



IQWiG-Berichte – Nr. 868

**Atezolizumab
(kleinzelliges
Lungenkarzinom) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-86
Version: 1.0
Stand: 13.01.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.10.2019

Interne Auftragsnummer

A19-86

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Prof. Dr Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marc Krause
- Katharina Hirsch
- Judith Gibbert
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Lampert
- Cornelia Rüdiger
- Florina Kerekes
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Atezolizumab, Carboplatin, Etoposid, Kleinzelliges Lungenkarzinom, Nutzenbewertung, NCT02763579

Keywords: Atezolizumab, Carboplatin, Etoposide, Small Cell Lung Carcinoma, Benefit Assessment, NCT02763579

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	xiv
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	21
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	23
2.4.3 Ergebnisse	24
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	37
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	40
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	40
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	44
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	46
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	48
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	48
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)	48
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	48
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)	49
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	49
2.7.3.2 Studienpool	50
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4)	50
2.7.4.1 Studiendesign und Population	50
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	53

2.7.4.3	Ergebnisse.....	55
2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	55
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	56
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	60
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	61
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4)	61
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4)	61
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4).....	62
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)	62
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	62
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	62
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)	63
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	63
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	63
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	63
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	63
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	64
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	64
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	64
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	64
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	64
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	67
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	67
3.2.1	Behandlungsdauer	68
3.2.2	Verbrauch	68
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	69

3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	69
3.2.6	Versorgungsanteile	70
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	71
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	72
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	72
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	72
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	73
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	74
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
5	Literatur	77
Anhang A	– Metaanalysen.....	81
Anhang B	– Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie IMpower133	91
Anhang C	– Ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	120
Anhang D	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen	122
Anhang E	– Folgetherapien.....	130
Anhang F	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	133

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	3
Tabelle 3: Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Carboplatin + Etoposid	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	18
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	20
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid.....	21
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	22
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid.....	23
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	25
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	26
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	34
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	35
Tabelle 18: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid.....	39

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	41
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Etoposid	45
Tabelle 21: Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	46
Tabelle 22: Übersicht über die Datenschnitte und vorliegende Endpunktkategorien in den beiden Kohorten der Studie IMpower133	52
Tabelle 23: Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	72
Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	73
Tabelle 25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	74
Tabelle 26: Ergebnisse (Gesundheitszustand, Zeit bis zum Ereignis – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	120
Tabelle 27: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	123
Tabelle 28: Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	126
Tabelle 29: Patienten mit SUE– RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	128
Tabelle 30: Patienten mit schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	129
Tabelle 31: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	130

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse, Gesamtüberleben, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	81
Abbildung 2: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Appetitlosigkeit, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	81
Abbildung 3: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Diarrhoe, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR.....	81
Abbildung 4: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Dyspnoe, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR.....	82
Abbildung 5: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Fatigue, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR.....	82
Abbildung 6: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Schlaflosigkeit, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	82
Abbildung 7: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Schmerz, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR.....	83
Abbildung 8: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Übelkeit und Erbrechen, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	83
Abbildung 9: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Verstopfung, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	83
Abbildung 10: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Alopezie, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	84
Abbildung 11: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Bluthusten, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	84
Abbildung 12: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Dysphagie, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	84
Abbildung 13: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Dyspnoe, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	85
Abbildung 14: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Husten, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR.....	85

Abbildung 15: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Mundschmerzen, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	85
Abbildung 16: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): periphere Neuropathie, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	86
Abbildung 17: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Schmerzen (Arm / Schulter), Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	86
Abbildung 18: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Schmerzen (Brust), Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	86
Abbildung 19: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Schmerzen (andere), Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	87
Abbildung 20: Metaanalyse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): globaler Gesundheitsstatus, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR.....	87
Abbildung 21: Metaanalyse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): Emotionale Funktion, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	87
Abbildung 22: Metaanalyse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): Kognitive Funktion, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	88
Abbildung 23: Metaanalyse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): Körperliche Funktion, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	88
Abbildung 24: Metaanalyse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): Rollenfunktion, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	88
Abbildung 25: Metaanalyse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): Soziale Funktion, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	89
Abbildung 26: Metaanalyse, Nebenwirkungen: SUEs, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR.....	89
Abbildung 27: Metaanalyse, Nebenwirkungen: schwere UEs (CTCAE Grad 3-4), Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR.....	89
Abbildung 28: Metaanalyse, Gesundheitszustand: EQ-5D VAS zu Woche 12, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: MD	90
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.01.2019).....	91

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 24.01.2019)	91
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	92
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	92
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	93
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	93
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	94
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	94
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	95
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	95
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	96
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	96
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	97
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	97
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	98
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	98

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	99
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	99
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	100
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	100
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Bluthusten (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.10.2018).....	101
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Bluthusten (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	101
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	102
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	102
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	103
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	103
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Husten (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	104
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Husten (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	104
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	105
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	105

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	106
Abbildung 60:Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)	106
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	107
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	107
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	108
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)	108
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	109
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)	109
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	110
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)	110
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	111
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	111
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	112
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	112

Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	113
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	113
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	114
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	114
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	115
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	115
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UEs (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	116
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UEs (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 24.01.2019).....	116
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	117
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 24.01.2019).....	117
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs mit CTCAE-Grad 3–4 (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	118
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs mit CTCAE-Grad 3–4 (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 24.01.2019).....	118
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	119
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 24.01.2019).....	119
Abbildung 87: ergänzende Darstellung Metaanalyse, Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR.....	120
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt subjektiver Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018).....	121
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt subjektiver Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018).....	121

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
CONSORT	Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ES-SCLC	Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung)
EQ-5D	Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
PFS	progressionsfreies Überleben
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)
RKI	Robert Koch-Institut
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union internationale contre le cancer
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 07.10.2019 übermittelt.

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

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

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

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 07.10.2019 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b,c}
1	kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Carboplatin + Etoposid oder Cisplatin + Etoposid

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass sich die Patientinnen und Patienten mit SCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC und UICC). Ferner geht der G-BA davon aus, dass in beiden Studienarmen eine prophylaktische Schädelbestrahlung durchgeführt und die Durchführung dokumentiert wird. Bei Patienten, die keine prophylaktische Schädelbestrahlung erhalten haben, ist eine regelmäßige Kontrolle auf Hirnmetastasen durch bildgebende Verfahren geboten.

b. Es wird davon ausgegangen, dass die Platin-basierte Erstlinienchemotherapie zum Zeitpunkt der Initiierung der Erhaltungstherapie mit Atezolizumab in Monotherapie abgeschlossen ist. Die Durchführung einer Erhaltungstherapie nach initialem Ansprechen auf die Erstlinienbehandlung stellt laut vorliegender Evidenz keinen Standard bei der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium „Extensive Stage“ dar, da bislang kein Vorteil hinsichtlich des langfristigen Überlebens gezeigt werden konnte. Es wird daher davon ausgegangen, dass den Patienten im Kontrollarm eine Best-Supportive-Care zur Verfügung steht. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

c: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union International Contre le Cancer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Therapieoptionen Carboplatin + Etoposid aus.

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

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung liegt 1 relevante Studie (IMpower133) vor.

Studiencharakteristika

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde, placebokontrollierte RCT zum Vergleich von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber Carboplatin + Etoposid im vorliegenden Anwendungsgebiet. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC eingeschlossen, welche zuvor keine systemische Therapie gegen das ES-SCLC erhalten hatten. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 betragen. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, wenn diese behandelt und zum Zeitpunkt des Einschlusses asymptomatisch waren. Damit liegen für Patientinnen und Patienten mit nicht behandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen sowie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 keine Daten vor. Insgesamt wurden weltweit 403 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Patientinnen und Patienten erhielten über insgesamt 4 Zyklen à 21 Tage Atezolizumab bzw. Placebo, jeweils gefolgt von Carboplatin und Etoposid. Im Anschluss an den 4. Zyklus wurde die Behandlung mit Atezolizumab bzw. Placebo als Erhaltungstherapie fortgesetzt, die Behandlung mit Carboplatin und Etoposid wurde beendet. Die Anwendung der Wirkstoffe entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformationen und Leitlinien.

Co-primäre Endpunkte der Studie IMpower133 waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Kohorte in China

Nach Angabe des pU erfolgte zum Zwecke der Zulassung in China eine Rekrutierung zusätzlicher Patientinnen und Patienten aus China (N = 100) und Taiwan (N = 10). Diese erfolgte gemäß Studienprotokoll nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte in eine separate Kohorte. Die Patientinnen und Patienten wurden nach dem gleichen Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan (SAP) der globalen Studienpopulation behandelt, die Daten jedoch separat ausgewertet und dargestellt.

Konsequenzen fehlender Auswertungen zur Kohorte in China

Der pU zieht die Ergebnisse der Kohorte in China nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, sondern stellt sie ergänzend in einem separaten Abschnitt des Modul 4 A dar. Als Begründung gibt der pU neben den regulatorischen Gründen, Unterschiede der Charakteristika zu Studienbeginn wie der ethnischen Zugehörigkeit, Altersgruppenverteilung, Geschlechterverteilung, ECOG-PS, sowie dem Raucherstatus an.

Die Patientinnen und Patienten der Kohorte in China stellen jedoch eine relevante Teilpopulation der Studie IMpower133 dar und werden in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen. Eine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung zeigte sich in den vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit nicht. Wo möglich, wird eine Metaanalyse der Ergebnisse aus beiden Kohorten durchgeführt.

