



IQWiG-Berichte – Nr. 1082

**Durvalumab
(kleinzelliges
Lungenkarzinom) –**

2. Addendum zum Auftrag A20-87

Addendum

Auftrag: A21-19
Version: 1.0
Stand: 12.03.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A20-87

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

09.02.2021

Interne Auftragsnummer

A21-19

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Kranz
- Lars Beckmann
- Daniela Preukschat
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogene Lebensqualität	2
2.1.1 Ereigniszeitanalysen zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D VAS.....	2
2.1.2 MMRM-Analysen zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D VAS.....	2
2.1.3 Ereigniszeitanalysen zum Instrument Patient’s Global Impression of Health	3
2.2 Nebenwirkungen	3
2.2.1 Auswertungen zu UEs unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie.....	3
2.2.2 Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) bei Frauen.....	4
2.3 Zusammenfassung	4
3 Literatur	6
Anhang A – Ereigniszeitanalysen PGIC, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 + QLQ-LC13, unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie	7
A.1 – Ereigniszeitanalysen PGIC und EQ-5D VAS	7
A.2 – Kaplan-Meier-Kurven EQ-5D VAS	8
A.3 – Ereigniszeitanalysen EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13	9
A.4 – Kaplan-Meier-Kurven zu Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13	14
A.5 – Kaplan-Meier-Kurven zum globalen Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	23
A.6 – Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Durvalumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	7
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie.....	9
Tabelle 4: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	26

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand, EQ-5D VAS.....	8
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Fatigue (EORTC QLQ-C30).....	14
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30).....	14
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schmerzen (EORTC QLQ-C30)	15
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Dyspnoe (EORTC QLQ-C30).....	15
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30)	16
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Appetitverlust (EORTC QLQ-C30)	16
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Obstipation (EORTC QLQ-C30)	17
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Diarrhö (EORTC QLQ-C30).....	17
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Alopezie (EORTC QLQ-LC13).....	18
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Bluthusten (EORTC QLQ-LC13).....	18
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Dysphagie (EORTC QLQ-LC13).....	19
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13).....	19
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Husten (EORTC QLQ-LC13)	20
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13).....	20
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13)	21
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schmerzen (Arm / Schulter) (EORTC QLQ-LC13)	21
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13).....	22
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13).....	22
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Skala globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30)	23

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Skala körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30).....	23
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Skala Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30)	24
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Skala emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30)	24
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Skala kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30).....	25
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Skala soziale Funktion (EORTC QLQ-C30).....	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ES-SCLC	Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PGIC	Patient's Global Impression of Change
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
UE	unerwünschtes Ereignis
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.02.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-87 (Durvalumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] Ergebnisse der Studie CASPIAN zum Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (nachfolgend Durvalumab + Chemotherapie genannt) im Vergleich zu Etoposid mit entweder Carboplatin oder Cisplatin (nachfolgend Chemotherapie genannt) bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom (ES-SCLC) vorgelegt. In der Studie CASPIAN wurden patientenberichtete Endpunkte mittels des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 und Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13), der visuellen Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D VAS) sowie des Patient's Global Impression of Health (PGIC) erhoben. Für die Nutzenbewertung wurden für den EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 sowie die EQ-5D VAS Analysen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) herangezogen, da in die vom pU im Dossier vorgelegten Ereigniszeitanalysen nicht alle erhobenen Daten eingehen. Für den PGIC lagen im Dossier des pU keine verwertbaren Daten vor.

Mit seiner Stellungnahme [3,4] hat der pU zum einen für die MMRM-Analysen (EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D VAS) Angaben zur Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Kohorten (Heterogenitätstests) sowie Subgruppenanalysen nachgereicht. Zum anderen hat der pU für diese Endpunkte nach der mündlichen Anhörung Ereigniszeitanalysen über den gesamten Erhebungszeitraum nachgereicht [5]. Darüber hinaus legt der pU mit seiner Stellungnahme Ereigniszeitanalysen für das Instrument PGIC und Daten zu unerwünschten Ereignissen mit einer Nachbeobachtungsdauer von 90 Tagen unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie vor.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden vom pU vorgelegten zusätzlichen Daten unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt:

- Auswertungen zu Heterogenitätstests für Faktor Kohorte und Subgruppenanalysen zu den Mixed-Model-for-repeated-Measurements(MMRM)-Analysen oder, sofern nach der mündlichen Anhörung vom pU nachgereicht, Auswertung der Ereigniszeitanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten erhoben mittels den Instrumenten EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D VAS
- Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung) des PGIC
- unerwünschte Ereignisse (UEs) bis 90 Tage nach Absetzen der Studienmedikation (unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Die im Dossier des pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen für die patientenberichteten Endpunkte erhoben mittels EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte) und EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte) sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da dort nur Ereignisse bis Zyklus 6 in die Auswertungen eingehen [1,2]. Nach der mündlichen Anhörung reichte der pU Ereigniszeitanalysen für die genannten Endpunkte über den gesamten Erhebungszeitraum auf Basis der Metaanalyse (globale Kohorte und Kohorte in China) nach [5]. Diese Auswertungen sind jedoch unvollständig. Es fehlen Subgruppenanalysen sowie Heterogenitätstests für den Faktor Kohorte und Auswertungen für die einzelnen Kohorten.

Die Ergebnisse der nachgereichten Ereigniszeitanalysen über den gesamten Erhebungszeitraum unterscheiden sich in den Ereignisraten relevant von den Auswertungen bis Zyklus 6 im Dossier des pU. Dies unterstützt die Einschätzung in der Dossierbewertung, dass die mit dem Dossier vorgelegten Analysen nicht adäquat sind. Des Weiteren zeigen sich in den Ereigniszeitanalysen bis Zyklus 6 für die oben genannten Endpunkte mehrere Effektmodifikationen durch die für die Dossierbewertung relevanten Merkmale Alter, Geschlecht und Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Ob in den Auswertungen über den gesamten Erhebungszeitraum ebenfalls Effektmodifikation bestehen, kann aufgrund der fehlenden Analysen nicht beurteilt werden. Die nachgereichten Ereigniszeitanalysen über den gesamten Erhebungszeitraum sind durch die fehlenden Analysen, insbesondere zu Subgruppen, mit hoher Unsicherheit behaftet und werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (Ergebnisse sind ergänzend in Anhang A dargestellt). Stattdessen werden, wie bereits in der Dossierbewertung A20-87, die MMRM-Analysen zur Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.1.2).

Darüber hinaus reicht der pU für die EQ-5D VAS lediglich Auswertungen mit dem Responsekriterium 10 Punkte nach. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [6,7] erläutert, sollte ein Responsekriterium jedoch, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU nachgereichte Analyse (Responsekriterium 10 Punkte) ist deshalb bereits allein aus diesem Grund nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

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

Für die in der Dossierbewertung [1] herangezogenen MMRM-Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten erhoben mittels EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D

VAS, reicht der pU in seiner Stellungnahme [3,4] Heterogenitätstests und Subgruppenanalysen nach. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Kohorten (Heterogenitätstests für den Faktor Kohorte)

Es zeigt sich für die oben genannten Endpunkte eine homogene Datenlage zwischen der globalen Kohorte und der Kohorte in China.

Subgruppenanalysen

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

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

Es zeigen sich auf Basis der in der Dossierbewertung A20-87 [1] beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen.

2.1.3 Ereigniszeitanalysen zum Instrument Patient's Global Impression of Health

Die vom pU in seiner Stellungnahme [3] nachgereichten Daten zur Zeit bis zur Verschlechterung (Kategorien „viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“) des PGIC auf Basis der Metaanalyse sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Es ist unklar, ob alle verfügbaren Daten in die Ereigniszeitanalyse eingehen oder ob, wie im Dossier des pU für die Auswertungen der Instrumente EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D VAS, nur Erhebungen bis Zyklus 6 berücksichtigt wurden. Zusätzlich fehlen Kaplan-Meier-Kurven, Subgruppenanalysen, Heterogenitätstests für den Faktor Kohorte und Auswertungen für die einzelnen Kohorten zu diesem Endpunkt. Daher werden die Auswertungen des PGIC nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (Ergebnisse sind ergänzend in Anhang A dargestellt).

2.2 Nebenwirkungen

2.2.1 Auswertungen zu UEs unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie

Der pU legt in seiner Stellungnahme neue Auswertungen zu UEs auf Basis der Metaanalyse vor. Diese umfassen alle Ereignisse bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, im Gegensatz zu den Auswertungen im Dossier des pU jedoch unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie. Diese Auswertung ist prinzipiell für die Nutzenbewertung zu bevorzugen, da sie einen längeren Beobachtungszeitraum abbildet.

Die vom pU nachgereichten Auswertungen für die Operationalisierung UEs unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie sind jedoch unvollständig. Es liegen nur für die folgenden übergeordneten Endpunkte zu UEs Auswertungen vor:

- UEs
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
- schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events-[CTCAE]-Grad ≥ 3)
- Abbruch wegen UEs
- immunvermittelte UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Kaplan-Meier-Kurven sowie Subgruppenanalysen, Heterogenitätstests für den Faktor Kohorte, Auswertungen für die einzelnen Kohorten, Auswertungen auf Basis von Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) liegen für diese Auswertungen hingegen nicht vor. Aufgrund dessen und weil sich in den Gesamtraten keine relevanten Unterschiede in den beobachteten Effekten im Vergleich zu den für die Dossierbewertung herangezogenen Auswertungen zeigen, werden in der vorliegenden Situation weiterhin die bereits mit dem Dossier vorliegenden Auswertungen herangezogen. Die nachgereichten Daten zu den Endpunkten zu UEs sind in Anhang A dargestellt.

