04314297</a>	A2 Falsche Intervention
367.	NCT04348292	Sirolimus and Durvalumab for the Treatment of Stage I-III A Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348292">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348292</a>	A1 Falsche Patientengruppe
368.	NCT04356222	Efficacy and Safety of Durvalumab in Non-Small Cell Lung Cancer With Leptomeningeal Metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04356222">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04356222</a>	A1 Falsche Patientengruppe
369.	NCT04361825	Durvalumab (MEDI4736) and AZD6738 Combination Therapy in Relapsed Small Cell Lung Cancer Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04361825">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04361825</a>	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
370.	NCT04364048	Durvalumab Followed by Chemoradiation and Consolidation Durvalumab for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04364048">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04364048</a>	A1 Falsche Patientengruppe
371.	NCT04364776	Radiomic Signature as Predictive Marker of Response to Chemoradiation and Durvalumab in Stage III NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04364776">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04364776</a>	A1 Falsche Patientengruppe
372.	NCT04372927	ADMIRAL Trial: Adaptive Mediastinal Radiation With Chemo-Immunotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04372927">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04372927</a>	A1 Falsche Patientengruppe
373.	NCT04380636	Study of Pembrolizumab With Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab With or Without Olaparib in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-012/KEYLYNK-012). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04380636">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04380636</a>	A1 Falsche Patientengruppe
374.	NCT04381494	Mobile Devices to Detect Early Pneumonitis in Stage III NSCLC Patients on Durvalumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04381494">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04381494</a>	A1 Falsche Patientengruppe
375.	NCT04385368	Phase III Study to Determine the Efficacy of Durvalumab in Combination With Chemotherapy in Completely Resected Stage II-III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04385368">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04385368</a>	A1 Falsche Patientengruppe
376.	NCT04392505	Durvalumab (MEDI4736) After chemoRadioTherapy (DART) for NSCLC-a Translational and Biomarker Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04392505">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04392505</a>	A1 Falsche Patientengruppe
377.	NCT04397003	Personalized Neoantigen Vaccine in Combination With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04397003">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04397003</a>	A2 Falsche Intervention
378.	NCT04416633	Study to Assess Safety of Durvalumab in Indian Adult Patients With Locally Advanced, NSCLC and Urothelial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416633">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416633</a>	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
379.	NCT04432142	Immune Profiling of Stage III NSCLC (Non-small Cell Lung Cancer) Patients Treated With Concurrent Chemoradiation and Adjuvant Durvalumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432142">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432142</a>	A1 Falsche Patientengruppe
380.	NCT04441138	Chemoradiation Followed by Durvalumab in Poor Risk and/or Elderly Patients With Stage III NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04441138">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04441138</a>	A1 Falsche Patientengruppe
381.	NCT04449861	Durvalumab Plus Chemotherapy in ES-SCLC (Oriental). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04449861">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04449861</a>	A5 Falscher Studientyp
382.	NCT04465968	Efficacy and Safety of CRT, Durvalumab and Surgery for SST. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04465968">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04465968</a>	A5 Falscher Studientyp
383.	NCT04470674	Study of Durvalumab or Durvalumab Plus Chemotherapy in Kras Mutation Positive and PD-L1 High (= 50%) NSCLC Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04470674">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04470674</a>	A1 Falsche Patientengruppe
384.	NCT04472949	Thoracic Radiotherapy Plus Maintenance Durvalumab After First Line Carboplatin and Etoposide Plus Durvalumab in Extensive-stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04472949">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04472949</a>	A1 Falsche Patientengruppe
385.	NTR6553	A phase 1b open label study of safety and tolerability in patients treated with stereotactic radiotherapy (to the primary tumor) combined with durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab in patients with stage 4 non-small cell lung cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6553">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6553</a>	A1 Falsche Patientengruppe
386.	PER-009-18	A PHASE III, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, MULTI-CENTER, INTERNATIONAL STUDY OF DURVALUMAB GIVEN CONCURRENTLY WITH PLATINUM-BASED CHEMORADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (STAGE III) (PACIFIC 2). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-009-18">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-009-18</a>	A1 Falsche Patientengruppe

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
387.	PER-054-14	A PHASE III, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTRE, INTERNATIONAL STUDY OF MEDI4736 AS SEQUENTIAL THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (STAGE III) WHO HAVE NOT PROGRESSED FOLLOWING DEFINITIVE, PLATINUM-BASED, CONCURRENT CHEMORADIATION THERAPY (PACIFIC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-054-14">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-054-14</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
388.	PER-071-15	A PHASE III RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, GLOBAL STUDY OF MEDI4736 IN COMBINATION WITH TREMELIMUMAB THERAPY VERSUS STANDARD OF CARE PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC) (NEPTUNE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-071-15">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-071-15</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
389.	RBR-3j2xxq	A phase III double blind placebo controlled study of MEDI4736 for improving survival in patients facing completely resected Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3j2xxq">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3j2xxq</a>	A1 Falsche Patientenpopulation
390.	TCTR20161027002	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients in Asia Pacific with Advanced Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161027002">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161027002</a>	A1 Falsche Patientenpopulation