Für einige Endpunkte konnte aufgrund fehlender Daten bzw. Auswertungen keine Metaanalyse der beiden Kohorten durchgeführt und infolgedessen keine zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens durchgeführt werden.

Datenschnitte

Für die Auswertung der Studie IMpower133 liegen mehrere Datenschnitte vor. Die vorliegende Bewertung basiert für den Endpunkt Gesamtüberleben auf dem 2. Datenschnitt in beiden Kohorten (24.01.2019). Für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Datenschnitte vom 24.04.2018 (globale Kohorte) und vom 29.10.2019 (Kohorte in China) herangezogen, für Endpunkte zu Nebenwirkungen werden die Datenschnitte vom 24.04.2018 (globale Kohorte) und vom 24.01.2019 (Kohorte in China herangezogen).

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Allerdings kann keine adäquate Bewertung beim Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen, da vom pU nur für einen Teil der relevanten Population alle Auswertungen vorgelegt wurden.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3 und 4) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wegen unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingeschätzt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als niedrig eingeschätzt. Allerdings wird bei diesem Endpunkt von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

Zusätzlich wurden die Endpunkte immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs, sowie immunvermittelte schwere UEs für die Bewertung herangezogen. Für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet und ebenfalls als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Ergebnisse beider Kohorten ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid. Dabei liegt die obere Grenze des Konfidenzintervalls mit 0,99 sehr nahe beim Nulleffekt. Es zeigt sich jedoch in der globalen Kohorte eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter ($p = 0,048$). Es ergibt sich nur für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ein statistisch signifikanter Vorteil von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid mit erheblichem Ausmaß. Da sowohl für die Kohorte in China als auch für beide Kohorten zusammen keine Subgruppenanalysen vorliegen, ist unklar, wie sich die Hinzunahme der Kohorte in China auf die Ergebnisse auswirkt. Somit kann keine adäquate Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte der Symptomatik, den Endpunkt Gesundheitszustand, sowie Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen jeweils keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede vor. Für die kognitive Funktion lagen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4) jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in beiden Kohorten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid.

Spezifische UEs

immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid.

Tabelle 3: Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium ^b	Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. In die Studie IMpower133 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit behandelten und asymptomatischen Hirnmetastasen eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. mit nicht behandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen übertragen werden können.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Basierend auf den verfügbaren Auswertungen zeigen sich in der Gesamtschau negative Effekte für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, immunvermittelte UEs, immunvermittelte schwere UEs sowie immunvermittelte SUEs.

Da zum Gesamtüberleben keine verwertbaren Auswertungen für die gesamte Population der Studie IMpower133 (globale Kohorte + Kohorte in China) verfügbar sind, ist es nicht möglich eine adäquate Gesamtaussage zum Zusatznutzen zu treffen.

Zusammenfassend ist damit für erwachsene Patientinnen und Patienten mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid nicht belegt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

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

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b,c}
1	kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Carboplatin + Etoposid oder Cisplatin + Etoposid
<p>a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet setzt der G-BA voraus, dass sich die Patientinnen und Patienten mit SCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC und UICC). Ferner geht der G-BA davon aus, dass in beiden Studienarmen eine prophylaktische Schädelbestrahlung durchgeführt und die Durchführung dokumentiert wird. Bei Patienten, die keine prophylaktische Schädelbestrahlung erhalten haben, ist eine regelmäßige Kontrolle auf Hirnmetastasen durch bildgebende Verfahren geboten.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die Platin-basierte Erstlinienchemotherapie zum Zeitpunkt der Initiierung der Erhaltungstherapie mit Atezolizumab in Monotherapie abgeschlossen ist. Die Durchführung einer Erhaltungstherapie nach initialem Ansprechen auf die Erstlinienbehandlung stellt laut vorliegender Evidenz keinen Standard bei der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium „Extensive Stage“ dar, da bislang kein Vorteil hinsichtlich des langfristigen Überlebens gezeigt werden konnte. Es wird daher davon ausgegangen, dass den Patienten im Kontrollarm eine Best-Supportive-Care zur Verfügung steht. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union International Contre le Cancer</p>		

Mit der Kombination aus Carboplatin und Etoposid wählt der pU eine der vom G-BA festgelegten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Atezolizumab (Stand zum 06.08.2019)
- bibliografische Recherche zu Atezolizumab (letzte Suche am 06.08.2019)
- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 06.08.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Atezolizumab (letzte Suche am 17.10.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Carboplatin + Etoposid

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
IMpower133	ja	ja	nein

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
IMpower133	RCT, parallel, doppelblind	Erwachsene mit unbehandeltem ^b kleinzelligem Lungenkarzinom im „extensive stage“ Stadium (ES-SCLC), mit ECOG 0 oder 1	<p><u>Globale Kohorte:</u> Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid (N = 201)</p> <p>Placebo + Carboplatin + Etoposid (N = 202)</p> <p><u>Kohorte in China</u> Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid (N = 57)</p> <p>Placebo + Carboplatin + Etoposid (N = 53)</p>	<p>Screening: 28 Tage</p> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienmedikation für 4 Zyklen (à 21 Tage) ▪ ab 5.Zyklus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Interventionsarm: Atezolizumab Monotherapie ▫ Vergleichsarm: Placebo ▪ Behandlung jeweils bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Unverträglichkeit, Beginn einer anderen Tumorthherapie, Rückzug der Einwilligung oder bis zum Tod; Atezolizumab konnte im Ermessen der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes auch nach Progression weiter verabreicht werden, sofern weiterhin ein klinischer Nutzen bestand <p>Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende^c</p>	<p><u>Globale Kohorte:</u> 106 Zentren in Australien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Mexiko, Österreich, Polen, Russland, Serbien, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>06/2016–laufend</p> <p>Datenschnitte: 24.04.2018^d 24.01.2019^e</p> <p><u>Kohorte in China:</u> 12 Zentren in China und Taiwan</p> <p>09/2016–laufend</p> <p>Datenschnitte: 29.10.2018^f 24.01.2019^g</p>	<p>primär: Gesamtüberleben, PFS</p> <p>sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Chemoradiotherapie zur Behandlung eines limitierten SCLC erhielten, mussten diese mit kurativer Intention erhalten haben und ein behandlungsfreies Intervall von ≥ 6 Monaten seit dem letzten Chemotherapie-, Strahlentherapie- oder Chemoradiotherapie-Zyklus aufweisen.</p> <p>c. Das Studienende ist geplant nach der letzten Visite der letzten Patientin oder des letzten Patienten (einschließlich Kohorte in China), dem Eintreten von etwa 306 Todesfällen in der globalen Kohorte und genügend Todesfällen in der Kohorte in China.</p> <p>d. Primäre Analyse des PFS nach 360 Ereignissen (geplant nach etwa 295 Ereignissen); zeitgleich geplante Interimsanalyse des Gesamtüberlebens nach 238 Ereignissen (geplant nach etwa 240 Ereignissen).</p> <p>e. Im Rahmen der Zulassung auf Nachfrage der EMA hin durchgeführte Analyse des Gesamtüberlebens. Ursprünglich als finale Analyse des Gesamtüberlebens nach 306 Ereignissen geplant, da aber bereits zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die für den Endpunkt Gesamtüberleben präspezifiziertes „Stopp-Kriterium“ erreicht war, wurde die finale Analyse als explorative Analyse angesehen.</p> <p>f. Primäre Analyse des PFS nach 95 Ereignissen (geplant nach etwa 90 Ereignissen)</p> <p>g. 1. Analyse des Gesamtüberlebens nach 61 Ereignissen (geplant nach etwa 55 Ereignissen); eine weitere Analyse des Gesamtüberlebens ist nach etwa 83 Ereignissen geplant</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Zulassungsbehörde; ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Studie	Intervention	Vergleich
IMpower133	<p><u>Induktionsphase (4 Zyklen à 21 Tage):</u> Atezolizumab 1200 mg i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Carboplatin, Dosierung zur Erlangung einer AUC 5 mg/ml/min i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Etoposid 100 mg/m² KOF i. v. an Tag 1, 2 und 3 eines Zyklus</p> <p><u>Erhaltungsphase:</u> Atezolizumab 1200 mg i. v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Behandlung sollte bis zum Nachweis einer Krankheitsprogression per RECIST 1.1 erfolgen, konnte aber im Ermessen der Prüferärztin/des Prüferarztes unter bestimmten Voraussetzungen^a weitergeführt werden. ▪ Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität waren möglich. Dosisanpassungen waren nur für Carboplatin und Etoposid erlaubt.^b Falls eine Komponente der Studienmedikation aufgrund von Toxizität abgesetzt wurde, konnte die Behandlung mit den anderen Komponenten bis zur Progression fortgesetzt werden. 	<p><u>Induktionsphase (4 Zyklen à 21 Tage):</u> Placebo i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Carboplatin, Dosierung zur Erlangung einer AUC 5 mg/mL/min i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Etoposid 100 mg/m² KOF i. v. an Tag 1, 2 und 3 eines Zyklus</p> <p><u>Erhaltungsphase:</u> Placebo i. v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus</p>
	<p>Prämedikation vor Gabe der Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vor Erhalt der 1. Atezolizumab bzw. Placebo Dosis war keine Prämedikation erlaubt. Ab Zyklus 2 war auf im Ermessen der Prüferärztin/des Prüferarztes eine Prämedikation mit Antihistaminika möglich. ▪ Zur Gabe von Carboplatin und Etoposid war eine Prämedikation mit Antiemetika und i. v.-Volumen nach lokalen Standards möglich. ▪ Der Einsatz von Kortikosteroiden sollte, wenn klinisch möglich, minimiert werden. <p><u>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapie des ES-SCLC ▪ systemische immunsuppressive Therapie (z. B. Kortikosteroide) innerhalb 1 Woche vor Randomisierung <p><u>Erlaubte Begleitbehandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Weiterführung von Therapien wie, Hormon-Ersatz-Therapie Antikoagulationstherapie bei stabiler Dosis ▪ palliative Strahlentherapie (z. B. bei Knochenmetastasen), sofern sie die Beurteilung von Tumorzielläsionen nicht einschränken; palliative Thoraxbestrahlung ▪ prophylaktische Bestrahlung des Schädels während der Erhaltungsphase ▪ inhalative Kortikosteroide bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Mineralokortikoide und niedrigdosierte Kortikosteroide bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie oder Insuffizienz der Nebennierenrinde <p><u>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Antitumortherapie bis zur Krankheitsprogression und Abbruch der Studienmedikation ▪ Denosumab^c 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Die Behandlung konnte nach Krankheitsprogression weitergeführt werden, wenn folgende Kriterien zutrafen: klinischer Nutzen durch die Behandlung, keine Verschlechterung des Allgemeinzustands aufgrund von Krankheitsprogression, keine Krankheitsprogression, die nicht durch erlaubte Begleitmedikation behandelt werden kann (z. B. leptomeningeale Erkrankung), Einverständniserklärung der Patientin bzw. des Patienten. b. Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch wurden ohne relevante Abweichungen zu den Anforderungen der Fachinformationen vorgenommen. c. Bisphosphonate wurden nicht ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn Denosumab nahmen, mussten einwilligen zu Bisphosphonaten zu wechseln.	
AUC: Fläche unter Kurve (Area under the curve), ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im Stadium Extensive Stage; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors		