2.2.2 Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) bei Frauen

Für die immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich im Dossier eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Der pU legt im Dossier für diesen Endpunkt jedoch keinen p-Wert (möglich wäre z. B. ein unstratifizierter Log-Rank-Test) für die immunvermittelten schweren UEs in der Subgruppe der Frauen vor. Der pU reicht weder in der Stellungnahme noch (trotz expliziter Nachfrage) im Nachgang der mündlichen Anhörung einen p-Wert für die immunvermittelten schweren UEs bei Frauen nach. Bei der abschließenden Bewertung wird die Effektmodifikation weiterhin berücksichtigt und ein möglicher Anhaltspunkt für einen höheren Schaden nicht ausgeschlossen.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Durvalumab + Chemotherapie aus der Dossierbewertung A20-87 nicht. Die nachgereichten Subgruppenanalysen auf Basis der MMRM-Auswertungen für die Endpunkte EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D VAS zeigen keine relevanten Effektmodifikationen und haben daher keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung.

Wie in Kapitel 2 beschrieben sind die vom pU nachgereichten Daten unvollständig. Des Weiteren sind die in der Dossierbewertung beschriebenen Limitationen der Studie CASPIAN nach dem Stellungnahmeverfahren nicht hinreichend entkräftet, weswegen die Aussagesicherheit weiterhin reduziert bleibt. Auf Basis der Studie CASPIAN können daher weiterhin maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-87 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Durvalumab + Chemotherapie^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) ^c	Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ▪ Frauen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; Ausmaß nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich
<p>a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c. In die Studie CASPIAN wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit asymptomatischen oder zuvor behandelten Hirnmetastasen eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. mit symptomatischen Hirnmetastasen übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 19.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/A20-87_Durvalumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Durvalumab (Imfinzi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 19.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/596/#dossier>.
3. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1015: Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/596/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN); study D419QC00001; Zusatzanalysen eingereicht mit der Stellungnahme [unveröffentlicht]. 2021.
5. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN); study D419QC00001; Nachreichung von Auswertungen nach der mündlichen Anhörung [unveröffentlicht]. 2021.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

Anhang A – Ereigniszeitanalysen PGIC, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 + QLQ-LC13, unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie

A.1 – Ereigniszeitanalysen PGIC und EQ-5D VAS

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung ^c)					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	6,9 [4,6; 12,9] 147 (45,8)	321	9,2 [6,4; 12,3] 120 (37,4)	1,10 [0,86; 1,40]; 0,470
Gesundheitszustand (PGIC, Zeit bis zur Verschlechterung ^g)					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	n. e. 26 (8,8)	321	n. e. 28 (9,9)	0,54 [0,31; 0,93]; 0,023
<p>a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid</p> <p>b. HR und 95 %-KI: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert für die geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 (Cisplatin / Carboplatin); für die Metanalyse zusätzlich nach Kohorte (Global / China)</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten aus 1 Studienzentrum in der Ukraine wurden aufgrund fehlerhafter Datenerhebung nicht berücksichtigt. Dabei handelt es sich um 16 (Angabe im Studienbericht) oder 17 (Angabe im SAP) randomisierte Patientinnen und Patienten.</p> <p>e. berechnet aus Metaanalyse</p> <p>f. Insgesamt 2 Patientinnen und Patienten wurden sowohl in die Kohorte in China als auch in die globale Kohorte eingeschlossen. Diese Patientinnen und Patienten wurden für die Metanalyse der Kohorte in China zugeordnet.</p> <p>g. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; Verschlechterung definiert als Patientinnen und Patienten in Kategorie „Sehr viel schlechter“ und „Viel schlechter“</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; PGIC: Patient's Global Impression of Change; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan; VAS: visuelle Analogskala</p>					

A.2 – Kaplan-Meier-Kurven EQ-5D VAS

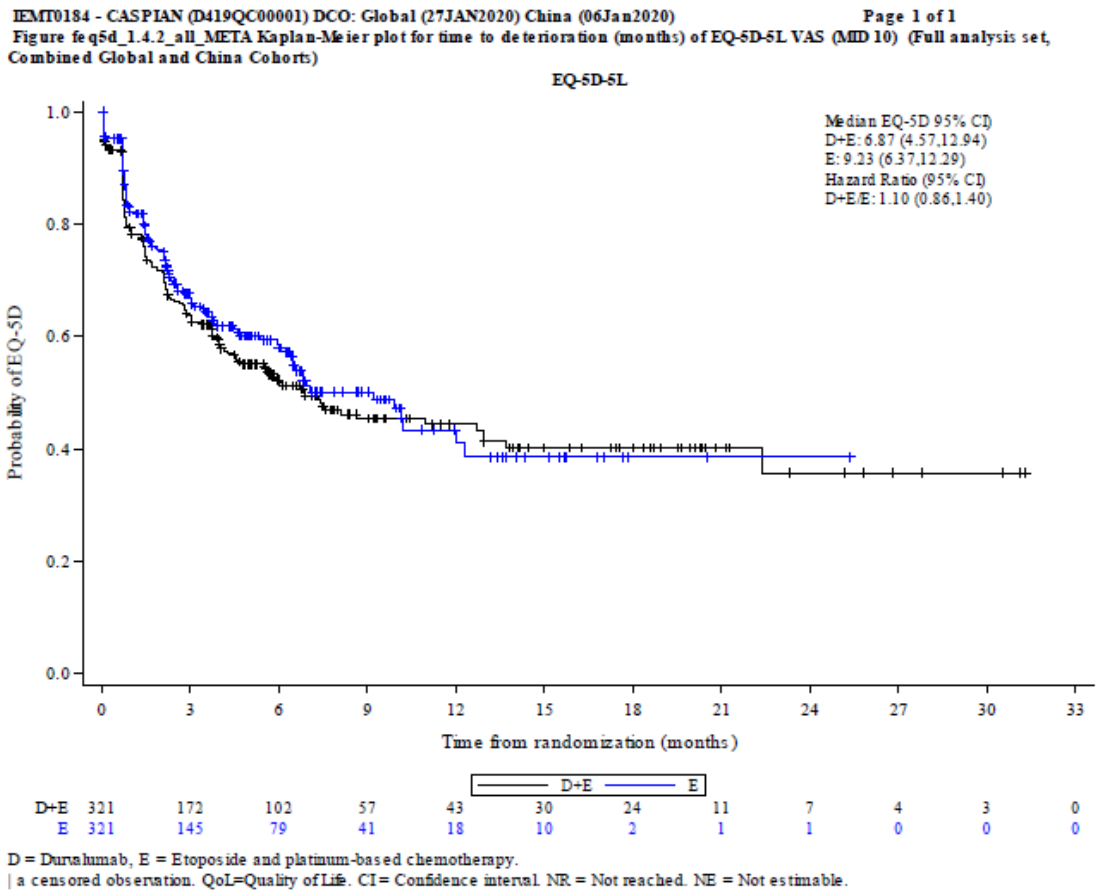


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand, EQ-5D VAS

A.3 – Ereigniszeitanalysen EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Zeit bis zur Verschlechterung ^c)					
Fatigue					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	2,8 [2,1; 3,7] 186 (57,9)	321	2,2 [1,6; 3,0] 178 (55,5)	0,94 [0,76; 1,15]; 0,551
Übelkeit und Erbrechen					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	6,2 [3,0; 8,7] 159 (49,5)	321	4,6 [2,8; 7,2] 150 (46,7)	0,92 [0,74; 1,16]; 0,503
Schmerzen					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	5,6 [4,6; 7,2] 167 (52,0)	321	7,4 [5,8; 9,5] 127 (39,6)	1,17 [0,93; 1,48]; 0,181
Dyspnoe					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	n. e. [8,5; n. b.] 119 (37,1)	321	10,2 [8,2; n. b.] 105 (32,7)	1,01 [0,77; 1,31]; 0,960
Schlaflosigkeit					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	11,7 [7,2; n. b.] 128 (39,9)	321	8,0 [6,5; n. b.] 120 (37,4)	0,90 [0,70; 1,16]; 0,433

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Appetitverlust					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	6,8 [4,7; 12,0] 154 (48,0)	321	6,4 [4,4; 9,0] 140 (43,6)	0,93 [0,74; 1,17]; 0,552
Obstipation					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	13,0 [7,6; 19,1] 132 (41,1)	321	n. e. [9,3; n. b.] 106 (33,0)	1,11 [0,86; 1,44]; 0,415
Diarrhö					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	31,1 [31,1; n. b.] 80 (24,9)	321	n. e. [11,2; n. b.] 86 (26,8)	0,75 [0,55; 1,03]; 0,073
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen, Zeit bis zur Verschlechterung^e)					
Alopezie					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	0,8 [0,8; 0,8] 265 (82,6)	321	0,8 [0,8; 0,8] 256 (79,8)	1,02 [0,86; 1,22]; 0,809
Bluthusten					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	n. e. 38 (11,8)	321	n. e. 37 (11,5)	0,81 [0,51; 1,29]; 0,377
Dysphagie					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	n. e. [17,6; n. b.] 90 (28,0)	321	25,9 [n. b.] 74 (23,1)	0,98 [0,72; 1,34]; 0,911