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CASPIAN

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab oder Durvalumab und Tremelimumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit ES-SCLC.  Hauptthesen: H0: kein Unterschied zwischen Durvalumab+Tremelimumab+EP und EP H0: Kein Unterschied zwischen Durvalumab+EP und EP
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, globale, offene, kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 (Durvalumab+Tremelimumab+EP vs. Durvalumab+EP vs. EP)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (15. Januar 2018)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Update der Toxicity Management Guidelines</li> <li>• Aktualisierung der Risikobeschreibung für Durvalumab, Tremelimumab, und Durvalumab+Tremelimumab</li> <li>• Updates der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse</li> <li>• Hinzufügen der Option zur Fortsetzung der Rekrutierung auf dem chinesischen Festland, nachdem das globale Rekrutierungsziel von 795 randomisierten Patienten erreicht wurde, und Bewertung der Konsistenz in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit bei SCLC-Patienten auf dem chinesischen Festland.</li> <li>• Einbeziehung des explorativen Ziels: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Tumormutationslast eines Patienten und den Ergebnissen der Wirksamkeit.</li> <li>• Aktualisierung und Präzisierung der Beschreibung der Guidelines zur Bewertung des objektiven Tumoransprechens mit RECIST 1.1.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen von Texten, um zu beschreiben, wie Patienten nach dem endgültigen Datenbankschluss weiterhin eine zugewiesene Behandlung erhalten können.</li> </ul> <p><u>Amendment 2 (23. Juli 2018)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zum primären Zielkriterium wurde hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des OS von Durvalumab+Tremelimumab+EP vs. EP.</li> <li>• Vergleich des OS von Durvalumab+EP vs. EP.</li> <li>• Vergleich des PFS von Durvalumab+EP vs. EP.</li> </ul> </li> </ul> <p>Zu den sekundären Zielkriterien wurde der Vergleich des PFS von Durvalumab+Tremelimumab+EP vs. EP hinzugefügt.</p> <p>Grund: Aktuelle klinische Daten der Phase-III bei Erstlinienpatienten mit ES-SCLC (IMPower133) und Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC (KEYNOTE 021 und KEYNOTE 189) zeigten die Wichtigkeit von gezielter PD-L1/PD-1-Therapie plus Chemotherapie, beide Studien zeigten positive Daten für PFS und OS (Interimanalyse der IMPower133 Studie).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung des Begriffs "Festland China", um Patienten, die an von der chinesischen Food and Drug Administration zugelassenen Standorten in Taiwan aufgenommen wurden, in die Studie aufzunehmen und Korrektur der Definition der China-Kohorte.</li> <li>• Streichung der Verweise auf irRECIST</li> </ul> <p><u>Amendment 3 (29. Oktober 2018)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das primäre Zielkriterium wurde geändert in: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des OS von Durvalumab+Tremelimumab+EP vs. EP.</li> <li>• Vergleich des OS von Durvalumab+EP vs. EP.</li> </ul> </li> </ul> <p>Das sekundäre Zielkriterium wurde geändert in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des PFS von Durvalumab+Tremelimumab+EP vs. EP.</li> <li>• Vergleich des PFS von Durvalumab+EP vs. EP.</li> </ul> <p>Entfernung des BICR</p> <p>Grund: Basierend auf sich ändernden internen und externen Daten. Der co-primäre Endpunkt PFS wurde entfernt, aber OS wurde als primärer Endpunkt beibehalten, basierend auf den Ergebnissen der Studie IMPower133.</p> <p>Die Studie IMPower133 wurde in der Erstlinie bei ES-SCLC-Patienten durchgeführt und zeigte einen OS Vorteil für die Atezolizumab (PD-L1-Inhibitor)+Etoposid+Carboplatin-Therapie versus Chemotherapie alleine.</p> <p>Da PFS kein primärer Endpunkt mehr war, wurde das BICR entfernt (BICR ist für sekundäre Endpunkte nicht erforderlich).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Multiplen-Testprozedur und des Interimanalyseplans einschließlich Datenreife (die zwei</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ursprünglich geplanten Interimanalysen wurde zu einer Interimanalyse zusammengefasst)</p> <p><u>Amendment 4 (29. November 2018)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Multiplen-Testprozedur (Neuzuteilung des alpha [1% für den Vergleich Durvalumab+Tremelimumab+EP vs. EP und 4% für den Vergleich Durvalumab+EP vs. EP])</li> </ul> <p><u>Amendment 5 (16. Januar 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Updates gemäß Durvalumab Prüferinformation Edition 15 und Tremelimumab Prüferinformation Edition 10</li> <li>• Neue Formulierung bzgl. Malignitäten</li> <li>• Update der Liste der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zu Durvalumab</li> <li>• Aktualisierte Formulierung bei Verwendung der Toxicity Management Guidelines als eigenständiges klinisches Dokument.</li> <li>• Hinzufügung einer Formulierung zum Langzeit-Follow-up und Klärung der Datensammlung nach primärem Database lock.</li> <li>• Entfernung des Annex E (Dose Modification and Toxicity Management Guidelines)</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männlich oder weiblich <math>\geq 18</math> Jahre zum Zeitpunkt des Screenings. In Japan müssen die Patienten zum Zeitpunkt des Screenings <math>\geq 20</math> Jahre alt sein.</li> <li>2. Schriftliche Einwilligungserklärung und jede lokal erforderliche Genehmigung (z. B. Health Insurance Portability and Accountability Act in den USA, EU Datenschutzrichtlinie in der EU), muss vom Patienten/Rechtsvertreter eingeholt werden, bevor protokollbezogene Prozeduren, einschließlich Screening-Evaluierungen, durchgeführt werden.</li> <li>3. Histologisch oder zytologisch dokumentierte extensive disease (AJCC Stage [7. Auflage]) IV SCLC [jegliche T, jegliche N, M1 a/b]), oder T3-4 aufgrund mehrerer zu ausgedehnter Lungenknötchen oder ein zu großes Tumor-/Knotenvolumen, das nicht in einen tolerierbaren Bestrahlungsplan aufgenommen werden kann. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hirnmetastasen; müssen asymptomatisch oder behandelt sein und mindestens einen Monat vor Beginn der Studienbehandlung stabil ohne Steroide und Antikonvulsiva sein. Patienten mit Verdacht auf Hirnmetastasen beim Screening sollten vor dem Studieneintritt eine CT/MRT des Gehirns haben.</li> </ul> </li> <li>4. Bereitstellung eines archivierten Tumorgewebeblocks (oder mindestens 15 frische und ungefärbte Slides), sofern solche Proben vorhanden sind.</li> <li>5. Die Patienten müssen für eine platinbasierte Chemotherapie als Erstlinienbehandlung für das ES-SCLC geeignet sein. Die</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Chemotherapie muss entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid enthalten.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Lebenserwartung <math>\geq 12</math> Wochen zu Tag 1.