Bei der eingeschlossenen Studie IMpower133 handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte RCT. In der Interventionsgruppe erhielten die Patientinnen und Patienten Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. Die Kontrollgruppe erhielt Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC eingeschlossen, welche zuvor keine systemische Therapie gegen das ES-SCLC erhalten hatten. Eine Radiochemotherapie durfte zuvor ausschließlich in einem kurativen Therapieansatz für SCLC im Stadium Limited Stage angewendet worden sein. Das behandlungsfreie Intervall bis zur Diagnose des ES-SCLC musste mindestens 6 Monate betragen. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, wenn diese behandelt und zum Zeitpunkt des Einschlusses asymptomatisch waren. Während der Erhaltungstherapie waren prophylaktische Schädelbestrahlungen erlaubt. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 betragen. Damit liegen für Patientinnen und Patienten mit nicht behandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen sowie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 keine Daten vor.

Insgesamt wurden weltweit 403 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid (im folgenden Atezolizumab-Arm; N = 201) bzw. mit Placebo + Carboplatin + Etoposid- (im Folgenden Placeboarm; N = 202) zugeteilt. Hierbei wurde eine Stratifizierung nach ECOG-PS (0 vs. 1), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Vorhandensein von Hirnmetastasen (ja vs. nein) vorgenommen. Neben dieser globalen Kohorte gab es eine später gestartete und separat untersuchte Kohorte in China mit gleichem Studienprotokoll. Diese Kohorte ist im folgenden Abschnitt beschrieben.

Patientinnen und Patienten erhielten über insgesamt 4 Zyklen an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus im Atezolizumab-Arm Atezolizumab als Infusion bzw. im Placeboarm Placebo als Infusion, jeweils gefolgt von Carboplatin sowie Etoposid an Tag 1, 2 und 3 eines 3-wöchigen

Zyklus. Im Anschluss an den 4. Zyklus wurde die Behandlung mit Atezolizumab bzw. Placebo als Erhaltungstherapie fortgesetzt, die Behandlung mit Carboplatin und Etoposid wurde beendet. Die Anwendung der Wirkstoffe entspricht weitgehend den Vorgaben der Fachinformationen und Leitlinien [3-7]. Die erlaubte Begleitbehandlung im Placeboarm wird als hinreichende Umsetzung von Best supportive Care (BSC) während der Erhaltungsphase angesehen.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen Tumorthherapie, Rückzug der Einwilligung oder bis zum Tod; Atezolizumab konnte im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes auch nach Progression weiter verabreicht werden, sofern weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.

Hinsichtlich der Behandlung nach Ende der Studienmedikation gab es keine Einschränkungen in den Studienunterlagen. Die Folgetherapien waren hinreichend ausgewogen in den Studienarmen (siehe Tabelle 31 im Anhang E).

Co-primäre Endpunkte der Studie IMpower133 waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die Patientinnen und Patienten wurden endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende beobachtet. Die Studie wird beendet, wenn folgende Kriterien zutreffen: letzte Visite der letzten Patientin oder des letzten Patienten (einschließlich Kohorte in China) und Beobachtung von etwa 306 Todesfällen in der globalen Kohorte sowie von ausreichend vielen Ereignissen beim Gesamtüberleben in der Kohorte in China.

In der Studie IMpower133 waren mehrere Datenschnitte geplant, die weiter unten ausführlich beschrieben sind. Nach dem 1. Datenschnitt, auf dessen Basis die primäre Analyse des PFS und eine Interimsanalyse des Gesamtüberlebens durchgeführt wurde, war geplant, den Studiensponsor zu entblinden.

Teilpopulation der Studie IMpower133 (Kohorte in China)

Nach Angabe des pU erfolgte zum Zwecke der Zulassung in China eine Rekrutierung zusätzlicher Patientinnen und Patienten aus China (N = 100) und Taiwan (N = 10). Im Rahmen dessen wurden 57 Patientinnen und Patienten mit Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid behandelt, sowie 53 mit der Kontrollintervention Carboplatin + Etoposid. Die Rekrutierung erfolgte gemäß Studienprotokoll nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte in eine separate Kohorte. Die Patientinnen und Patienten wurden nach dem gleichen Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan (SAP) der globalen Studienpopulation behandelt, die Daten jedoch separat ausgewertet und dargestellt. Der pU zieht die Ergebnisse der Kohorte in China nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, sondern stellt sie

ergänzend in einem separaten Abschnitt des Modul 4 A dar. Als Begründung gibt der pU neben den regulatorischen Gründen, Unterschiede der Baselinecharakteristika wie der ethnischen Zugehörigkeit, Altersgruppenverteilung, Geschlechterverteilung, ECOG-PS, sowie dem Raucherstatus an.

Die Patientinnen und Patienten der Kohorte in China stellen jedoch eine relevante Teilpopulation der Studie IMpower133 dar und werden in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.1). Dabei ist zu beachten, dass die vorgelegten separaten Auswertungen für die beiden Kohorten nicht vollständig disjunkt sind, da 10 Patientinnen und Patienten sowohl in die Analyse der globalen Kohorte, als auch in die Auswertung der Kohorte in China eingehen. Der Anteil der doppelt berücksichtigten Patientinnen und Patienten beträgt, im Vergleich zur gesamten Studienpopulation, lediglich 2 %, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung möglich ist. Daher wird, wo möglich, eine Metaanalyse der Ergebnisse beider Kohorten durchgeführt. Grundsätzlich wäre es jedoch sachgerecht, die individuellen Patientendaten (IPD) der beiden Kohorten gemeinsam auszuwerten. Solche Auswertungen legt der pU jedoch nicht vor.

Auswertung und Datenschnitte

In der Studie IMpower133 wurden für beide Kohorten, global und in China, Auswertungen zu 2 Zeitpunkten geplant.

In der globalen Kohorte wurde nach Eintritt von ca. 240 Todesfällen (Datenschnitt 24.04.2018) die primäre Analyse des PFS sowie eine Interimsanalyse des Gesamtüberlebens durchgeführt. Aus Sicht des pU stellt dieser Datenschnitt die Grundlage für die finale Analyse dar, weil eine in den Studienunterlagen präspezifizierte Effektstärke erreicht worden war. Diese Analyse zieht der pU zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Die Ergebnisse des 2. Datenschnittes (24.01.2019), ursprünglich geplant als finale Analyse des Gesamtüberlebens nach ca. 306 Todesfällen, wurden im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA angefordert und in der vorliegenden Nutzenbewertung vom pU lediglich ergänzend dargestellt.

Für die Kohorte in China entspricht der 1. Datenschnitt (29.10.2018) der geplanten primären Analyse des PFS (nach ca. 90 Ereignissen). Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben wurden zu diesem Zeitpunkt als nicht ausreichend präzise angenommen. Die für die geplante Analyse des Gesamtüberlebens erforderliche Ereigniszahl von ca. 55 Todesfällen wurde zum 2. Datenschnitt (24.01.2019) erreicht. Eine weitere Analyse des Gesamtüberlebens ist nach dem Eintreten von ca. 83 Todesfällen geplant.