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Dyspnoe					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	5,6 [3,7; 7,4] 164 (51,1)	321	3,8 [2,6; 6,4] 155 (48,3)	0,91 [0,73; 1,14]; 0,412
Husten					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	n. e. [13,8; n. b.] 105 (32,7)	321	n. e. [10,2; n. b.] 93 (29,0)	0,96 [0,73; 1,28]; 0,788
Mundschmerzen					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	22,8 [11,5; n. b.] 104 (32,4)	321	17,1 [17,1; 25,9] 85 (26,5)	1,02 [0,76; 1,36]; 0,902
periphere Neuropathie					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	7,9 [6,0; 12,9] 135 (42,1)	321	6,3 [4,8; 10,2] 122 (38,0)	0,87 [0,68; 1,12]; 0,275
Schmerzen (Arm / Schulter)					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	13,9 [9,5; n. b.] 120 (37,4)	321	8,7 [6,2; n. b.] 116 (36,1)	0,83 [0,64; 1,07]; 0,150
Schmerzen (Brust)					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	n. e. [12,9; n. b.] 109 (34,0)	321	n. e. [11,1; n. b.] 90 (28,0)	1,05 [0,8; 1,4]; 0,717

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Schmerzen (andere)					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	6,5 [4,9; 12,0] 153 (47,7)	321	10,0 [5,6; 12,7] 122 (38,0)	1,06 [0,83; 1,34]; 0,661
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) ^g					
globaler Gesundheitsstatus					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	12,7 [7,9; n. b.] 127 (39,6)	321	8,4 [6,5; 14,1] 118 (36,8)	0,87 [0,67; 1,12]; 0,267
körperliche Funktion					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	13,1 [7,9; n. b.] 126 (39,3)	321	6,3 [4,4; 9,5] 135 (42,1)	0,74 [0,58; 0,95]; 0,019
Rollenfunktion					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	5,6 [3,6; 7,7] 164 (51,1)	321	4,5 [3,1; 6,7] 149 [46,4]	0,97 [0,77; 1,21]; 0,801
emotionale Funktion					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	n. e. [12,9; n. b.] 102 (31,8)	321	17,8 [7,3; n. b.] 99 (30,8)	0,79 [0,60; 1,05]; 0,110
kognitive Funktion					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	5,7 [4,6; 8,8] 157 (48,9)	321	5,6 [4,6; 6,5] 142 (44,2)	0,88 [0,70; 1,11]; 0,298

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
soziale Funktion					
CASPIAN – Global ^d	261	k. A.	260	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{d, e, f}	321	5,6 [2,8; 6,9] 170 (53,0)	321	4,4 [3,0; 7,2] 153 (47,7)	0,93 [0,75; 1,17]; 0,545
<p>a. Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin</p> <p>b. HR und 95 %-KI: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert für die geplante platinbasierte Chemotherapie zu Zyklus 1 (Cisplatin / Carboplatin); für die Metaanalyse zusätzlich nach Kohorte (Global / China)</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>d. Patientinnen und Patienten aus 1 Studienzentrum in der Ukraine wurden aufgrund fehlerhafter Datenerhebung nicht berücksichtigt. Dabei handelt es sich um 16 (Angabe im Studienbericht) oder 17 (Angabe im SAP) randomisierte Patientinnen und Patienten.</p> <p>e. berechnet aus Metaanalyse</p> <p>f. Insgesamt 2 Patientinnen und Patienten wurden sowohl in die Kohorte in China als auch in die globale Kohorte eingeschlossen. Diese Patientinnen und Patienten wurden für die Metaanalyse der Kohorte in China zugeordnet.</p> <p>g. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan</p>					

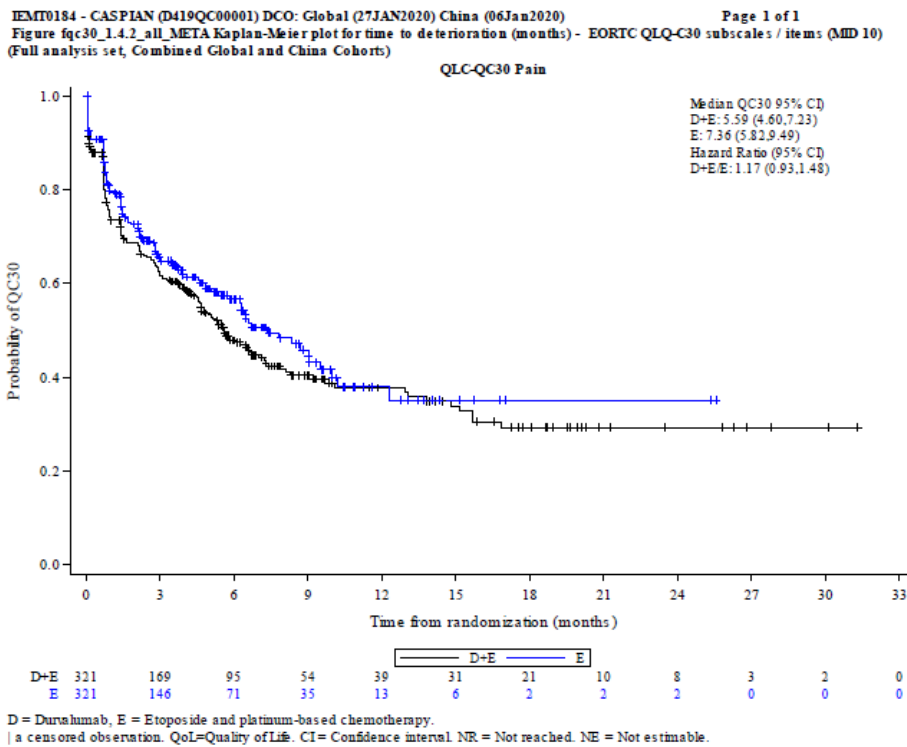


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schmerzen (EORTC QLQ-C30)

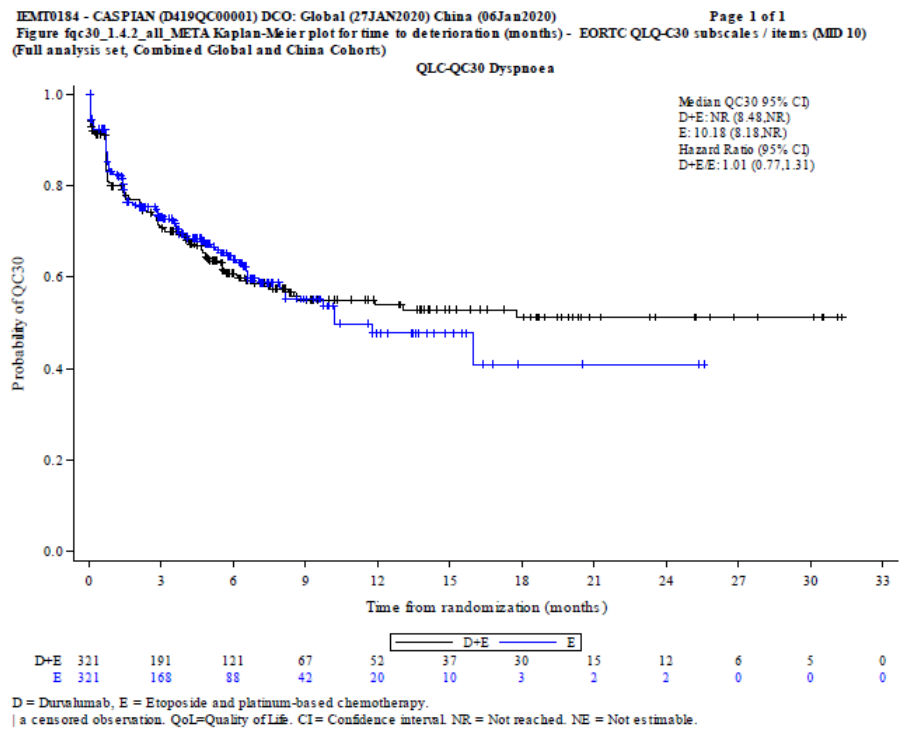


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Dyspnoe (EORTC QLQ-C30)