</li> <li>7. WHO/ECOG PS von 0 oder 1 bei Studienaufnahme.</li> <li>8. Gewicht <math>&gt; 30</math> kg.</li> <li>9. Mindestens 1 Läsion, die nicht zuvor bestrahlt wurde, die zu Beginn <math>\geq 10</math> mm im längsten Durchmesser ist (außer Lymphknoten, die eine kurze Achse <math>\geq 15</math> mm aufweisen müssen) und mit CT oder MRT genau gemessen werden kann und die für genaue Wiederholungsmessungen nach den Richtlinien von RECIST 1.1 geeignet ist.</li> <li>10. Keine vorherige Exposition gegenüber immunvermittelten Therapien, einschließlich, aber nicht beschränkt auf andere Anti-CTLA-4-, Anti-PD-1-, Anti-PD-L 1- und Anti-PD-L2-Antikörper, mit Ausnahme therapeutischer Antikrebsimpfstoffe.</li> <li>11. Angemessene Organ- und Marksfunktion wie unten definiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> g/dl.</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> (Die Verwendung von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor ist beim Screening nicht zulässig).</li> <li>• Anzahl der Blutplättchen <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>.</li> <li>• Serumbilirubin <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>. Dies gilt nicht für Patienten mit bestätigtem Gilbert-Syndrom, die in Absprache mit ihren Ärzten zugelassen werden.</li> <li>• Bei Patienten ohne Lebermetastasen: ALT und AST <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>.</li> <li>• Bei Patienten mit Lebermetastasen: ALT und AST <math>\leq 5 \times \text{ULN}</math>.</li> <li>• Gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance: <math>&gt; 60</math> ml/min bei Patienten, die Cisplatin erhalten und <math>&gt; 45</math> ml/min bei Patienten, die Carboplatin erhalten, bestimmt nach Cockcroft-Gault (unter Verwendung des tatsächlichen Körpergewichts): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männliche Patienten: <math display="block">\text{CrCL (ml/min)} = \frac{(\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter}))}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}</math> </li> <li>• Weibliche Patienten: <math display="block">\text{CrCL (ml/min)} = \frac{(\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter}))}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}} \times 0,85</math> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>12. Nachweis eines postmenopausalen Status oder eines negativen Harn- oder Serum-Schwangerschaftstests für weibliche prämenopausale Patienten. Frauen gelten als postmenopausal, wenn sie 12 Monate lang ohne alternative medizinische Ursache amenorrhöisch waren.</li> </ol> <p>Es gelten die folgenden altersspezifischen Anforderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen unter 50 Jahren werden als postmenopausal betrachtet, wenn sie 12 Monate oder länger nach Beendigung der exogenen Hormonbehandlung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>amenorrhöisch waren, oder wenn sie einen luteinisierenden und follikelstimulierenden Hormonspiegel im postmenopausalen Bereich aufwiesen, oder einer chirurgischen Sterilisation (bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie) unterzogen wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen <math>\geq 50</math> Jahre werden als postmenopausal angesehen, wenn sie 12 Monate oder länger nach Beendigung aller exogenen Hormonbehandlungen amenorrhöisch waren, wenn sie strahlungsinduzierte Wechseljahre mit der letzten Menstruation vor <math>&gt;1</math> Jahr hatten, wenn sie eine Chemotherapie-induzierte Menopause mit der letzten Menstruation vor <math>&gt;1</math> Jahr hatten, oder sich einer chirurgischen Sterilisation unterzogen haben (bilaterale Oophorektomie, Salpingektomie oder Hysterektomie).</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten durften nicht an der Studie teilnehmen, wenn eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllt war:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mitwirkung bei der Planung und/oder Durchführung der Studie (gilt für AstraZeneca Personal und/oder das Personal an Studienzentren).</li> <li>2. Vorherige Zuweisung zu einem Prüfpräparat in der vorliegenden Studie.</li> <li>3. Gleichzeitige Aufnahme in eine andere klinische Studie, es sei denn, es handelt sich um eine beobachtende (nicht-interventionelle) klinische Studie oder während des Follow-up-Zeitraums um eine interventionelle Studie.</li> <li>4. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat in den letzten vier Wochen.</li> <li>5. Medizinische Kontraindikation gegenüber Etoposid-Platin- (Carboplatin oder Cisplatin)-Chemotherapie.</li> <li>6. Jede Vorgeschichte einer Radiotherapie der Brust vor der systemischen Therapie oder der geplanten Konsolidierungsradiotherapie der Brust. Eine Radiotherapie außerhalb der Brust zur Palliativversorgung (z. B. Knochenmetastasen) ist zulässig, muss aber vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen sein.</li> <li>7. Jede gleichzeitige Chemotherapie, Therapie mit einem Prüfpräparat, biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung. Die gleichzeitige Anwendung der Hormontherapie bei nicht krebsbedingten Erkrankungen (z. B. Hormonersatztherapie) ist erlaubt.</li> <li>8. Großer chirurgischer Eingriff (wie vom Prüfarzt definiert) innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats. Hinweis: Eine lokale Operation von isolierten Läsionen für palliative Zwecke ist erlaubt.</li> <li>9. Vorgeschichte einer allogenen Organtransplantation.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Paraneoplastisches neurologisches Syndrom (PNS) autoimmuner Natur, das eine systemische Behandlung erfordert (systemische Steroide oder Immunsuppressiva) oder eine klinische Symptomatik, die eine Verschlechterung von PNS zeigt.</p> <p>11. Aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmun- oder Entzündungsstörungen (einschließlich entzündlicher Darmerkrankungen (z. B. Colitis oder Morbus Crohn), Divertikulitis mit Ausnahme von Divertikulose, systemischem Lupus erythematoses, Sarkoidosesyndrom oder Wegener Syndrom [Granulomatose mit Polyangiitis, Morbus Basedow, rheumatoide Arthritis, Hypophysitis und Uveitis, etc.]). Die folgenden Punkte sind Ausnahmen von diesem Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Vitiligo oder Alopezie</li> <li>• Patienten mit Hypothyreose (z. B. nach dem Hashimoto-Syndrom) und stabil bei Hormonersatz.</li> <li>• Jede chronische Hauterkrankung, die keine systemische Therapie erfordert.</li> <li>• Patienten ohne aktive Erkrankung in den letzten fünf Jahren können aufgenommen werden, jedoch nur nach Rücksprache mit dem Studienarzt.</li> <li>• Patienten mit Zöliakie, die allein durch die Ernährung kontrolliert werden.