Wo möglich, werden die Ergebnisse beider Kohorten zum jeweils späteren Datenschnitt (24.01.2019) für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Weitere Erläuterungen zu den verschiedenen Datenschnitte finden sich in Abschnitt 2.7.4.1.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
IMpower133	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie durch den Sponsor
Morbidität Symptomatik (EORTC-QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Nach 3 und 6 Monaten nach Progression mit Abbruch der Studienmedikation sowie nach 3 und 6 Monaten nach der letzten Studienmedikation für Patientinnen und Patienten, welche die Behandlung nach Progression fortsetzten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Zu jeder Visite zur Tumorbeurteilung für Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation aus anderen Gründen als Progression abbrachen
Nebenwirkungen SUEs / spezifische UEs weitere UEs	90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis oder Beginn einer neuen systemischen Therapie 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis oder Beginn einer neuen systemischen Therapie
EORTC: European Organisation for Resaearch and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Nur der Endpunkt Gesamtüberleben sollte in der Studie IMpower133 bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben werden.

Die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über das Behandlungsende hinaus erhoben. Dennoch sind die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte systematisch verkürzt, da sie lediglich bis 6 Monate nach Progression beobachtet wurden. Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 90 Tage für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs] und spezifische UEs bzw. zuzüglich 30 Tage für weitere UE) erhoben. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben und ausgewertet werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	Placebo + Carboplatin + Etoposid
Charakteristika		
Kategorie		
IMpower133	N ^a = 201	N ^a = 202
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (9)	64 (9)
Geschlecht [w / m], %	36 / 64	35 / 65
Baseline ECOG-PS, n (%)		
0	73 (36,3)	67 (33,2)
1	128 (63,7)	135 (66,8)
Abstammung, n (%)		
weiß	163 (81,1)	159 (78,7)
asiatisch	33 (16,4)	36 (17,8)
andere	5 (2,5)	7 (3,5)
Geografische Region, n (%)		
Europa	116 (57,7)	107 (53,0)
Amerika	45 (22,4)	55 (27,2)
Asien-Pazifik oder Australien	40 (19,9)	40 (19,8)
Raucherstatus, n (%)		
niemals	9 (4,5)	3 (1,5)
aktuell	74 (36,8)	75 (37,1)
früher	118 (58,7)	124 (61,4)
Hirnmetastasen zu Baseline, n (%)		
ja	17 (8,5)	18 (8,9)
nein	184 (91,5)	184 (91,1)
Therapieabbruch, n (%) ^{b, c}	174 (87,9 ^d)	186 (94,9 ^d)
Studienabbruch, n (%) ^{c, f}	124 (61,7)	142 (70,3)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige
Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	Placebo + Carboplatin + Etoposid
IMpower133 (Kohorte in China)	N = 57	N = 53
Alter [Jahre], MW (SD)	60 (9)	61 (9)
Geschlecht [w / m], %	19 / 81	23 / 77
Baseline ECOG-PS, n (%)		
0	7 (12,3)	2 (3,8)
1	50 (87,7)	51 (96,2)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	57 (100)	53 (100)
Geografische Region, n (%)		
Asien-Pazifik oder Australien	57 (100)	53 (100)
Raucherstatus, n (%)		
niemals	13 (22,8)	13 (24,5)
aktuell	9 (15,8)	10 (18,9)
früher	35 (61,4)	30 (56,6)
Hirnmetastasen zu Baseline, n (%)		
ja	2 (3,5)	2 (3,8)
nein	55 (96,5)	51 (96,2)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^{e, f}	35 (61,4)	34 (64,2)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Angaben beinhalten auch den Abbruchgrund Tod: Atezolizumabarm n = 10 vs. Placeboarm n = 8 c. Datenschnitt 24.04.2018 d. eigene Berechnungen e. Angaben beinhalten auch den Abbruchgrund Tod; IMpower133: Atezolizumabarm n = 101 vs. Placeboarm n = 132; IMpower133 (Kohorte in China): Atezolizumabarm n = 31 vs. Placeboarm n = 30 f. Datenschnitt 24.01.2019</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika der beiden Kohorten (global und China) sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ausgewogen.

Die in die Studie IMpower133 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der globalen Kohorte waren im Mittel 64 Jahre alt und überwiegend männlich. Etwa 80 % waren Weiße, der Anteil der Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung lag bei ca. 17 %. Circa 2 Drittel wiesen einen ECOG-PS von 1 auf, die anderen von 0. Die meisten hatten keine Hirnmetastasen.

Die Teilpopulation der Kohorte in China unterschied sich per Definition primär durch die Abstammung. Während in der Kohorte in China ausschließlich asiatische Patientinnen und Patienten vertreten waren, betrug der Anteil in der globalen Kohorte nur 17 %. Weiterhin gab es Unterschiede in der Verteilung der Altersgruppen, der Geschlechter, des ECOG-PS sowie des Raucherstatus. Der größte Unterschied betrifft den Raucherstatus. Während ein Drittel in der Kohorte in China nie geraucht hat, betrug der Anteil in der globalen Kohorte 3 %. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 1 war in der Kohorte in China mit ca. 90 % deutlich höher als in der globalen Kohorte mit 65 %. Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	Placebo + Carboplatin + Etoposid
IMpower133	N ^a = 198	N ^a = 196
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max] ^b	4,7 [0; 21]	4,1 [0; 21]
Mittelwert (SD) ^b	5,7 (4,4)	5,0 (3,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max] ^c	23,1 [0,0; 29,5]	22,6 [0,0; 30,7]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
IMpower133 (Kohorte in China)	N ^a = 57	N ^a = 53
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max] ^c	3,7 [0,0; 17,0]	3,7 [1,0; 12,0]
Mittelwert (SD) ^c	5,1 (3,9)	4,2 (2,1)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max] ^c	14,3 [0,0; 19,4]	14,0 [0,9; 20,8]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Anzahl Patientinnen und Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Population).		
b. Datenschnitt: 24.04.2018		
c. Datenschnitt: 24.01.2019		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Es gab weder relevante Unterschiede der Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer zwischen der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe, noch relevante Unterschiede der Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer zwischen den beiden Teilpopulationen der inkludierten Studie IMpower133.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
IMpower133	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMpower133 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3 und 4)
 - Immunvermittelte UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	Immunvermittelte UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	weitere spezifische UEs
IMpower133	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
IMpower133 – China	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a

a. Für die Kohorte in China lagen keine Auswertungen zu UE auf Ebene der PT und SOC vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; HLT: High Level Term; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	Immunvermittelte UEs ^a	Immunvermittelte SUEs ^a	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4) ^a	weitere spezifische UE	
IMpower133	N	N	H ^a	H ^a	H ^a	H ^a	H ^a	N ^b	H ^a	H ^a	H ^a	H ^a	H ^a	
IMpower133 – China	N	N	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	N ^b	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	- ^d	

a. Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
 b. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt 2.7.4.2).
 c. Unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (Angaben zu den Gründen der Behandlungsabbrüche wurden nicht berichtet)
 d. Für die Kohorte in China lagen keine Auswertungen zu UE auf Ebene der PT und SOC vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird jeweils als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Allerdings kann keine adäquate Bewertung des Endpunktes Gesamtüberlebens erfolgen, da vom pU nur für die globale Kohorte alle Auswertungen vorgelegt wurden (siehe Abschnitt 2.4.3).

Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie SUEs und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wegen unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen jeweils als hoch eingeschätzt. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial bei diesen Endpunkten jeweils als niedrig ein.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als niedrig eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU, welcher das Verzerrungspotenzial bei diesem Endpunkt als niedrig einstuft. Allerdings wird bei diesem Endpunkt von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Zusätzlich wurden die Endpunkte immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs, sowie immunvermittelte schwere UEs für die Bewertung herangezogen. Für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet und ebenfalls als hoch eingestuft.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich mit Carboplatin und Etoposid bei Patientinnen und Patienten mit kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenem Stadium zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. In Anhang A sind die Ergebnisse der Metaanalysen in Form von Forest-Plots dargestellt. Die vom pU zur Verfügung gestellten Kaplan-Meier Kurven befinden sich in Anhang B. Ergebnisse zu häufigen UE in der globalen Kohorte sind in Anhang D dargestellt, für die Kohorte in China lagen keine Daten vor.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (Datenschnitt) Subgruppe	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Placebo + Carboplatin + Etoposid		Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
IMpower133 (24.01.2019)	201	12,3 [10,8; 15,8] 142 (70,6)	202	10,3 [9,3; 11,3] 160 (79,2)	0,76 [0,60; 0,95]; 0,015
IMpower133 – China (24.01.2019)	57	11,4 [8,8; 19,4] 31 (54,4)	53	11,9 [10,0; 16,1] 30 (56,6)	1,04 [0,63; 1,73]; 0,865
Gesamt ^b					0,80 [0,65; 0,99]; 0,038
Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben					
Alter					
IMpower133 (24.04.2018)					
< 65 Jahre	111	12,1 [9,7; 19,4] 57 (51,4)	106	11,5 [9,5; 13,5] 61 (57,5)	0,92 [0,64; 1,32]; 0,661 ^c
≥ 65 Jahre	90	12,5 [10,6; 16,6] 47 (52,2)	96	9,6 [8,4; 10,7] 73 (76,0)	0,53 [0,36; 0,77]; 0,001 ^c
					Interaktion p-Wert: 0,048 ^d
IMpower133 – China (24.01.2019)	keine Subgruppen-Ergebnisse vorhanden				
a. Effekt und KI: Cox-Modell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn (Hauptpopulation) bzw. nach Geschlecht (Kohorte in China); p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test.					
b. Metaanalyse mit festem Effekt; eigene Berechnung					
c. Effekt und KI: Cox-Modell, unstratifiziert; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test					
d. p-Wert: Likelihood-Ratio-Test					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (Datenschnitt)	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Placebo + Carboplatin + Etoposid		Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid HR [95 %-KI]; p- Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^c					
Appetitlosigkeit					
IMpower133 (24.04.2018)	201	6,0 [4,7; 8,9] 87 (43,3)	202	7,1 [5,3; 10,2] 85 (42,1)	1,02 [0,75; 1,38]; 0,904
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	9,9 [2,4; n. b.] 22 (38,6)	53	9,4 [2,8; n. b.] 24 (45,3)	0,92 [0,51; 1,67]; 0,794
Gesamt ^b					1,00 [0,76; 1,31]; 0,990
Diarrhoe					
IMpower133 (24.04.2018)	201	14,1 [8,8; n. b.] 60 (29,9)	202	10,2 [6,8; n. b.] 67 (33,2)	0,85 [0,60; 1,21]; 0,362
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	n. e. 10 (17,5)	53	n. e. 8 (15,1)	1,55 [0,61; 3,95]; 0,353
Gesamt ^b					0,92 [0,66; 1,27]; 0,598
Dyspnoe					
IMpower133 (24.04.2018)	201	12,2 [10,1; n. b.] 63 (31,3)	202	8,6 [6,3; n. b.] 72 (35,6)	0,75 [0,53; 1,06]; 0,102
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	n. e. [4,0; n. b.] 18 (31,6)	53	n. e. [7,3; n. b.] 16 (30,2)	1,29 [0,65; 2,57]; 0,463
Gesamt ^b					0,84 [0,61; 1,14]; 0,260
Fatigue					
IMpower133 (24.04.2018)	201	2,8 [1,9; 3,7] 107 (53,2)	202	2,3 [1,8; 3,6] 119 (58,9)	0,88 [0,67; 1,15]; 0,332
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	1,9 [0,9; 3,5] 34 (59,6)	53	2,8 [2,1; 6,1] 33 (62,3)	1,24 [0,75; 2,03]; 0,402
Gesamt ^b					0,95 [0,75; 1,21]; 0,681