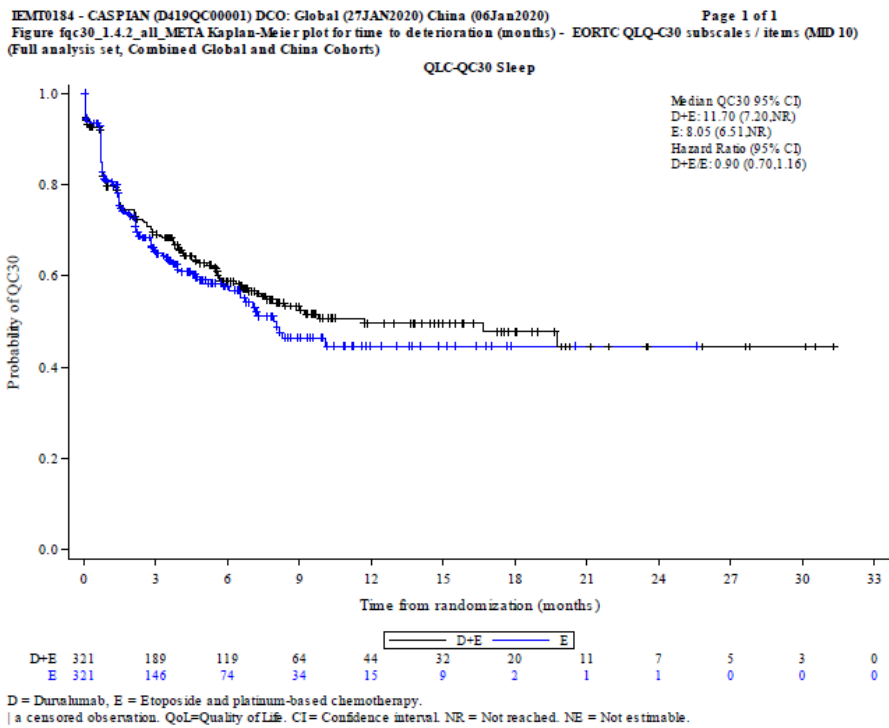


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30)

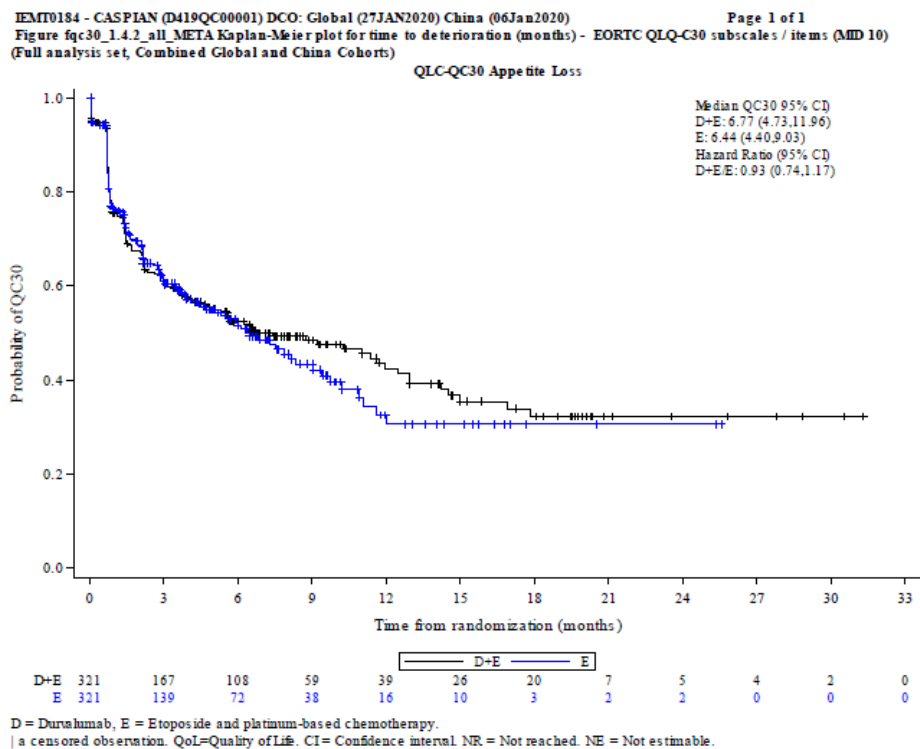


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Appetitverlust (EORTC QLQ-C30)

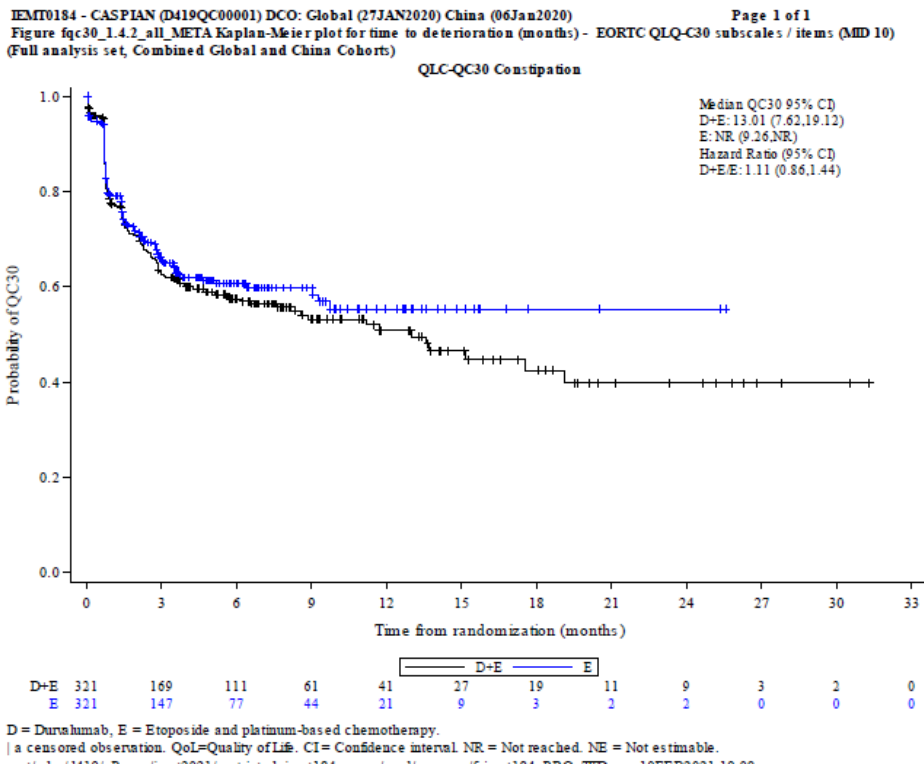


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Obstipation (EORTC QLQ-C30)

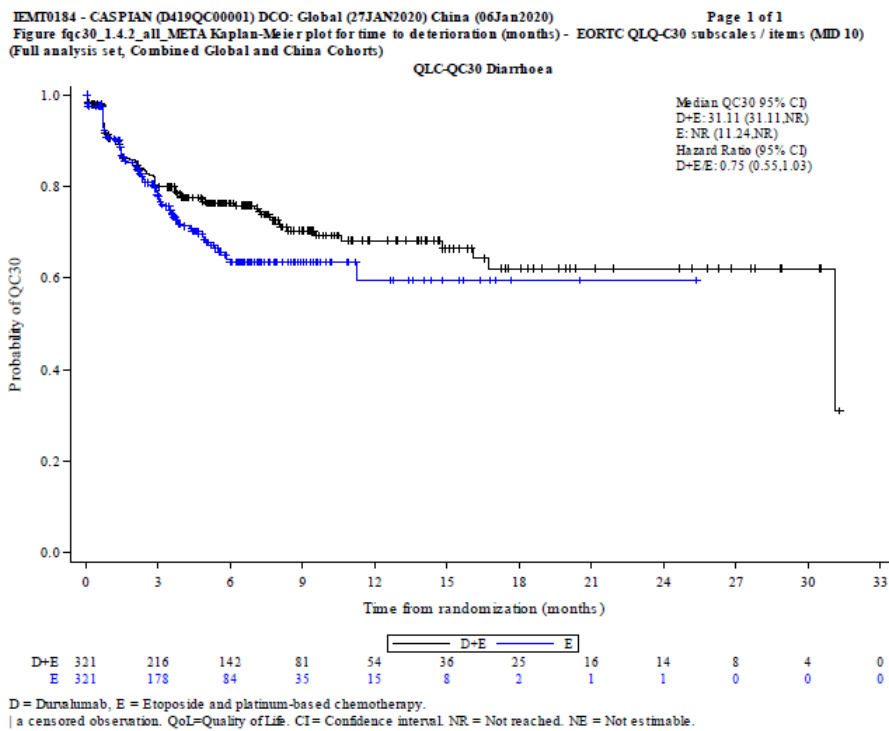


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

IEMT0184 - CASPIAN (D419QC00001) DCO: Global (27JAN2020) China (06Jan2020) Page 1 of 1
 Figure fig:lc13_1.4.2_all_META Kaplan-Meier plot for time to deterioration (months) of Side effect items of EORTC QLQ-LC13 (MD 10)(Full analysis set, Combined Global and China Cohorts)