</li> </ul> <p>12. Unkontrollierte interkurrente Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf laufende oder aktive Infektionen, interstitielle Lungenerkrankungen, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie, instabile Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, schwere chronische Magen-Darm-Erkrankungen im Zusammenhang mit Durchfall oder psychiatrische Erkrankungen/Sozialsituationen, die die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken würden, das Risiko von UE erheblich erhöhen würden oder die Fähigkeit des Patienten, eine schriftliche Einwilligung zu erteilen, beeinträchtigen würden.</p> <p>13. Vorgeschichte einer anderen primären Malignität mit Ausnahme von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignität, die mit kurativer Absicht und ohne bekannte aktive Krankheit behandelt wurde <math>\geq 5</math> Jahre vor der ersten Dosis des Prüfpräparats und mit geringem potenziellem Wiederholungsrisiko.</li> <li>• Adäquat behandelte Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Krankheitsnachweis.</li> <li>• Angemessen behandeltes Karzinom in situ ohne Krankheitsnachweis</li> </ul> <p>14. Vorgeschichte der leptomeningealen Karzinomatose.</p> <p>15. Vorgeschichte der aktiven primären Immundefizienz.</p> <p>16. Aktive Infektion einschließlich Tuberkulose (klinische Bewertung, die die Anamnese, die körperliche Untersuchung und die radiologischen Befunde sowie die Tuberkulostests in Übereinstimmung mit der örtlichen Praxis umfasst), HBV</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(bekanntes positives HBV-Oberflächenantigen [HbsAg] Ergebnis), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Humanes Immundefizienz-Virus (positive HIV 1/2 Antikörper). Patienten mit einer früheren oder behobenen HBV-Infektion (definiert als das Vorhandensein des Hepatitis-B-Kernantikörpers [Anti-HBc] und das Fehlen von HbsAg) sind zugelassen. Patienten, die positiv auf den Antikörper des HCV reagieren, sind nur dann zugelassen, wenn die Polymerase-Kettenreaktion negativ auf die HCV-RNA ist.</p> <p>17. Aktuelle oder vorherige Anwendung von immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis von Durvalumab oder Tremelimumab. Die folgenden Punkte sind Ausnahmen von diesem Kriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrasnale, inhalative, topische Steroide oder lokale Steroidinjektionen (z. B. intraartikuläre Injektion).</li> <li>• Systemische Kortikosteroide in physiologischen Dosen, die 10 mg/Tag Prednison oder ein gleichwertiges Präparat nicht überschreiten dürfen.</li> <li>• Steroide als Prämedikation für Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. CT-Scan-Prämedikation). Die Prämedikation mit Steroiden zur Chemotherapie ist erlaubt.</li> </ul> <p>18. Erhalt eines attenuierten Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats. Anmerkung: Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, sollten bei Erhalt des Prüfpräparats und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparats keinen Lebendimpfstoff erhalten.</p> <p>19. Weibliche Patienten, die schwanger sind oder stillen oder männliche oder weibliche Patienten mit reproduktivem Potenzial, die nicht bereit sind, eine wirksame Empfängnisverhütung vom Screening bis 90 Tage nach der letzten Dosis Durvalumab Monotherapie oder 180 Tage nach der letzten Dosis Durvalumab+Tremelimumab anzuwenden.</p> <p>20. Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Durvalumab, Tremelimumab, Etoposid, Carboplatin, Cisplatin, oder einem der Hilfsstoffe.</p> <p>21. Vorausgehende Randomisierung oder Behandlung in einer vorhergehenden klinischen Studie mit Durvalumab und/oder Tremelimumab unabhängig vom zugeordneten Behandlungsarm.</p> <p>Für Patienten, die genetischen Tests zugestimmt haben, gelten die folgenden Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige allogene Knochenmarktransplantation</li> </ul> <p>Nicht leukozytäre Vollbluttransfusion innerhalb von 120 Tagen vor der Entnahme genetischer Proben.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienzentren in Nord- und Lateinamerika, Europa und Asien Pazifik. Insgesamt 209 Zentren in 23 Ländern haben Patienten aufgenommen.</p> <p>Argentinien (5 Zentren), Österreich (4 Zentren), Brasilien (9 Zentren), Bulgarien (8 Zentren), China (28 Zentren*),</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tschechische Republik (6 Zentren), Frankreich (6 Zentren), Deutschland (8 Zentren), Ungarn (12 Zentren), Israel (4 Zentren), Italien (6 Zentren), Japan (19 Zentren), Südkorea (9 Zentren), Niederlande (6 Zentren), Polen (5 Zentren), Rumänien (3 Zentren), Russland (9 Zentren), Slowakei (7 Zentren), Spanien (10 Zentren), Taiwan (9 Zentren), Türkei (6 Zentren), Ukraine (11 Zentren) und USA (19 Zentren).</p> <p>* Nur 3 Zentren in der Globalen Kohorte.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Arm 1: Durvalumab+Tremelimumab+EP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremelimumab (75 mg) via i.v. Infusion über 60 min gefolgt von</li> <li>• Durvalumab (1.500 mg) via i.v. Infusion über 60 min gefolgt von</li> <li>• Carboplatin (AUC 5-6) oder Cisplatin (75-80 mg/m<sup>2</sup> KOF) als i.v. Infusion über 60 min gefolgt von sequentiell verabreichtem Etoposid (80-100 mg/m<sup>2</sup> KOF) als i.v. über 60 min an den Tagen 1, 2 und 3 eines jeden Zyklus.</li> </ul> <p>Durvalumab+Tremelimumab+EP wird in vier Dosen alle drei Wochen zu Woche 0, 3, 6 und 9 verabreicht. Nach der Chemotherapie ab Woche 12 wird Durvalumab alle vier Wochen bis zur bestätigten Progression verabreicht, es sei denn, es liegt eine unannehmbare Toxizität, der Rückzug der Einverständniserklärung oder ein anderes Abbruchkriterium vor. Tremelimumab wird nach der Chemotherapie nur zu Woche 16 verabreicht (im Falle einer Dosisverzögerung von mehr als einer Dosis Durvalumab+Tremelimumab kann die Kombinationsdosis nach der Chemotherapie nochmals verabreicht werden, sodass insgesamt bis zu fünf Kombinations-Dosen verabreicht werden.)</p> <p><u>Arm 2: Durvalumab+EP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durvalumab (1.500 mg) via i.v. Infusion über 60 min gefolgt von</li> <li>• Carboplatin (AUC 5-6) oder Cisplatin (75-80 mg/m<sup>2</sup> KOF) als i.v. Infusion über 60 min gefolgt von sequentiell verabreichtem Etoposid (80-100 mg/m<sup>2</sup> KOF) als i.v. über 60 min an den Tagen 1, 2 und 3 eines jeden Zyklus.</li> </ul> <p>Durvalumab+EP wird in vier Dosen alle drei Wochen zu Woche 0, 3, 6 und 9 verabreicht. Nach der Chemotherapie ab Woche 12 wird Durvalumab alle vier Wochen bis zur bestätigten Progression verabreicht, es sei denn, es liegt eine unannehmbare Toxizität, der Rückzug der Einverständniserklärung oder ein anderes Abbruchkriterium vor.</p> <p><u>Arm 3: EP (Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin (AUC 5-6) oder Cisplatin (75-80 mg/m<sup>2</sup> KOF) als i.v. Infusion über 60 min gefolgt von sequentiell verabreichtem Etoposid (80-100 mg/m<sup>2</sup> KOF) als i.v. über 60 min an den Tagen 1, 2 und 3 eines jeden Zyklus.