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (Datenschnitt)	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Placebo + Carboplatin + Etoposid		Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid HR [95 %-KI]; p- Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Schlaflosigkeit					
IMpower133 (24.04.2018)	201	10,4 [6,4; n. b.] 71 (35,3)	202	9,0 [5,6; n. b.] 74 (36,6)	0,95 [0,69; 1,32]; 0,772
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	11,1 [7,6; n. b.] 18 (31,6)	53	12,7 [9,4; n. b.] 19 (35,8)	0,79 [0,41; 1,52]; 0,473
Gesamt ^b					0,92 [0,69; 1,23]; 0,555
Schmerz					
IMpower133 (24.04.2018)	201	6,0 [4,1; 7,4] 89 (44,3)	202	4,9 [3,5; 7,1] 93 (46,0)	0,90 [0,67; 1,21]; 0,490
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	3,8 [2,3; 11,1] 29 (50,9)	53	4,1 [2,3; 12,7] 31 (58,5)	0,96 [0,57; 1,60]; 0,868
Gesamt ^b					0,91 [0,71; 1,18]; 0,494
Übelkeit und Erbrechen					
IMpower133 (24.04.2018)	201	3,9 [2,6; 6,6] 98 (48,8)	202	3,5 [2,3; 5,0] 99 (49,0)	0,97 [0,73; 1,28]; 0,814
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	10,9 [2,9; n. b.] 22 (38,6)	53	11,2 [n. b.] 17 (32,1)	1,25 [0,66; 2,39]; 0,492
Gesamt ^b					1,01 [0,78; 1,31]; 0,939
Verstopfung					
IMpower133 (24.04.2018)	201	5,3 [3,0; 10,5] 87 (43,3)	202	6,3 [3,0; 9,0] 89 (44,1)	1,00 [0,74; 1,35]; 0,989
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	9,9 [4,4; n. b.] 19 (33,3)	53	n. e. [9,7; n. b.] 19 (35,8)	0,97 [0,51; 1,85]; 0,936
Gesamt ^b					0,99 [0,76; 1,31]; 0,969

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (Datenschnitt)	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Placebo + Carboplatin + Etoposid		Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid HR [95 %-KI]; p- Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) ^c					
Alopezie					
IMpower133 (24.04.2018)	201	0,8 [0,8; 0,8] 154 (76,6)	202	0,8 [0,8; 0,9] 157 (77,7)	1,08 [0,84; 1,37]; 0,563
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	0,8 [0,7; 0,9] 42 (73,7)	53	0,7 [0,7; 0,8] 38 (71,7)	1,04 [0,64; 1,69]; 0,873
Gesamt ^b					1,07 [0,86; 1,33]; 0,534
Bluthusten					
IMpower133 (24.04.2018)	201	n. e. 22 (10,9)	202	n. e. 25 (12,4)	0,81 [0,46; 1,44]; 0,473
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	n. e. 3 (5,3)	53	n. e. 8 (15,1)	0,42 [0,11; 1,60]; 0,192
Gesamt ^b					0,73 [0,43; 1,24]; 0,244
Dysphagie					
IMpower133 (24.04.2018)	201	n. e. [10,6; n. b.] 49 (24,4)	202	16,6 [8,4; n. b.] 61 (30,2)	0,73 [0,50; 1,07]; 0,105
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	12,3 [12,3; n. b.] 11 (19,3)	53	9,7 [8,8; n. b.] 13 (24,5)	0,84 [0,37; 1,90]; 0,677
Gesamt ^b					0,75 [0,53; 1,06]; 0,100
Dyspnoe					
IMpower133 (24.04.2018)	201	4,4 [2,8; 7,6] 90 (44,8)	202	2,8 [2,2; 5,6] 103 (51,0)	0,85 [0,64; 1,14]; 0,270
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	2,3 [1,5; 3,5] 33 (57,9)	53	2,9 [1,8; n. b.] 30 (56,6)	1,34 [0,81; 2,22]; 0,259
Gesamt ^b					0,95 [0,74; 1,22]; 0,695

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (Datenschnitt)	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Placebo + Carboplatin + Etoposid		Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid HR [95 %-KI]; p- Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Husten					
IMpower133 (24.04.2018)	201	n. e. [11,6; n. b.] 53 (26,4)	202	11,6 [6,7; 16,6] 65 (32,2)	0,76 [0,53; 1,10]; 0,142
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	n. e. [4,0; n. b.] 19 (33,3)	53	7,3 [4,3; n. b.] 24 (45,3)	0,88 [0,48; 1,62]; 0,682
Gesamt ^b					0,79 [0,58; 1,08]; 0,140
Mundschmerzen					
IMpower133 (24.04.2018)	201	14,1 [10,0; n. b.] 63 (31,3)	202	10,6 [5,1; n. b.] 71 (35,1)	0,80 [0,57; 1,13]; 0,214
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	n. e. 10 (17,5)	53	n. e. 13 (24,5)	0,85 [0,37; 1,95]; 0,707
Gesamt ^b					0,81 [0,59; 1,11]; 0,184
periphere Neuropathie					
IMpower133 (24.04.2018)	201	5,1 [3,6; 7,9] 87 (43,3)	202	7,0 [5,1; 9,0] 79 (39,1)	1,10 [0,81; 1,50]; 0,540
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	n. e. [5,8; n. b.] 17 (29,8)	53	8,7 [5,1; 12,7] 22 (41,5)	0,86 [0,45; 1,65]; 0,654
Gesamt ^b					1,05 [0,80; 1,39]; 0,724
Schmerzen (Arm / Schulter)					
IMpower133 (24.04.2018)	201	6,9 [5,1; 10,4] 78 (38,8)	202	6,2 [4,2; 10,6] 80 (39,6)	0,93 [0,68; 1,28]; 0,671
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	n. e. [4,6; n. b.] 19 (33,3)	53	9,7 [7,1; n. b.] 20 (37,7)	0,96 [0,50; 1,83]; 0,898
Gesamt ^b					0,94 [0,70; 1,24]; 0,647

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (Datenschnitt)	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Placebo + Carboplatin + Etoposid		Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid HR [95 %-KI]; p- Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Schmerzen (Brust)					
IMpower133 (24.04.2018)	201	10,9 [6,0; n. b.] 66 (32,8)	202	11,6 [6,1; n. b.] 65 (32,2)	0,99 [0,70; 1,40]; 0,958
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	11,1 [3,8; n. b.] 18 (31,6)	53	7,1 [2,3; n. b.] 25 (47,2)	0,64 [0,35; 1,19]; 0,157
Gesamt ^b					0,89 [0,66; 1,20]; 0,451
Schmerzen (andere)					
IMpower133 (24.04.2018)	201	6,5 [3,9; 8,1] 84 (41,8)	202	6,2 [4,4; 10,4] 79 (39,1)	1,04 [0,77; 1,42]; 0,789
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	3,8 [2,3; n. b.] 27 (47,4)	53	7,2 [4,1; 12,7] 26 (49,1)	1,38 [0,79; 2,39]; 0,254
Gesamt ^b					1,11 [0,85; 1,45]; 0,440
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) ^d					
globaler Gesundheitsstatus					
IMpower133 (24.04.2018)	201	6,5 [4,5; 10,4] 88 (43,8)	202	7,6 [4,2; 9,6] 81 (40,1)	1,01 [0,74; 1,37]; 0,971
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	3,8 [2,1; 7,7] 32 (56,1)	53	9,4 [5,7; n. b.] 22 (41,5)	1,87 [1,07; 3,25]; 0,025
Gesamt ^b					1,17 [0,89; 1,53]; 0,260
Emotionale Funktion					
IMpower133 (24.04.2018)	201	n. e. [7,1; n. b.] 66 (32,8)	202	8,8 [7,6; n. b.] 74 (36,6)	0,85 [0,61; 1,19]; 0,344
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	9,9 [3,0; n. b.] 23 (40,4)	53	4,2 [2,7; 12,7] 27 (50,9)	0,87 [0,49; 1,55]; 0,632
Gesamt ^b					0,85 [0,64; 1,14]; 0,288