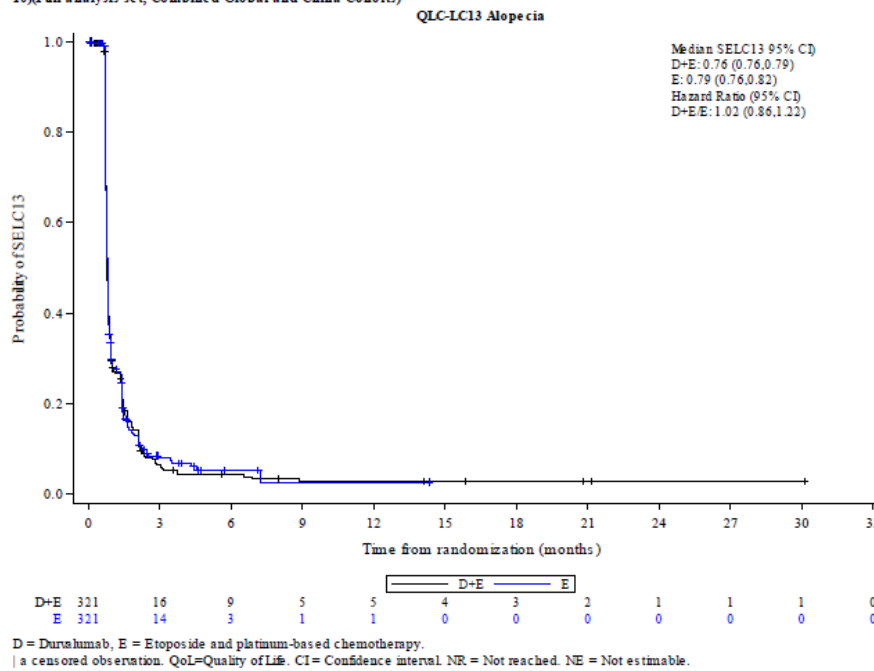


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Alopezie (EORTC QLQ-LC13)

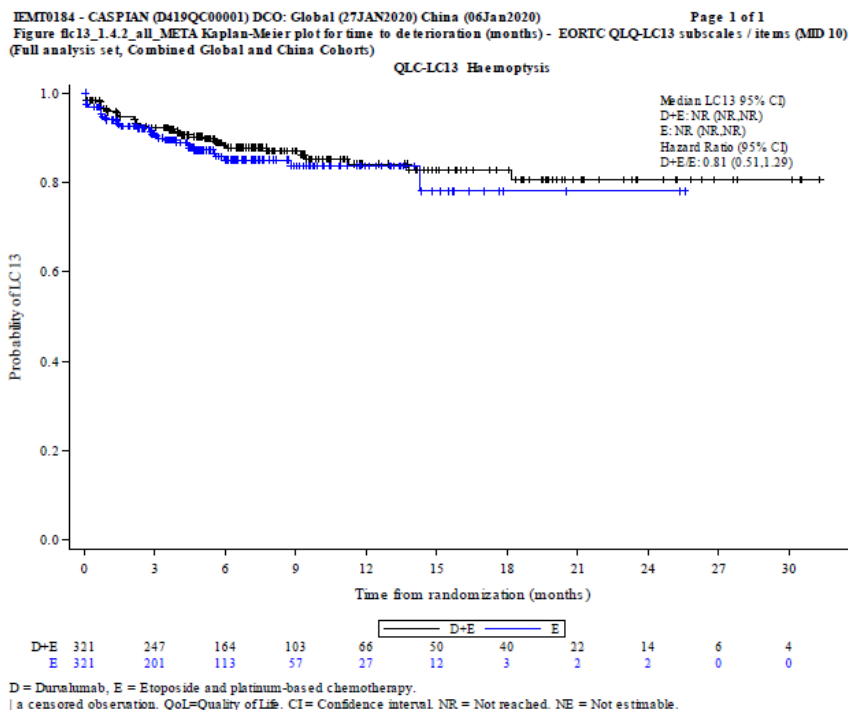


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Bluthusten (EORTC QLQ-LC13)

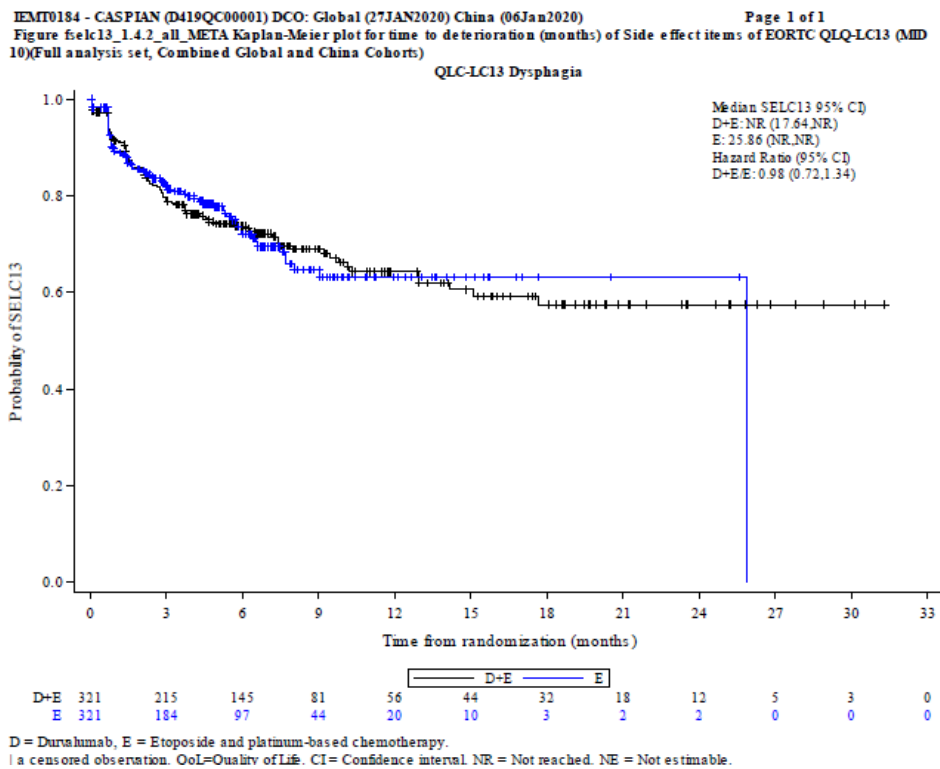


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Dysphagie (EORTC QLQ-LC13)

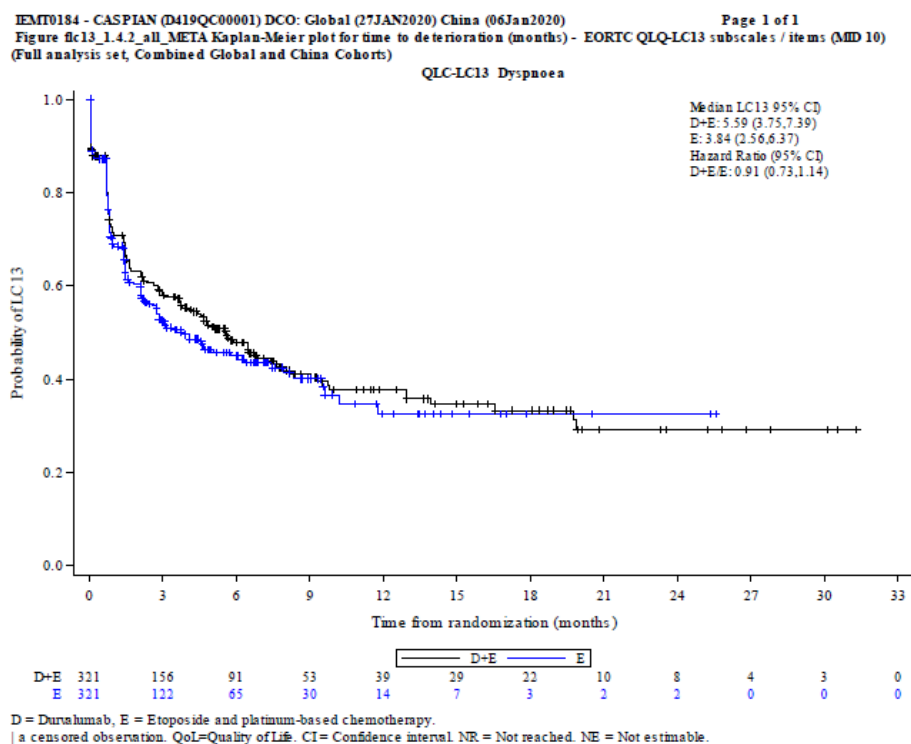


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13)

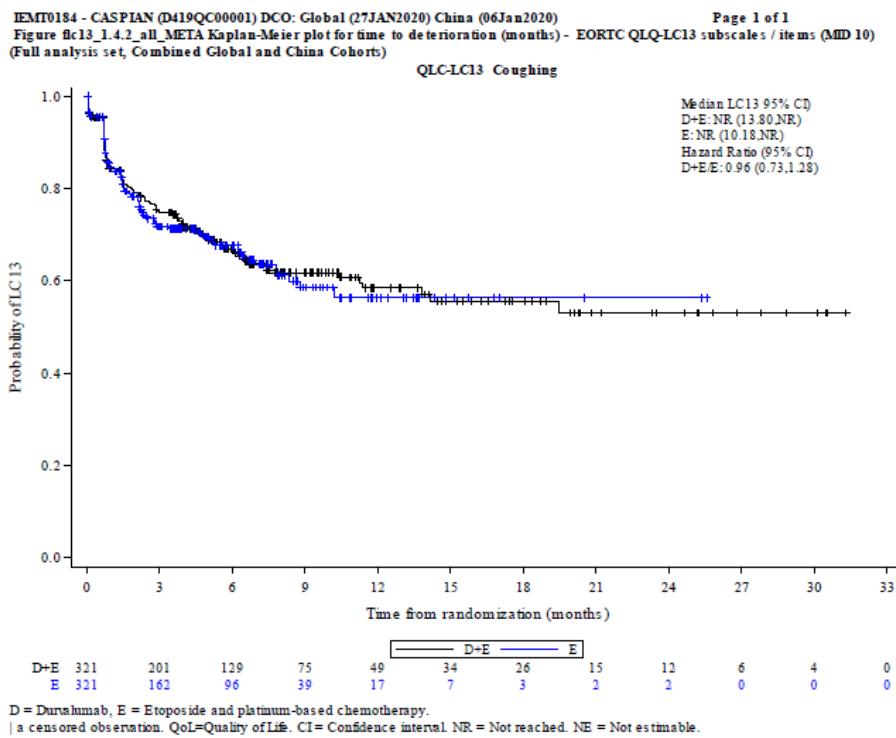


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Husten (EORTC QLQ-LC13)