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>EP wird in vier Dosen alle drei Wochen zu Woche 0, 3, 6 und 9 verabreicht. Zu Woche 12 und 15 können zwei zusätzliche Dosen EP verabreicht werden (nach Ermessen des Prüfarztes, wenn dies klinisch angezeigt ist). Die PCI ist für Patienten in Arm 3 nach Ermessen des Prüfarztes zulässig, wenn klinisch indiziert</p> <p>Anmerkung zur Dosierung von Durvalumab und Tremelimumab: für Patienten mit einem Gewicht &gt;30 kg beträgt die Durvalumab-Dosis 1.500 mg und die Tremelimumab-Dosis 75 mg. Für Patienten mit einem Gewicht ≤30 kg ist eine gewichtsabhängige Dosierung von 20 mg/kg für Durvalumab und 1 mg/kg für Tremelimumab vorgesehen.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des OS zwischen Arm 1 vs. Arm 3 und Arm 2 vs. Arm 3.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des PFS, ORR, APF6, APF12 und OS18 zwischen Arm 1 vs. Arm 3 und Arm 2 vs. Arm 3.</li> <li>• Vergleich des PFS und OS zwischen Arm 1 vs. Arm 2.</li> <li>• Untersuchung der PK von Durvalumab und Durvalumab+Tremelimumab</li> <li>• Untersuchung der Immunogenität von Durvalumab und Durvalumab+Tremelimumab</li> <li>• Untersuchung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 v3 und EORTC QLQ-LC13)</li> </ul> <p><u>Sicherheits-Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab und Durvalumab+Tremelimumab in Kombination mit EP im Vergleich zu EP</li> </ul> <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <p>Zu den explorativen Zielen gehören unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des PFS 2 zwischen Arm 1 vs. Arm 3 und Arm 2 vs. Arm 3.</li> <li>• Untersuchung der Auswirkungen von Behandlung und Krankheitszustand auf den Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L</li> <li>• Patientenberichtete spezifische CTCAE-Symptome anhand PRO-CTCAE</li> </ul> <p>Beurteilung des Gesamteindrucks der Patienten über die Veränderung ihres Gesundheitszustandes seit Beginn der Studienbehandlung anhand des PGIC.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Amendment 2 (23. Juli 2018)</u></p> <p>Zum primären Zielkriterium wurde hinzugefügt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des OS von Durvalumab+Tremelimumab+EP vs. EP.</li> <li>• Vergleich des OS von Durvalumab+EP vs. EP.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des PFS von Durvalumab+EP vs. EP.</li> </ul> <p>Zu den sekundären Zielkriterien wurde der Vergleich des PFS von Durvalumab+Tremelimumab+EP vs. EP hinzugefügt.</p> <p>Grund: Aktuelle klinische Daten der Phase-III bei Erstlinienpatienten mit ES-SCLC (IMPower133) und Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC (KEYNOTE 021 und KEYNOTE 189) zeigten die Wichtigkeit von gezielter PD-L1/PD-1-Therapie plus Chemotherapie, beide Studien zeigten positive Daten für PFS und OS (Interimanalyse der IMPower133-Studie).</p> <p><u>Amendment 3 (29. Oktober 2018)</u></p> <p>Das primäre Zielkriterium wurde geändert in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des OS von Durvalumab+Tremelimumab+EP vs. EP.</li> <li>• Vergleich des OS von Durvalumab+EP vs. EP.</li> </ul> <p>Das sekundäre Zielkriterium wurde geändert in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des PFS von Durvalumab+Tremelimumab+EP vs. EP.</li> <li>• Vergleich des PFS von Durvalumab+EP vs. EP.</li> </ul> <p>Entfernung des BICR</p> <p>Grund: Basierend auf sich ändernden internen und externen Daten. Der co-primäre Endpunkt PFS wurde entfernt, aber OS wurde als primärer Endpunkt beibehalten, basierend auf den Ergebnissen der Studie IMPower133.</p> <p>Die Studie IMPower133 wurde in der Erstlinie bei ES-SCLC-Patienten durchgeführt und zeigte einen OS Vorteil für die Atezolizumab (PD-L1-Inhibitor)+Etoposid+Carboplatin-Therapie versus Chemotherapie alleine.</p> <p>Da PFS kein primärer Endpunkt mehr war, wurde das BICR entfernt (BICR ist für sekundäre Endpunkte nicht erforderlich).</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie sah vor, etwa 795 Patienten im Verhältnis 1:1:1 zu den Studienarmen Durvalumab+Tremelimumab+EP, Durvalumab+EP und EP zu randomisieren. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach der geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 (Cisplatin oder Carboplatin). Nachdem die globale Rekrutierung 795 randomisierte Patienten erreicht hatte, wurde die Rekrutierung nur noch in China fortgesetzt. Insgesamt sollten bis zu 189 Patienten aus China in die Studie randomisiert werden.</p> <p>Der primäre Studienendpunkt war der Vergleich des Gesamtüberlebens von Durvalumab+Tremelimumab+EP versus EP und Durvalumab+EP versus EP.</p> <p>Zur Kontrolle des Fehlers 1. Art wurde ein Signifikanzlevel von 1% für den Vergleich von Durvalumab+Tremelimumab+EP versus EP verwendet und ein Signifikanzlevel von 4% für den Vergleich von Durvalumab+EP versus EP. Die Studie wurde als positiv (Erfolg) bewertet, wenn eines der Ergebnisse der OS-Analyse statistisch signifikant war.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Während der Studienplanung wurde von einer Verzögerung der Trennung der OS- und PFS-Kurven von 3 Monaten ausgegangen und einer HR nach der Kurventrennung von 0,62.</p> <p>Der Datenschnitt für die primäre OS-Analyse wurde geplant, sobald ca. 425 OS-Ereignisse (80% Reife) im Durvalumab+Tremelimumab+EP und EP-Arm aufgetreten sind und ca. 425 OS-Ereignisse (80% Reife) im Durvalumab+EP und EP-Arm.</p> <p>Wenn zum Zeitpunkt der Primäranalyse die durchschnittliche wahre HR des Gesamtüberlebens 0,69 beträgt, hätte die Studie eine Power von 89%, um einen statistisch signifikanten Unterschied in der finalen Analyse mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,93% (für einen Gesamalpha von 1%) für den Vergleich Durvalumab+Tremelimumab+EP versus EP nachzuweisen und eine Power von 96%, um einen statistisch signifikanten Unterschied in der finalen Analyse mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 3,57% (für einen Gesamalpha von 4%) für den Vergleich Durvalumab+EP versus EP nachzuweisen.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine OS-Interimanalyse wurde für den Vergleich von Durvalumab+Tremelimumab+EP vs. EP sowie für den Vergleich von Durvalumab+EP vs. EP präspezifiziert. Die Analyse wurde durch ein unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee durchgeführt.</p> <p>Es wurde geplant die OS-Interimanalyse durchzuführen, sobald ca. 318 OS-Ereignisse (60% Reife) im Durvalumab+Tremelimumab+EP und EP-Arm aufgetreten sind und ca. 318 OS-Ereignisse (60% Reife) im Durvalumab+EP und EP-Arm.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der Patienten zur Studienmedikation erfolgt über ein IVRS/IWRS.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Zur Randomisierung erhält der Prüfarzt oder ein entsprechend geschulter Delegierter eine eindeutige Randomisierungsnummer über das IVRS/IWRS. Das Randomisierungsschema wird von einer Computersoftware erstellt, die ein Standardverfahren zum Erzeugen von Randomisierungsnummern beinhaltet. Für jedes Stratum wird eine Randomisierungsliste erstellt. Es wird eine Blockrandomisierung verwendet und alle Zentren verwenden die gleiche Liste, um ein Ungleichgewicht in der Anzahl der Patienten, die jedem Behandlungsarm zugewiesen sind, zu minimieren.