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (Datenschnitt)	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Placebo + Carboplatin + Etoposid		Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid HR [95 %-KI]; p- Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Kognitive Funktion					
IMpower133 (24.04.2018)	201	4,2 [2,8; 6,0] 99 (49,3)	202	4,4 [3,0; 7,0] 96 (47,5)	1,00 [0,75; 1,34]; 0,979
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	3,8 [2,8; 9,9] 28 (49,1)	53	3,6 [1,4; 7,3] 31 (58,5)	0,81 [0,48; 1,38]; 0,442
Gesamt ^b					0,95 [0,74; 1,23]; 0,706
Körperliche Funktion					
IMpower133 (24.04.2018)	201	5,4 [3,5; 7,2] 98 (48,8)	202	6,2 [3,5; 8,7] 89 (44,1)	1,10 [0,82; 1,47]; 0,540
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	3,8 [2,9; 9,9] 30 (52,6)	53	8,3 [3,1; n. b.] 24 (45,3)	1,38 [0,80; 2,38]; 0,239
Gesamt ^b					1,16 [0,89; 1,50]; 0,267
Rollenfunktion					
IMpower133 (24.04.2018)	201	3,7 [3,0; 5,3] 103 (51,2)	202	3,7 [2,6; 5,6] 98 (48,5)	1,04 [0,79; 1,38]; 0,774
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	3,8 [2,3; 9,9] 30 (52,6)	53	7,0 [3,1; n. b.] 25 (47,2)	1,30 [0,76; 2,23]; 0,335
Gesamt ^b					1,09 [0,85; 1,40]; 0,494
Soziale Funktion					
IMpower133 (24.04.2018)	201	7,0 [3,9; 15,6] 83 (41,3)	202	2,8 [2,1; 5,6] 99 (49,0)	0,73 [0,54; 0,98]; 0,038
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	4,0 [1,5; n. b.] 29 (50,9)	53	2,3 [2,1; n. b.] 29 (54,7)	0,97 [0,57; 1,68]; 0,925
Gesamt ^b					0,78 [0,60; 1,01]; 0,062

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (Datenschnitt)	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Placebo + Carboplatin + Etoposid		Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid HR [95 %-KI]; p- Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
IMpower133 (24.04.2018)	198	k. A. 198 (100)	196	k. A. 189 (96,4)	–
IMpower133 – China (24.01.2019)	57	k. A. 57 (100)	52	k. A. 52 (100)	–
SUEs					
IMpower133 (24.04.2018)	198	k. A. 74 (37,4)	196	k. A. 68 (34,7)	1,12 [0,81; 1,56]; 0,494
IMpower133 – China (24.01.2019)	57	k. A. 21 (36,8)	52	k. A. 14 (26,9)	1,37 [0,69; 2,70]; 0,366
Gesamt ^b					1,16 [0,87; 1,56]; 0,316
schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
IMpower133 (24.04.2018)	198	k. A. 136 (68,7) ^e	196	k. A. 136 (69,4) ^e	1,07 [0,84; 1,37]; 0,570
IMpower133 – China (24.01.2019)	57	k. A. 44 (77,2) ^f	52	k. A. 43 (82,7) ^f	1,00 [0,65; 1,54]; 0,987
Gesamt ^b					1,05 [0,85; 1,30]; 0,637
Abbruch wegen UEs ^g					
IMpower133 (24.04.2018)	198	k. A. 22 (11,1)	196	k. A. 6 (3,1)	3,42 [1,38; 8,48]; 0,005
IMpower133 – China (24.01.2019)	57	k. A. 7 (12,3)	52	k. A. 0 (0)	n. b. ^h ; 0,010
Gesamt ^b					n. b.

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (Datenschnitt)	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Placebo + Carboplatin + Etoposid		Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid HR [95 %-KI]; p- Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Effekt und KI: Cox-Modell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn (Hauptpopulation) bzw. nach Geschlecht (Kohorte in China); p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test. Nebenwirkungsendpunkte: Effekt und KI basierend auf unstratifizierten Cox-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test.</p> <p>b. Metaanalyse mit festem Effekt; eigene Berechnung</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>d. Zeit bis zur erstmaliger Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>e. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 4. Diese wurden herangezogen, da im Studienbericht keine HRs berichtet wurden. Im Studienbericht wurden 133 (67,2 %) Patientinnen und Patienten im Atezolizumab Arm und 125 (63,8 %) im Placeboarm angegeben.</p> <p>f. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 4. Diese wurden herangezogen, da im Studienbericht keine HRs berichtet wurden. Im Studienbericht wurden 42 (73,7 %) Patientinnen und Patienten im Atezolizumab Arm und 42 (80,8 %) im Placeboarm angegeben.</p> <p>g. Abbruch mindestens einer Behandlungskomponente</p> <p>h. Da im Placebo-Arm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; 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–Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire–Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich:
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (Datenschnitt)	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Placebo + Carboplatin + Etoposid		Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
immunvermittelte UEs					
IMpower133 (24.04.2018)	198	79 (39,9)	196	48 (24,5)	k. A.
IMpower133 – China (24.01.2019)	57	31 (54,4)	52	20 (38,5)	k. A.
Gesamt					1,57 [1,23; 2,01]; < 0,001
immunvermittelte SUEs					
IMpower133 (24.04.2018)	198	13 (6,6)	196	7 (3,6)	k. A.
IMpower133 – China (24.01.2019)	57	4 (7,0)	52	0 (0)	k. A.
Gesamt					2,36 [0,997; 5,60]; 0,044 ^b
immunvermittelte UEs mit CTCAE Grad 3 und 4					
IMpower133 (24.04.2018)	198	16 (8,1)	196	5 (2,6)	k. A.
IMpower133 – China (24.01.2019)	57	4 (7,0)	52	4 (7,7)	k. A.
Gesamt					2,16 [1,004; 4,65]; 0,043
a. Eigene Berechnung von Effekt RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [8].					
b. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (Datenschnitt)	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid			Placebo + Carboplatin + Etoposid			Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte zu Woche 12 MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte zu Woche 12 MW (SD)	
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c							
IMpower133 (24.04.2018)	132	63,43 (19,46)	69,80 (18,87)	146	65,10 (20,55)	72,10 (18,28)	-2,30 [-6,68; 2,08]; k. A.
IMpower133 – China (29.10.2018)	38	77,86 (13,45)	78,24 (11,72)	42	77,49 (16,76)	78,10 (14,24)	0,14 [-5,55; 5,83]; k. A.
Gesamt ^d							-1,39 [-4,86; 2,08]; 0,431
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. eigene Berechnung basierend auf Mittelwert und Standardabweichung zu Woche 12</p> <p>c. Höhere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für Intervention</p> <p>d. Metaanalyse mit festem Effekt; eigene Berechnung</p> <p>EQ-5D: Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene können für die Endpunkte zur Morbidity, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben kann ein Hinweis ausgesprochen werden. Der pU leitet den Zusatznutzen allein auf Basis der globalen Kohorte der Studie IMpower133 ab. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird jedoch die Kohorte in China ebenfalls als relevant angesehen. Aus diesem Grund wird, wo möglich, eine Metaanalyse der beiden Kohorten durchgeführt.

Mortality

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Ergebnisse beider Kohorten der Studie IMpower133 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid. Dabei liegt die obere Grenze des Konfidenzintervalls mit 0,99 sehr nahe beim Nulleffekt.

Zusätzlich zeigt sich in der globalen Kohorte eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Der p-Wert des Interaktionstests liegt nur knapp unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 ($p = 0,048$). Bezogen auf die einzelnen Subgruppen ergibt sich nur für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid mit erheblichem Ausmaß. Für Patientinnen und Patienten der Altersgruppe < 65 Jahren hingegen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Da weder für die Kohorte in China noch für beide Kohorten zusammen Subgruppenanalysen vorliegen, ist unklar, wie sich die Hinzunahme der Kohorte in China auf die Effektmodifikation auswirkt. Grundsätzlich kann sich aufgrund der sehr knappen Resultate der Interaktionstestung die Einschätzung der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter durch Hinzunahme der Daten der Kohorte in China ändern. Somit kann ohne die entsprechenden Subgruppenanalysen der Kohorte in China bzw. auf Metaebene der Ergebnisse beider Kohorten keine adäquate Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgen.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation als nicht relevant ansieht und für diesen Endpunkt auf Basis der globalen Kohorte einen Hinweis für einen Zusatznutzen von Atezolizumab für die Gesamtpopulation ableitet.

Morbidität

Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet. Es liegen für keinen der Endpunkte zur Symptomatik statistisch signifikante Gruppenunterschiede vor. Daraus ergibt sich für keinen Endpunkt der Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin + Etoposid. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin + Etoposid. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte

betrachtet. Für keine der oben genannten Skalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der globalen Kohorte zeigt sich für den Endpunkt der kognitiven Funktion eine Effektmodifikation durch das Merkmal Raucherstatus. Da für die Kohorte in China jedoch keine Subgruppenanalysen vorlagen, sind die Ergebnisse nicht abschließend zu interpretieren. Eine detaillierte Begründung ist in Abschnitt 2.4.4 zu finden.