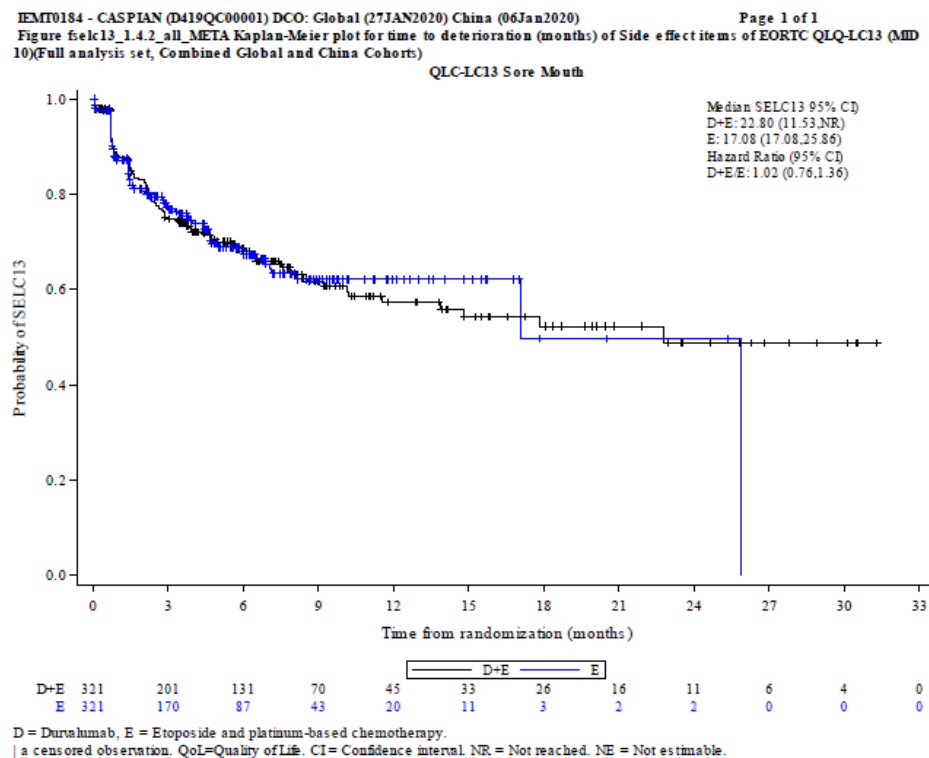


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13)

IENT0184 - CASPIAN (D419QC00001) DCO: Global (27JAN2020) China (06Jan2020) Page 1 of 1
 Figure flc13_1.4.2_all_META Kaplan-Meier plot for time to deterioration (months) of Side effect items of EORTC QLQ-LC13 (MID 10)(Full analysis set, Combined Global and China Cohort)

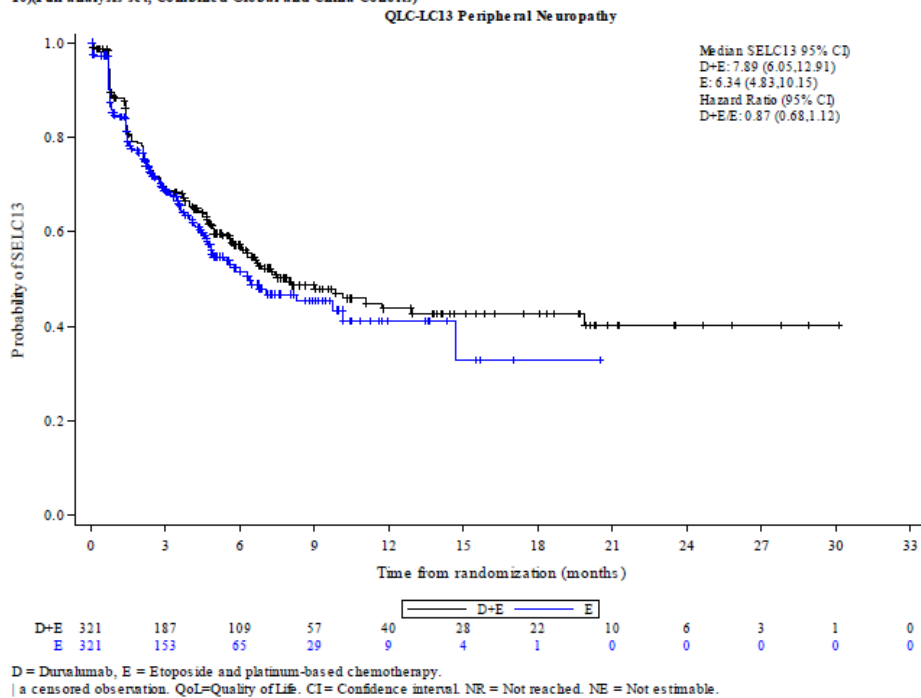


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13)

IENT0184 - CASPIAN (D419QC00001) DCO: Global (27JAN2020) China (06Jan2020) Page 1 of 1
 Figure flc13_1.4.2_all_META Kaplan-Meier plot for time to deterioration (months)- EORTC QLQ-LC13 subscales / items (MID 10) (Full analysis set, Combined Global and China Cohort)

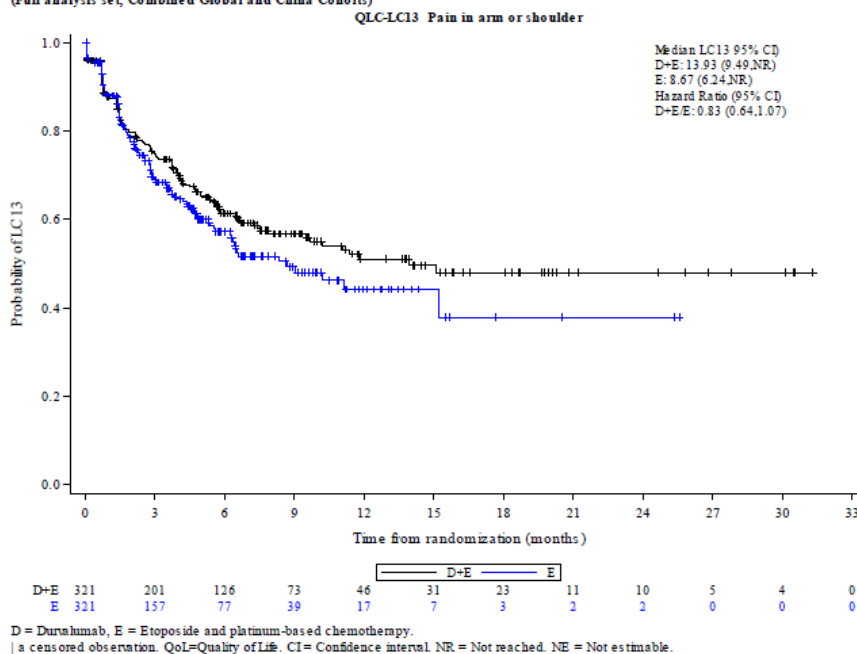


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schmerzen (Arm / Schulter) (EORTC QLQ-LC13)

IEMT0184 - CASPIAN (D419QC00001) DCO: Global (27JAN2020) China (06Jan2020) Page 1 of 1
 Figure flc13_1.4.2_all_META Kaplan-Meier plot for time to deterioration (months) - EORTC QLQ-LC13 subscales / items: (MD 10)
 (Full analysis set, Combined Global and China Cohorts)

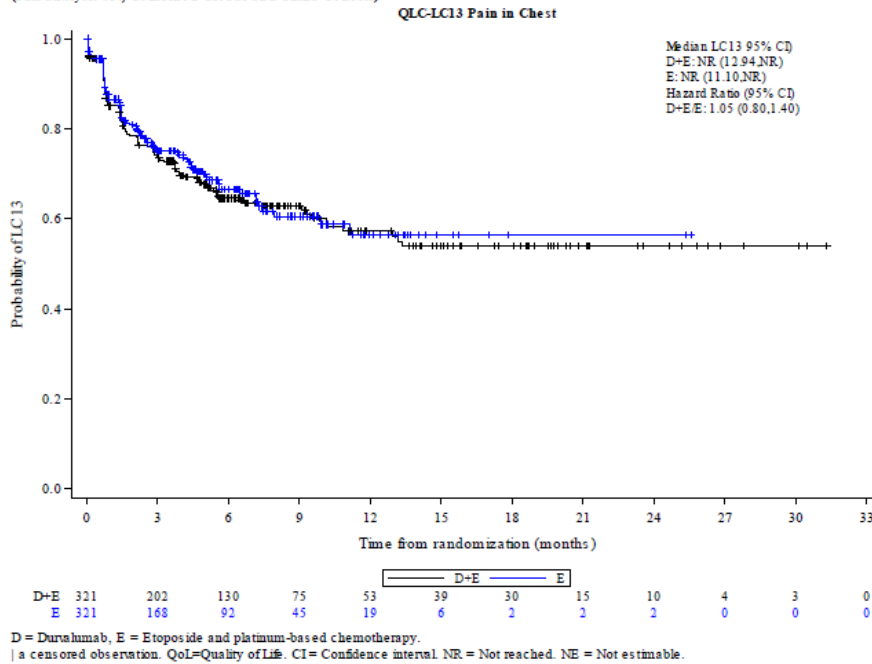


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13)