</p> <p>Die Randomisierung wird stratifiziert nach der geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 (Cisplatin oder Carboplatin). Das Zuteilungsverhältnis beträgt 1:1:1.</p>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch das IVRS/IWRS durchgeführt (unabhängig und zentral). Die Randomisierungscodes werden streng sequentiell innerhalb jedes Stratums vergeben, wenn Patienten für die Randomisierung infrage kommen. Das IVRS/IWRS stellt die Identifikationsnummer zur Verfügung, die dem Patienten bei der Randomisierungsvisite und allen folgenden Behandlungsvisiten zugewiesen wird.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Zuteilung der Patienten zur Studienmedikation erfolgt über ein IVRS/TWRS. Der Prüfarzt oder ein entsprechend geschulter Delegierter nimmt den Patienten in die Studie auf und erhält eine eindeutige Randomisierungsnummer über das IVRS/TWRS.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysepopulationen</b></p> <p><u>FAS (ITT):</u> Die FAS-Population beinhaltet für die Globale Kohorte alle Patienten, die vor Ende der globalen Rekrutierung randomisiert wurden. Für die Chinesische Kohorte beinhaltet das FAS alle Patienten, die in China (inkl. Taiwan) randomisiert wurden. Für die FAS-Analyse werden die Patienten entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert unabhängig davon, ob sie die Studienbehandlung erhalten haben. Patienten, die randomisiert wurden, aber später keine Studienbehandlung erhielten, werden in der Analyse in der Behandlungsgruppe berücksichtigt, in der sie randomisiert wurden. Das FAS wurde für die Analyse der Demografie, Patientencharakteristika, Wirksamkeitsanalysen und die PRO verwendet.</p> <p><u>SAS:</u> Das SAS beinhaltet für die Globale Kohorte alle Patienten, die vor Ende der globalen Rekrutierung eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Chinesische Kohorte beinhaltet das SAS alle Patienten, die in China (inkl. Taiwan) randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung erfolgt auf Basis</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der tatsächlich erhaltenen Medikation. Das SAS wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse verwendet.</p> <p><u>PK-Analysis Set:</u></p> <p>Das PK-Analysis Set beinhaltet für die Globale Kohorte alle Patienten, die vor Ende der globalen Rekrutierung eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis des Prüfpräparats per Protokoll erhalten haben und verfügbare PK-Daten nach der ersten Dosis haben. Für die Chinesische Kohorte beinhaltet das PK-Analysis Set alle Patienten, die in China (inkl. Taiwan) randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Prüfpräparates per Protokoll erhalten haben, die verfügbare PK-Daten nach der ersten Dosis haben und die das Protokoll nicht verletzen bzw. vom Protokoll abweichen.</p> <p><u>Analyse des primären Endpunkts:</u></p> <p>Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach der geplanten platinbasierten Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) analysiert. Die HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktor: geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 [Cisplatin oder Carboplatin]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Außerdem wurden zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen durchgeführt (z. B. Untersuchung des attrition bias anhand der Kaplan-Meier-Kurven durch Umkehrung des Zensierungsindikators).</p> <p><u>Analyse der sekundären, explorativen und Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS: wie OS</li> <li>• PFS 2: wie OS</li> <li>• TFST: wie OS</li> <li>• ORR: logistisches Regressionsmodell</li> <li>• DOR und BOR: Kaplan-Meier-Methode bzw. deskriptive Analyse</li> <li>• EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13: wie OS und MMRM</li> <li>• EQ-5D-5L VAS: Deskriptive Analyse</li> <li>• PGIC: Deskriptive Analyse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse: Deskriptive Analyse</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Präspezifizierte Subgruppenanalysen für OS und PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geplante platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin vs. Cisplatin)</li> <li>• Alter bei Randomisierung (&lt;65 vs. ≥65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• AJCC Stadium (Stadium III vs. Stadium IV)</li> <li>• Performance Status (normal vs. abnormal)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																												
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raucherstatus (Raucher [aktive Raucher oder ehemalige Raucher] vs. Nichtraucher)</li> <li>• Metastasen im ZNS (ja vs. nein)</li> <li>• Abstammung (Asiatisch vs. nicht asiatisch)</li> <li>• Region (Asien, Europa, Nord- und Südamerika)</li> </ul>																												
<b>Resultate</b>																														
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																													
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Globale Kohorte:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Durvalumab+ EP</th> <th>Durvalumab+ Tremelimumab+ EP</th> <th>EP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>268</td> <td>268</td> <td>269</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>265</td> <td>266</td> <td>266</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>268</td> <td>268</td> <td>269</td> </tr> </tbody> </table> <p>Chinesische Kohorte:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Durvalumab+ EP</th> <th>EP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>61</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>61</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>61</td> <td>62</td> </tr> </tbody> </table>		Durvalumab+ EP	Durvalumab+ Tremelimumab+ EP	EP	a)	268	268	269	b)	265	266	266	c)	268	268	269		Durvalumab+ EP	EP	a)	61	62	b)	61	62	c)	61	62
	Durvalumab+ EP	Durvalumab+ Tremelimumab+ EP	EP																											
a)	268	268	269																											
b)	265	266	266																											
c)	268	268	269																											
	Durvalumab+ EP	EP																												
a)	61	62																												
b)	61	62																												
c)	61	62																												
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 179 und Abbildung 180.																												
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung																													
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p><u>Globale Kohorte:</u>  Randomisierung des ersten Patienten: 07.04.2017  Randomisierung des letzten Patienten: 29.05.2018  1. Datenschnitt: 11.03.2019  2. Datenschnitt: 27.01.2020</p> <p><u>Chinesische Kohorte:</u>  Randomisierung des ersten Patienten: 23.05.2018  Randomisierung des letzten Patienten: 07.11.2018  Datenschnitt: 06.01.2020</p>																												
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die CASPIAN-Studie wurde noch nicht beendet.																												