Damit gibt es für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4) jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin + Etoposid. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin + Etoposid.

Spezifische UEs

immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

- Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)
- Raucherstatus (niemals vs. aktuell vs. früher)
- Hirnmetastasen (ja vs. nein)

Von diesen ausgewählten Subgruppenmerkmalen waren für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen lediglich Auswertungen zum Alter und Geschlecht verfügbar. Da Subgruppenanalysen insgesamt nur für die globale Kohorte, nicht aber für die Kohorte in China vorlagen, werden die vorgelegten Subgruppenanalysen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und nur ergänzend für die globale Kohorte dargestellt. Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

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

Tabelle 18 fasst die ergänzend dargestellten Subgruppenergebnisse von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid im Vergleich zu Carboplatin + Etoposid zusammen.

Tabelle 18: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Placebo + Carboplatin + Etoposid		Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
IMpower133						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion ^c						
Raucherstatus						
niemals	9	0,8 [0,7; 3,3] 5 (55,6)	3	n. e. [3,6; n. b.] 1 (33,3)	– ^d	0,012
aktuell	74	3,8 [2,1; 7,9] 38 (51,4)	75	5,1 [2,9; 8,8] 33 (44,0)	1,06 [0,66; 1,69]	0,823
früher	118	5,3 [3,3; 7,0] 56 (47,5)	124	4,1 [2,3; 7,6] 62 (50,0)	0,90 [0,62; 1,29]	0,559
Gesamt					Interaktion:	0,046
<p>a. unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell b. p-Wert für die Effektschätzung aus Log-Rank-Test, Interaktionstest: Likelihood-Ratio-Test c. Zeit bis zur erstmaliger Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert d. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire–Cancer 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

kognitive Funktion

In der globalen Kohorte zeigt sich für den Endpunkt kognitive Funktion eine Effektmodifikation durch das Merkmal Raucherstatus.

In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die niemals geraucht haben, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Kognitiven Funktion zum Nachteil von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid. In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten die früher geraucht haben, sowie in der Subgruppe der aktuellen Raucherinnen und Raucher zeigt sich dagegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Da für die Kohorte in China keine Subgruppenanalysen vorliegen, sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten, die niemals geraucht haben, höher ist als in der globalen Kohorte (24 % vs. 3 %), ist unklar, wie sich die Hinzunahme der Kohorte in China auf die Effektmodifikation auswirkt. Grundsätzlich kann sich aufgrund der sehr knappen Resultate der Interaktionstestung die Einschätzung der Effektmodifikation durch das Merkmal Raucherstatus durch Hinzunahme der Daten der Kohorte in China ändern. Somit kann diese Effektmodifikation ohne die entsprechenden Subgruppenanalysen für die Kohorte in China nicht abschließend interpretiert werden.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser die Effektmodifikation als nicht relevant ansieht und daraus folgend für diesen Endpunkt auf Basis der globalen Kohorte keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid für die Gesamtpopulation ableitet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [9].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist der Anteil der Abbrüche aufgrund eines schweren oder schwerwiegenden UEs nicht bekannt. Der Endpunkt wird daher der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Die nachfolgende Tabelle 19 beschreibt das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf der in Abschnitt 2.4.3 dargestellten Datenlage der Studie IMpower133.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid Median der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	keine verwertbaren Auswertungen	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
Appetitlosigkeit	Median: 6,0 und 9,9 vs. 7,1 und 9,4. HR: 1,00 [0,76; 1,31] p = 0,990	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhoe	Median: 14,1 und n. e. vs. 10,2 und n. e. HR: 0,92 [0,66; 1,27] p = 0,598	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 12,2 und n. e. vs. 8,6 und n. e. HR: 0,84 [0,61; 1,14] p = 0,260	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median: 2,8 und 1,9 vs. 2,3 und 2,8 HR: 0,95 [0,75; 1,21] p = 0,681	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: 10,4 und 11,1 vs. 9,0 und 12,7 HR: 0,92 [0,69; 1,23] p = 0,555	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	Median: 6,0 und 3,8 vs. 4,9 und 4,1 HR: 0,91 [0,71; 1,18] p = 0,494	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: 3,9 und 10,9 vs. 3,5 und 11,2 HR: 1,01 [0,78; 1,31] p = 0,939	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	Median: 5,3 und 9,9 vs. 6,3 und n. e. HR: 0,99 [0,76; 1,31] p = 0,969	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
Alopezie	Median: 0,8 und 0,8 vs. 0,8 und 0,7 HR: 1,07 [0,86; 1,33] p = 0,534	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Bluthusten	Median: n. e. und n. e. vs. n. e. und n. e. HR: 0,73 [0,43; 1,24] p = 0,244	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid Median der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Dysphagie	Median: n. e. und 12,3 vs. 16,6 und 9,7 HR: 0,75 [0,53; 1,06] p = 0,100	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 4,4 und 2,3 vs. 2,8 und 2,9 HR: 0,95 [0,74; 1,22] p = 0,695	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	Median: n. e. und n. e. vs. 11,6 und 7,3 HR: 0,79 [0,58; 1,08] p = 0,140	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundschmerzen	Median: 14,1 und n. e. vs. 10,6 und n. e. HR: 0,81 [0,59; 1,11] p = 0,184	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	Median: 5,1 und n. e. vs. 7,0 und 8,7 HR: 1,05 [0,80; 1,39] p = 0,724	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm / Schulter)	Median: 6,9 und n. e. vs. 6,2 und 9,7 HR: 0,94 [0,70; 1,24] p = 0,647	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Brust)	Median: 10,9 und 11,1 vs. 11,6 und 7,1 HR: 0,89 [0,66; 1,20] p = 0,451	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)	Median: 6,5 und 3,8 vs. 6,2 und 7,2 HR: 1,11 [0,85; 1,45] p = 0,440	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
(EQ-5D VAS)	MW (Woche 12): 69,8 und 78,2 vs. 72,1 und 78,1 ^d MD: -1,39 [-4,86; 2,08] p = 0,431	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 6,5 und 3,8 vs. 7,6 und 9,4 HR: 1,17 [0,89; 1,53] p = 0,260	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: n. e. und 9,9 vs. 8,8 und 4,2 HR: 0,85 [0,64; 1,14] p = 0,288	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	keine verwertbaren Auswertungen	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid Median der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
körperliche Funktion	Median: 5,4 und 3,8 vs. 6,2 und 8,3 HR: 1,16 [0,89; 1,50] p = 0,267	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 3,7 und 3,8 vs. 3,7 und 7,0 HR: 1,09 [0,85; 1,40] p = 0,494	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 7,0 und 4,0 vs. 2,8 und 2,3 HR: 0,78 [0,60; 1,01] p = 0,062	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: k. A. vs. k. A. HR: 1,16 [0,87; 1,56] p = 0,316	Höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	Median: k. A. vs. k. A. HR: 1,05 [0,85; 1,30] p = 0,637	Höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Globale-Kohorte Median: k. A., vs. k. A. HR: 3,42 [1,38; 8,48]; HR: 0,29 [0,12; 0,72] ^e p = 0,005	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich ^f
	Kohorte in China Median: k. A., vs. k. A. HR: n. b. p = 0,010	
	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
spezifische UEs		
immunvermittelte UEs	Ereignisanteil: 43,1 % vs. 27,4 % RR: 1,57 [1,23; 2,01] RR: 0,64 [0,50; 0,81] ^e p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
immunvermittelte SUEs	Ereignisanteil: 6,7 % vs. 2,8 % RR: 2,36 [0,997; 5,60]; p = 0,044 RR: 0,42 [0,18; 1,003] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering ^g

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid Median der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	Ereignisanteil: 7,8 % vs. 3,6 % RR: 2,16 [1,004; 4,65]; p = 0,043 RR: 0,46 [0,22; 0,996] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>d. minimaler und maximaler Mittelwert pro Behandlungsarm in den beiden Kohorten</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f. Ableitung beruht auf qualitativer Betrachtung: Die Effektschätzung bezüglich der globalen Kohorte weist auf einen höheren Schaden mit Ausmaß beträchtlich hin. Die Ereignisanteile der Kohorte in China (Atezolizumab-Arm 12,3 % vs. Placeboarm 0 %) stützen diesen Effekt</p> <p>g: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. Grundlage für die Bewertung des Ausmaßes bildet der p-Wert.</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; 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; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Etoposid

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs; Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ immunvermittelte UEs; Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4); Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ immunvermittelte SUEs; Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine verwertbaren Auswertungen für die gesamte Population der Studie IMpower133 (globale Kohorte + Kohorte in China) vor.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Basierend auf den verfügbaren Auswertungen zeigen sich in der Gesamtschau negative Effekte für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, immunvermittelte UEs, immunvermittelte schwere UEs sowie immunvermittelte SUEs.

Da zum Gesamtüberleben keine verwertbaren Auswertungen für die gesamte Population der Studie IMpower133 (globale Kohorte + Kohorte in China) verfügbar sind, ist es nicht möglich eine adäquate Gesamtaussage zum Zusatznutzen zu treffen.

Zusammenfassend ist damit für erwachsene Patientinnen und Patienten mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid nicht belegt.