IEMT0184 - CASPIAN (D419QC00001) DCO: Global (27JAN2020) China (06Jan2020) Page 1 of 1
 Figure flc13_1.4.2_all_META Kaplan-Meier plot for time to deterioration (months) - EORTC QLQ-LC13 subscales / items: (MD 10)
 (Full analysis set, Combined Global and China Cohorts)

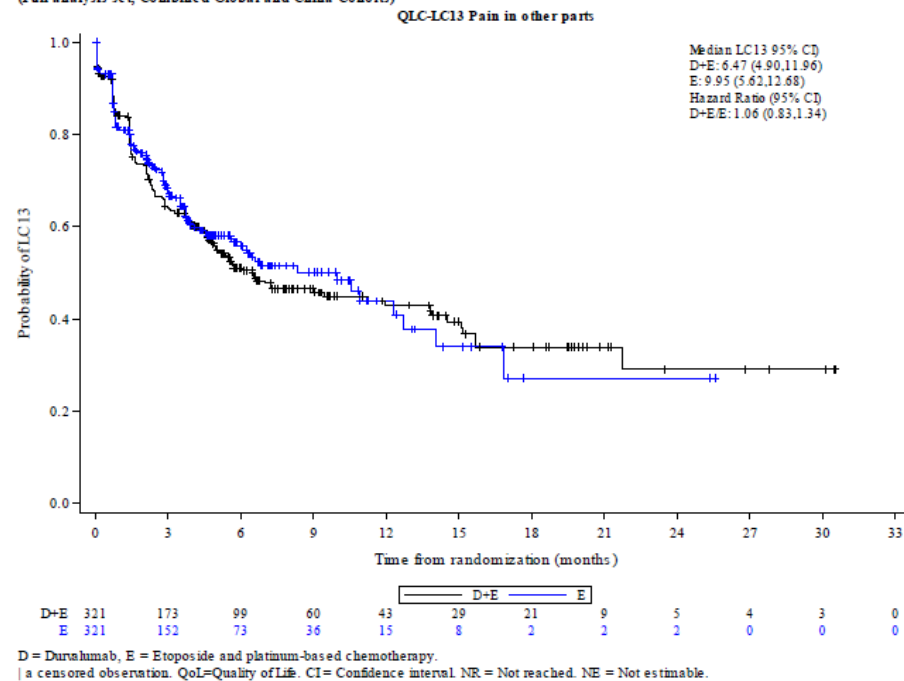


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zur Symptomatik, Symptomskala Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13)

A.5 – Kaplan-Meier-Kurven zum globalen Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

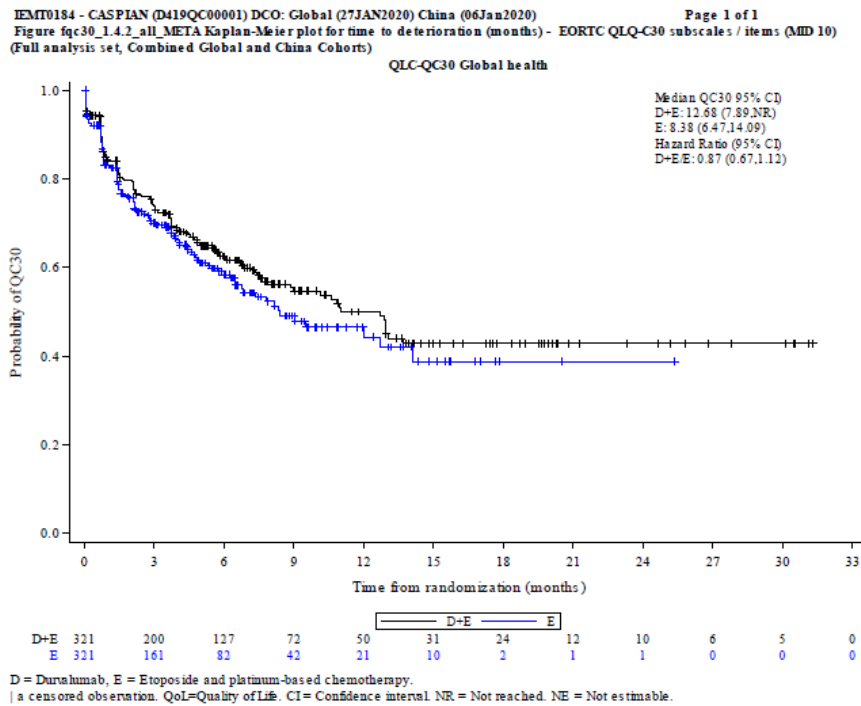


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Skala globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30)

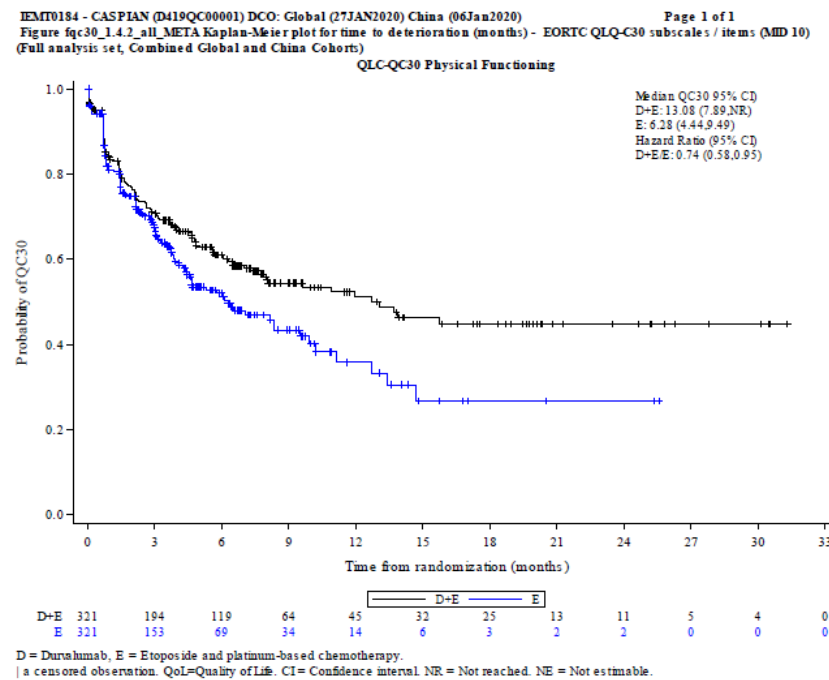


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Skala körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30)

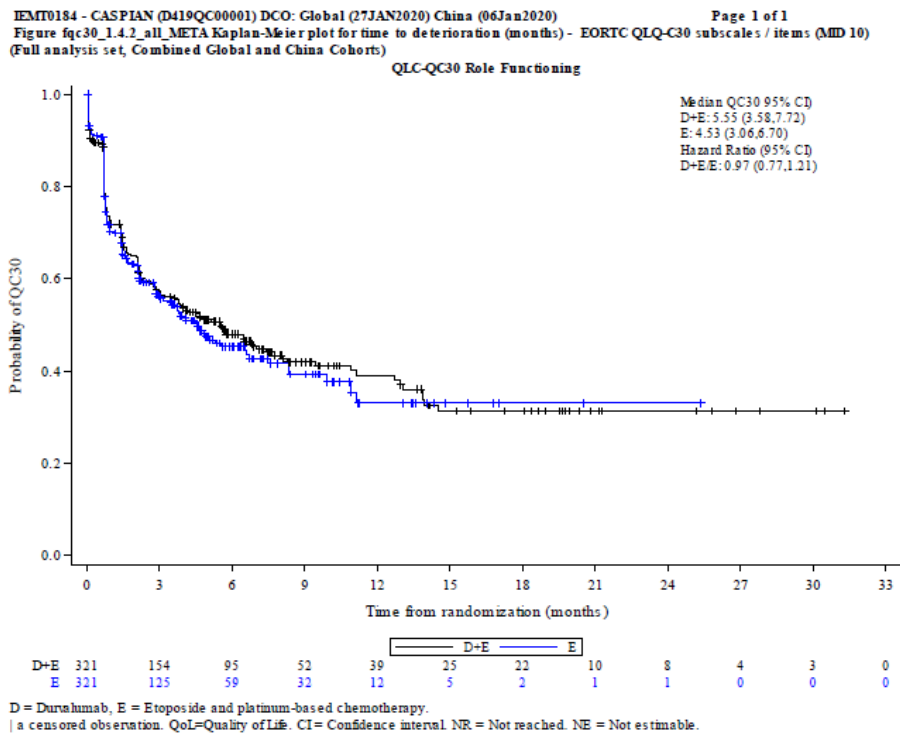


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Skala Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30)