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALT: Alaninaminotransferase; Anti-HBc: Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen; APF6/APF12: Anteil lebender Patienten ohne Progression 6 Monate bzw. 12 Monate nach Randomisierung; AST: Aspartataminotransferase; AUC: Fläche unter der Kurve; BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee; BOR: Bestes objektives Ansprechen; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CT: Computertomografie; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; ES: Fortgeschrittenes Stadium; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; HbsAg: HBV-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; i.v.: Intravenös; irRECIST: Immune-related Response Criteria based on RECIST 1.1; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem; IWRS: Interaktives Webdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MRT: Magnetresonanztomografie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; OS18: Anteil lebender Patienten 18 Monate nach Randomisierung; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; PFS 2: Progressionsfreies Überleben 2; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient's Global Impression of Change; PK: Pharmakokinetik; PNS: Paraneoplastisches neurologisches Syndrom; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module 13; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RNA: Ribonukleinsäure; SAS: Safety Analysis Set; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Oberer Normwertbereich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

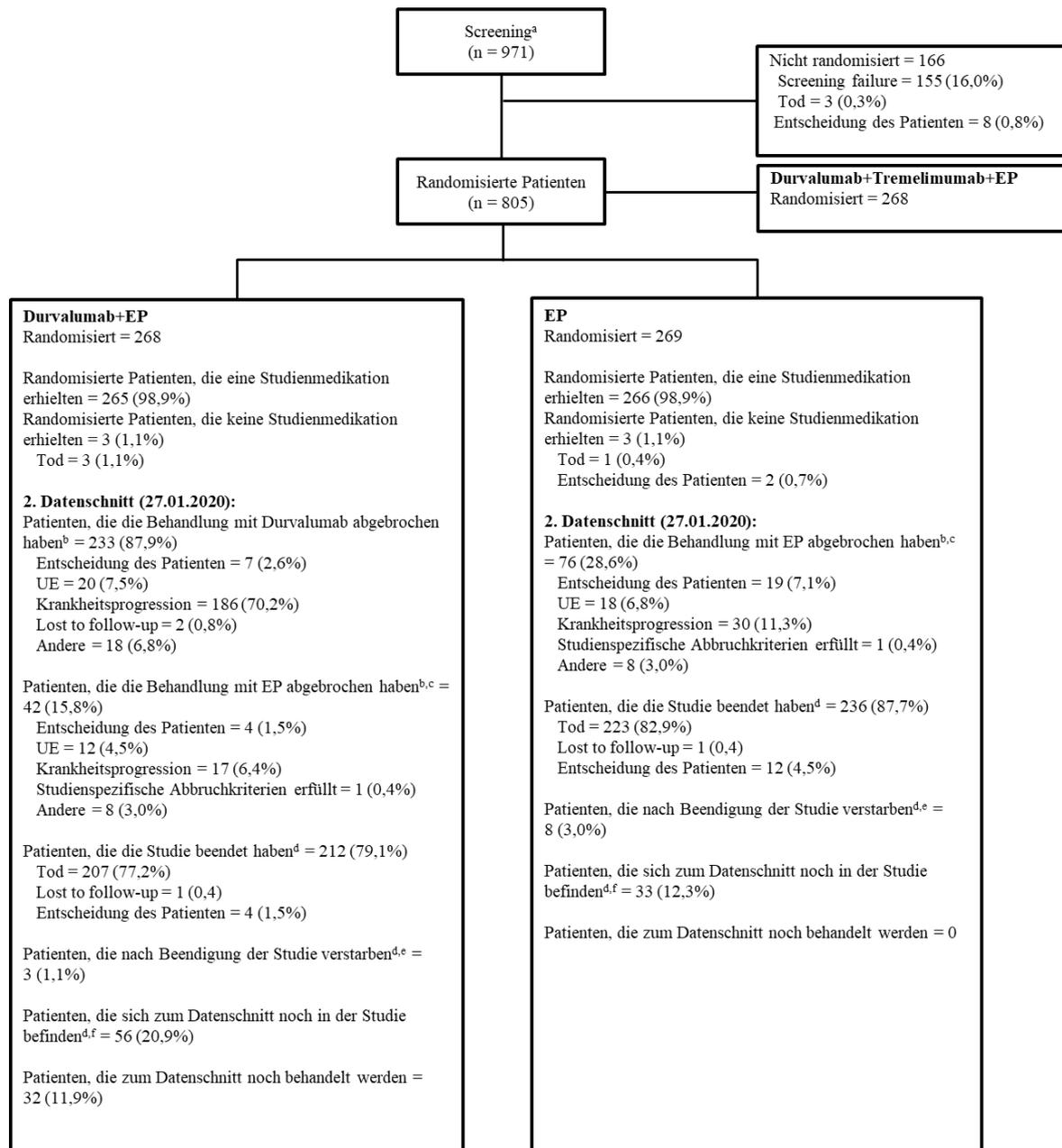


Abbildung 179: Patientenfluss der CASPIAN-Studie (Globale Kohorte, Datenschnitt: 27.01.2020)

a: Patienten, die die Einwilligungserklärung unterschrieben haben.

b: Prozentangaben basieren auf der Anzahl an Patienten, die die Behandlung erhielten.

c: Die Behandlung mit EP wurde abgebrochen, wenn alle EP-Bestandteile abgebrochen wurden. Wenn mehrere Gründe genannt wurden, so wurde der letzte genannte Grund (gemäß Datum) verwendet.

d: Prozentangaben basieren auf der Anzahl randomisierter Patienten.

e: Die Informationen wurden aus öffentlichen Aufzeichnungen oder dem Überlebens-Follow-up gewonnen.

f: Patienten, die sich zum Datenschnitt noch in der Studie befinden, bestehen aus den randomisierten Patienten, die noch behandelt werden, Patienten deren Behandlung beendet wurde und die sich noch im Safety-Follow-up befinden, randomisierte Patienten, die sich noch im Survival-Follow-up befinden, unabhängig davon, ob sie die Behandlung erhalten haben oder nicht.

EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis  
Quelle: (44)

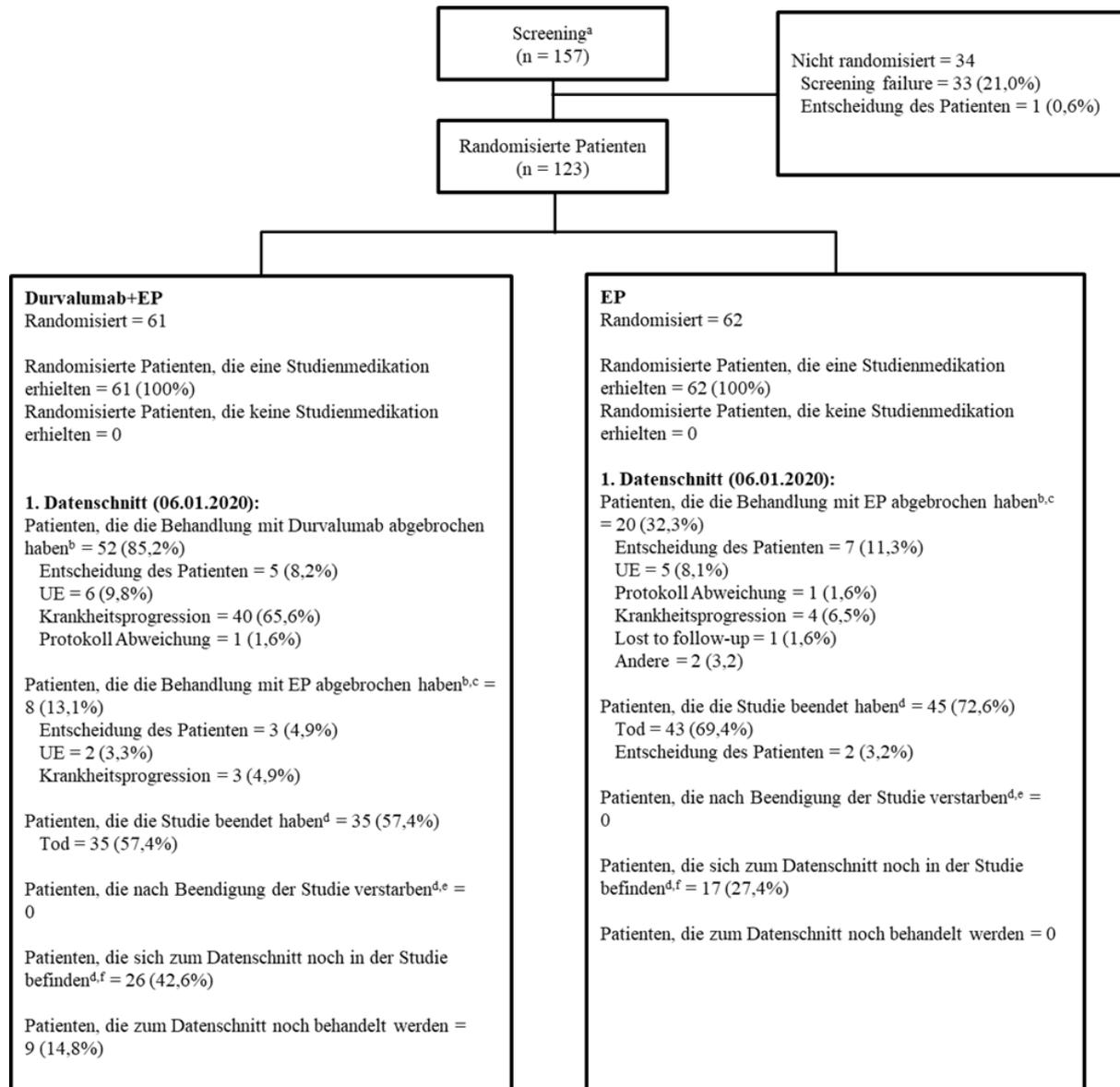


Abbildung 180: Patientenfluss der CASPIAN-Studie (Chinesische Kohorte, Datenschnitt: 06.01.2020)

a: Patienten, die die Einwilligungserklärung unterschrieben haben.

b: Prozentangaben basieren auf der Anzahl an Patienten, die die Behandlung erhielten.

c: Die Behandlung mit EP wurde abgebrochen, wenn alle EP-Bestandteile abgebrochen wurden. Wenn mehrere Gründe genannt wurden, so wurde der letzte genannte Grund (gemäß Datum) verwendet.

d: Prozentangaben basieren auf der Anzahl randomisierter Patienten.

e: Die Informationen wurden aus öffentlichen Aufzeichnungen oder dem Überlebens-Follow-up gewonnen.

f: Patienten, die sich zum Datenschnitt noch in der Studie befinden, bestehen aus den randomisierten Patienten, die noch behandelt werden, Patienten deren Behandlung beendet wurde und die sich noch im Safety-Follow-up befinden, randomisierte Patienten, die sich noch im Survival-Follow-up befinden, unabhängig davon, ob sie die Behandlung erhalten haben oder nicht.