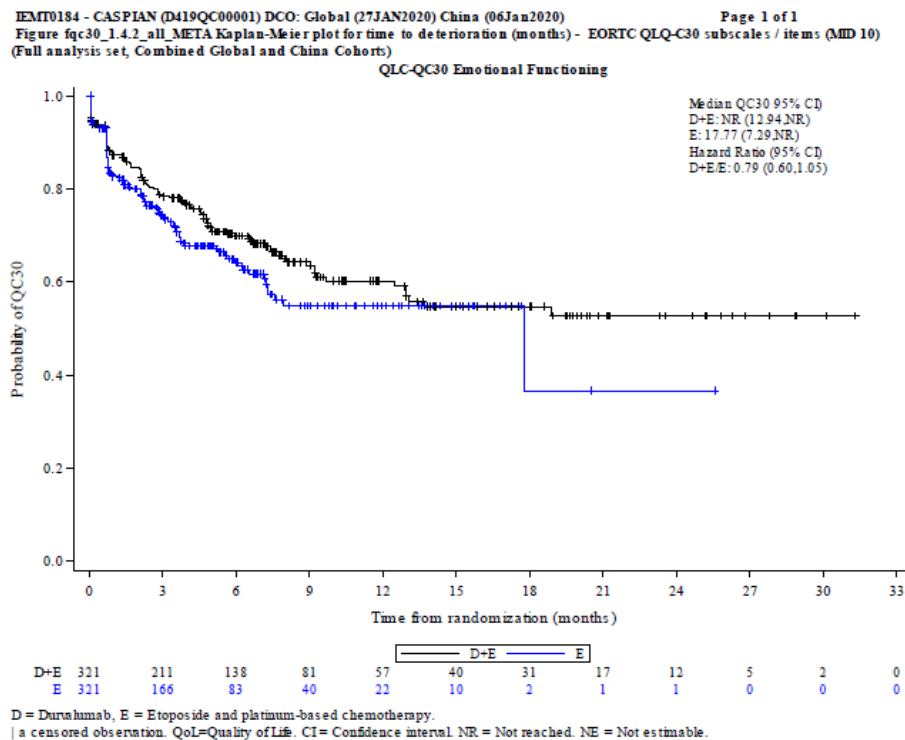


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Skala emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30)

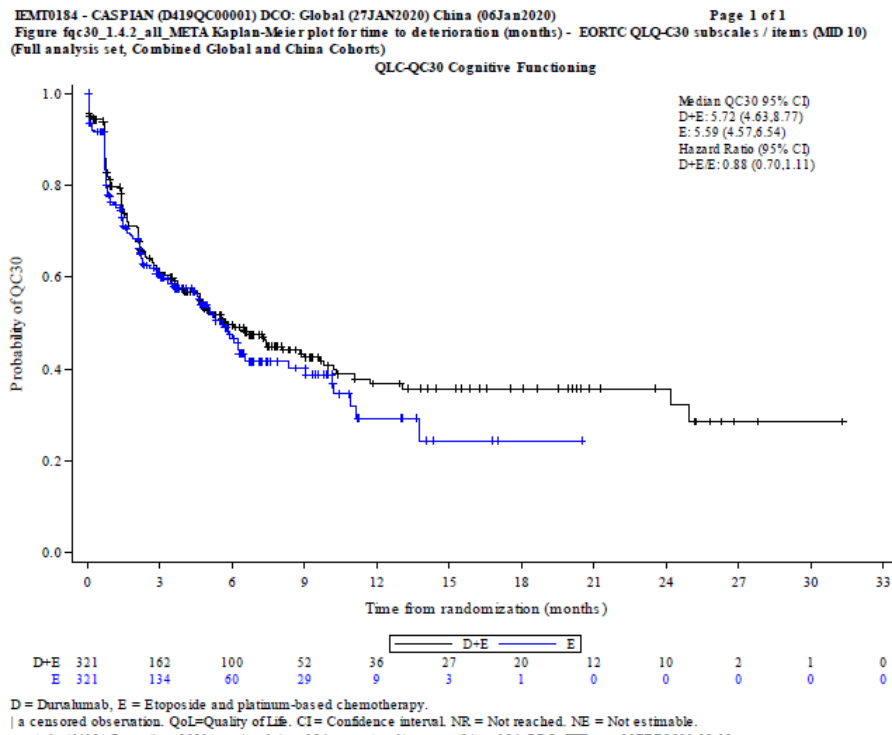


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Skala kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30)

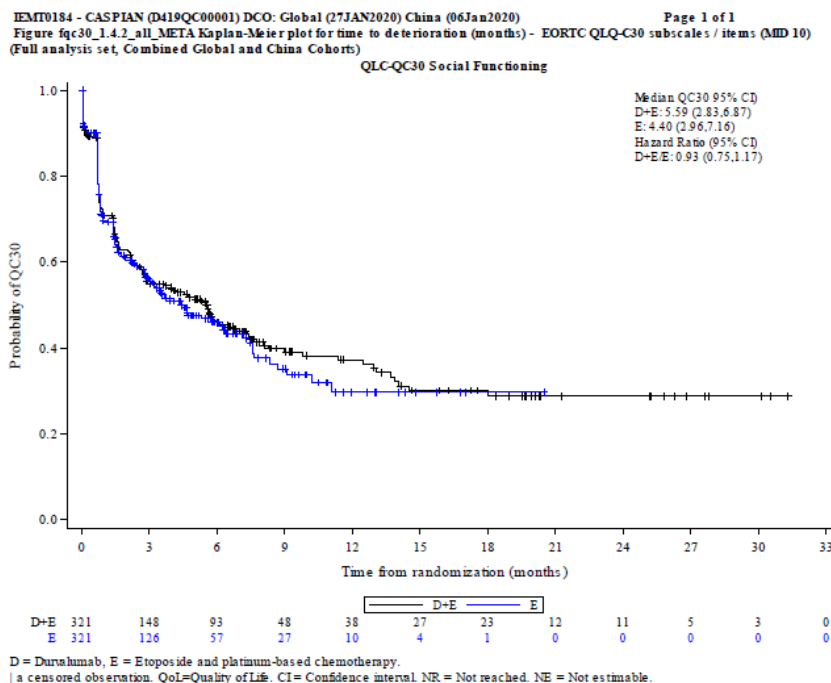


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Skala soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)

A.6 – Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Beginn einer FolgetherapieTabelle 4: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt; bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation)					
CASPIAN – Global	265	k. A.	266	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{c, d}	325	0,3 [0,2; 0,3] 320 (98,5)	327	0,3 [0,2; 0,3] 318 (97,2)	–
SUEs (bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation)					
CASPIAN – Global	265	k. A.	266	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{c, d}	325	n. e. [22,9; n. b.] 110 (33,8)	327	n. e. 119 (36,4)	0,78 [0,60; 1,02]; 0,072
schwere UEs ^c (bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation)					
CASPIAN – Global	265	k. A.	266	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{c, d}	325	0,5 [0,3; 0,7] 219 (67,4)	327	0,5 [0,3; 0,7] 222 (67,9)	0,98 [0,82; 1,18]; 0,855
Abbruch wegen UEs ^f (bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation)					
CASPIAN – Global	265	k. A.	266	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{c, d}	325	n. e. 37 (11,4)	327	n. e. 32 (9,8)	0,99 [0,61; 1,62]; 0,974
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt; bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation)					
CASPIAN – Global	265	k. A.	266	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{c, d}	325	21,6 [11,2; n. b.] 123 (37,8)	327	n. e. 71 (21,7)	–
immunvermittelte SUEs (bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation)					
CASPIAN – Global	265	k. A.	266	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{c, d}					Heterogenität unklar ^g

Tabelle 4: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Durvalumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Durvalumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
immunvermittelte schwere UEs ^c (bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation)					
CASPIAN – Global	265	k. A.	266	k. A.	–
CASPIAN – China	61	k. A.	62	k. A.	–
Gesamt ^{c, d}	325	14 (4,3)	327	6 (1,8)	1,91 [0,73; 5,50] 0,188
<p>a. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid</p> <p>b. HR [95 %-KI] aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf Likelihood-Ratio-Test</p> <p>c. berechnet aus Metaanalyse</p> <p>d. Insgesamt 2 Patientinnen und Patienten wurden sowohl in die Kohorte in China als auch in die globale Kohorte eingeschlossen. Diese Patientinnen und Patienten wurden für die Metaanalyse der Kohorte in China zugeordnet.</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>f. Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente</p> <p>g. Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich eine statistisch signifikante Heterogenität für den Faktor Kohorte für die in der Dossierbewertung herangezogene Auswertung. Da der pU für die nachgereichten Auswertungen zu UEs bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, unabhängig vom Beginn einer Folgetherapie keine Heterogenitätstests für den Faktor Kohorte vorlegt, kann eine statistisch signifikante Heterogenität nicht ausgeschlossen werden. Die Daten werden daher nicht dargestellt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					