EP: Etoposid und platinbasierte Chemotherapie; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis  
Quelle: (43)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

## Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CASPIAN

Studie: CASPIAN

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR
Studienprotokoll	CSP
Statistischer Analyseplan	SAP

## A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

## Einstufung als randomisierte Studie

 **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

 Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie.
 

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

 Computergenerierte Erzeugung der Randomisierungssequenz.
 

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

 Gruppenzuteilung erfolgte durch ein IVRS/IWRS.
 

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrung führen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die CASPIAN-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde mittels IVRS/TWRS adäquat erzeugt. Die

Gruppenteilung erfolgte verdeckt. Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, erfolgte keine Verblindung, was jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hat. Der mögliche Einfluss auf das Verzerrungspotenzial wurde auf Endpunktebene berücksichtigt. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Gesamtüberleben

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, allerdings ist das Gesamtüberleben ein harter Endpunkt, der objektiv und eindeutig bewertbar ist.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Mortalität wurde operationalisiert durch das Gesamtüberleben. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, ist jedoch objektiv messbar. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Die Erhebung der Endpunkte progressionsfreies Überleben und progressionsfreies Überleben 2 erfolgte durch den Prüfarzt. Aufgrund der fehlenden Verblindung kann ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde nicht verblindet erhoben. Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt. Aufgrund der fehlenden Verblindung kann für diesen Endpunkt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

---

### Endpunkt: Tumoransprechen

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Die Erhebung des Tumoransprechens erfolgte durch den Prüfarzt. Aufgrund der fehlenden Verblindung kann für diese Endpunkte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Tumoransprechen wurde nicht verblindet erhoben. Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt. Aufgrund der fehlenden Verblindung kann für diesen Endpunkt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse der objektiven Ansprechraten wurde basierend auf allen Patienten des FAS durchgeführt, die zu Beginn eine messbare Erkrankung aufwiesen. Da dies für alle Patienten des FAS zutraf, wurde somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur Folgetherapie****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde nach der Beendigung der Studientherapie erfasst und wurde nicht durch das CSP geregelt, sondern ist rein von der therapeutischen Notwendigkeit abhängig. Aus diesem Grund wird nicht davon ausgegangen, dass die fehlende Verblindung einen Einfluss auf die Ergebnisse des Endpunktes hat.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde nicht verblindet erhoben. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde nach der Beendigung der Studientherapie erfasst und wurde nicht durch das CSP geregelt, sondern ist rein von der therapeutischen Notwendigkeit abhängig. Aus diesem Grund wird nicht davon ausgegangen, dass die fehlende Verblindung einen Einfluss auf die Ergebnisse des Endpunktes hat. Die Analyse der Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde basierend auf allen Patienten des FAS durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Symptomatik und Gesundheitszustand****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Die Fragebögen wurden von den Patienten selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Symptomatik und Gesundheitszustand wurde nicht verblindet erhoben. Die Fragebögen wurden von den Patienten selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Der Anteil an berücksichtigten Patienten in der ITT-Population war zwischen den Studienarmen vergleichbar. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Die Rücklaufquote war zu Baseline hoch und reduzierte sich während der Behandlungszeit. Für die Globale Kohorte und die Gepoolte Analyse betrug die Rücklaufquote für alle Fragebögen bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1  $\geq 70\%$  in beiden Studienarmen. Ab Zyklus 7 Tag 1 sanken die Rücklaufquoten für alle Fragebögen im EP-Arm auf unter 70%. Daher wurden für die Globale Kohorte und die Gepoolte Analyse Analysen durchgeführt unter Berücksichtigung aller Daten bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1. Für die Chinesische Kohorte betrug die Rücklaufquote für alle Fragebögen bis einschließlich Zyklus 7 Tag 1  $\geq 70\%$  in beiden Studienarmen. Ab Zyklus 8 Tag 1 sanken die Rücklaufquoten für alle Fragebögen im EP-Arm auf unter 70%. Daher wurden für die Chinesische Kohorte Analysen durchgeführt unter Berücksichtigung aller Daten bis einschließlich Zyklus 7 Tag 1.

Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Die Fragebögen wurden von den Patienten selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht verblindet erhoben. Die Fragebögen wurden von den Patienten selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Der Anteil an berücksichtigten Patienten in der ITT-Population war zwischen den Studienarmen vergleichbar. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Die Rücklaufquote war zu Baseline hoch und reduzierte sich während der Behandlungszeit. Für die Globale Kohorte und die Gepoolte Analyse betrug die Rücklaufquote bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1  $\geq 70\%$  in beiden Studienarmen. Ab Zyklus 7 Tag 1 sanken die Rücklaufquoten im EP-Arm auf unter 70%. Daher wurden für die Globale Kohorte und die Gepoolte Analyse Analysen durchgeführt unter Berücksichtigung aller Daten bis einschließlich Zyklus 6 Tag 1. Für die Chinesische Kohorte betrug die Rücklaufquote bis einschließlich Zyklus 7 Tag 1  $\geq 70\%$  in beiden Studienarmen. Ab Zyklus 8 Tag 1 sanken die Rücklaufquoten im EP-Arm auf unter 70%. Daher wurden für die Chinesische Kohorte Analysen durchgeführt unter Berücksichtigung aller Daten bis einschließlich Zyklus 7 Tag 1.

Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden. Jedoch liegen für die Einteilung der unerwünschten Ereignisse in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde nicht verblindet erhoben. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden. Jedoch liegen für die Einteilung der unerwünschten Ereignisse in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem SAS. Somit konnte von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. In der Globalen Kohorte lag die mediane Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse für Patienten im Durvalumab+EP-Arm bei 211 Tagen und im Vergleichsarm bei 184 Tagen. Für die Chinesische Kohorte waren es 178 Tage bzw. 161 Tage, in der Gepoolten Analyse waren es 207 Tage bzw. 176 Tage. Durch den längeren Beobachtungszeitraum im Durvalumab+EP-Arm waren die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Durvalumab+EP verzerrt. Aus diesem Grund wurde post-hoc die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses analysiert.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse der Kategorie schwerwiegend und schwer als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (andere Endpunktkategorien unerwünschter Ereignisse als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der CASPIAN-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Für die unerwünschten Ereignisse, die nicht der Kategorie schwerwiegend oder schwer zugeordnet werden können, liegen keine klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde nicht verblindet erhoben. Für die unerwünschten Ereignisse, die nicht der Kategorie schwerwiegend oder schwer zugeordnet werden können, liegen keine klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem SAS. Somit konnte von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. In der Globalen Kohorte lag die mediane Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse für Patienten im Durvalumab+EP-Arm bei 211 Tagen und im Vergleichsarm bei 184 Tagen. Für die Chinesische Kohorte waren es 178 Tage bzw. 161 Tage, in der Gepoolten Analyse waren es 207 Tage bzw. 176 Tage. Durch den längeren Beobachtungszeitraum im Durvalumab+EP-Arm waren die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Durvalumab+EP verzerrt. Aus diesem Grund wurde post-hoc die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses analysiert.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse, die nicht der Kategorie schwerwiegend und schwer zugeordnet werden können, als hoch bewertet.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---