Tabelle 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 21: Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid –
 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium ^b	Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In die Studie IMpower133 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit behandelten und asymptomatischen Hirnmetastasen eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. mit nicht behandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Erwachsene mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Der pU leitet diesen Zusatznutzen auf Basis der globalen Kohorte der Studie IMpower133 ohne Berücksichtigung der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter für den Endpunkt Gesamtüberleben ab, während für die vorliegende Nutzenbewertung - sofern Daten verfügbar waren - die gesamte Population der Studie inklusive der Kohorte in China herangezogen wird (vergleiche Abschnitt 2.4.3).

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

IMpower133

Chugai Pharmaceutical. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of carboplatin plus etoposide with or without atezolizumab (anti-PD-11 antibody) in patients with untreated extensive-stage small cell lung cancer [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 10.09.2019 [Zugriff: 28.10.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-163303>.

F. Hoffman-La Roche. A phase I/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of carboplatin plus etoposide with or without atezolizumab (antipd-11 antibody) in patients with untreated extensive-stage small cell lung cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 28.10.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004861-97.

Hoffmann-La Roche. A study of carboplatin plus etoposide with or without atezolizumab in participants with untreated extensive-stage (ES) small cell lung cancer (SCLC) (IMpower133): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.09.2019 [Zugriff: 28.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763579>.

Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(23): 2220-2229.

Roche Pharma. A phase I/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of carboplatin plus etoposide with or without atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with untreated extensive-stage small cell lung cancer; study GO30081; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Roche Pharma. A phase I/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of carboplatin plus etoposide with or without atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with untreated extensive-stage small cell lung cancer; study GO30081; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Behandlung des fortgeschrittenen SCLC bei Erwachsenen, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Carboplatin und Etoposid

Mit der Kombination aus Carboplatin und Etoposid wählt der pU eine der vom G-BA festgelegten Optionen, der folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat:

- Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist es, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid als Erstlinientherapie im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem SCLC zu bewerten. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit und auf Basis der RCT IMpower133 erfolgen.

Damit nimmt der pU in seiner Fragestellung die Studie IMpower133 vorweg. Da er aber seine Einschlusskriterien zur Informationsbeschaffung hinsichtlich der Studien nicht einschränkt, ist die Vorwegnahme der Studie IMpower133 in der Fragestellung ohne Konsequenz.

Den genannten Endpunktkategorien hat der pU im Folgenden Endpunkte zugeordnet. Darunter hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind sachgerecht.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. So verwendet der pU im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [10,11].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Für die Nutzenbewertung von Atezolizumab + Etoposid + Carboplatin im Vergleich mit Etoposid + Carboplatin bei erwachsenen Patienten mit SCLC im fortgeschrittenem Stadium zur Erstlinientherapie, legt der pU die relevante Studie IMpower133 vor. Hierbei handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT zum Vergleich von Atezolizumab + Etoposid + Carboplatin mit Etoposid + Carboplatin mit 403 Patientinnen und Patienten in einer globalen Kohorte. Daneben wurden 110 Patientinnen und Patienten einer separaten Kohorte in China zugeteilt.

Zur Ableitung eines Zusatznutzens zieht der pU jedoch nur die globale Kohorte heran. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden jedoch abweichend zum pU für alle Endpunkte sowohl die globale als auch die Kohorte in China herangezogen. Dabei werden für beide Teilpopulationen die Angaben des 2. Datenschnitts vom 24.01.2019 herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.3).

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU legt in seinem Dossier Angaben zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie IMpower133 für die globale Kohorte und die Kohorte in China vor. Die Informationen zum Studiendesign sind weitgehend ausreichend.

Der pU gibt an, die Beschreibung der eingeschlossenen Studie IMpower133 gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14b) sowie dem CONSORT-Flowchart vorzunehmen. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studie ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben. Eine ausführliche Beschreibung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie findet sich in Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Bewertung.

Studienpopulation

Der pU nennt in Modul 4 A eine Reihe von Patientencharakteristika, anhand derer er sowohl die globale Kohorte der Studie IMpower133 als auch die Kohorte in China charakterisiert. Die gewählten Merkmale ermöglichen eine hinreichende Charakterisierung der gesamten Studienpopulation.

Kohorte in China

Nach Angaben des pU wurde nach Abschluss der Rekrutierungsphase der globalen Kohorte zum Zwecke der Zulassung von Atezolizumab in China in eine separate Kohorte in China rekrutiert. Die Patientinnen und Patienten wurden nach dem gleichen Studienprotokoll und SAP der globalen Studienpopulation behandelt, jedoch wurden die Daten separat ausgewertet und dargestellt. Insgesamt wurden in China 100 Patientinnen und Patienten und in Taiwan 10 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Der pU zieht die Ergebnisse der Kohorte in China nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, sondern stellt sie ergänzend in einem separaten Abschnitt des Modul 4 A dar. Als Begründung gibt der pU neben den regulatorischen Gründen, Unterschiede der Baselinecharakteristika wie der ethnischen Zugehörigkeit, Altersgruppenverteilung, Geschlechterverteilung, ECOG-PS, sowie dem Raucherstatus an. Die Unterschiede in der Verteilung dieser prognostischen Faktoren sollen dazu führen, dass die globale Kohorte hinsichtlich der Ethnie, des Geschlechts und des ECOG-PS prognostisch günstiger einzuschätzen sei, hinsichtlich der Altersverteilung und des Raucherstatus jedoch die Kohorte in China. Darüber hinaus gäbe es weitere, nicht in der Studie erfasste Faktoren, wie z. B. den sozioökonomischen Status, der ebenfalls einen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben darstelle.

Die Argumentation des pU wird nicht geteilt. Eine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung zeigte sich in den vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit nicht. Für Endpunkte zu Nebenwirkungen hat der pU dieses Merkmal nicht untersucht. Jedoch zeigt sich in keiner der durchgeführten Metaanalysen zur gemeinsamen Betrachtung der globalen Kohorte und derjenigen aus China eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen. Dies deutet darauf hin, dass der Einschluss der Kohorte in China zu keiner statistisch signifikanten Effektmodifikation führt (siehe Abschnitt 2.4.3).

Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung, wo möglich, eine Metaanalyse der beiden Kohorten durchgeführt. Grundsätzlich wäre es aber sachgerecht, die Daten der beiden Kohorten auf Basis der individuellen Patientendaten (IPD) gemeinsam auszuwerten. Solche Auswertungen legt der pU jedoch nicht vor.

Behandlungsschema der Chemotherapie im Vergleichsarm

Zusätzlich zu Atezolizumab bzw. Placebo wurde in den Behandlungsarmen der Studie IMpower133 eine Chemotherapie bestehend aus Carboplatin und Etoposid angewendet. Die Dosierung der Wirkstoffe entspricht dabei weitgehend den Fachinformationen [3-5]. Insgesamt wurden in der Studie 4 Zyklen à 21 Tage mit Carboplatin und Etoposid verabreicht. Dieses Schema entspricht für die Kombination mit Atezolizumab den Vorgaben der Fachinformation [3]. Zur Behandlung im Vergleichsarm ohne Atezolizumab, gibt es in den Fachinformationen zu Carboplatin und Etoposid jedoch keine Angaben zu einer maximalen Anzahl an Zyklen [4,5]. Der deutschen S3-Leitlinie [6] zufolge sollte eine systemische Chemotherapie mit

Carboplatin und Etoposid in der Regel über 6 Zyklen in 3-wöchigen Intervallen gegeben werden. Eine kürzere Behandlungsdauer erscheint dann gerechtfertigt, wenn die Patientin bzw. der Patient offensichtlich von einer weiteren Fortsetzung der Therapie nicht mehr profitiert. Andere Leitlinien geben ein Maximum von 4 bis 6 Zyklen für die Behandlung von ES-SCLC an [7,12]. Die Anzahl der vorgesehenen Chemotherapiezyklen liegt damit im Vergleichsarm an der unteren Grenze der Empfehlungen. Jedoch gibt der pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext an, dass die in der Studie vorgesehenen 4 Zyklen der Versorgungsrealität von 4,7 Behandlungszyklen im Mittel entsprechen, was durch eine Auswertung des iOMEDICO Tumorregisters dokumentiert sei [13]. Die Vergleichstherapie entspricht demzufolge weitgehend den Empfehlungen der Leitlinie.

Auswertung und Datenschnitte

In der Studie IMpower133 wurden Auswertungen für beide Kohorten jeweils zu 2 Datenschnitten durchgeführt. Tabelle 22 zeigt eine Übersicht der Datenschnitte und der vorliegenden Ergebnisse nach Endpunktkategorien in den beiden Studienpopulationen.

Tabelle 22: Übersicht über die Datenschnitte und vorliegende Endpunktkategorien in den beiden Kohorten der Studie IMpower133

	Globale Kohorte		Kohorte in China	
	24.04.2018	24.01.2019	29.10.2018	24.01.2019
Mortalität	•	•	•	•
Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -LC13, EQ-5D VAS)	•		•	
Nebenwirkungen	•		•	•

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; VAS: visuelle Analogskala

Für die globale Kohorte wurden in der Studie IMpower133 zwei Auswertungszeitpunkte geplant, welche auf den Ereignisanzahlen des primären Endpunktes Gesamtüberleben basieren. Nach Eintritt von ca. 240 Todesfällen (Datenschnitt: 24.04.2018) wurde wie geplant eine Interimsanalyse des Gesamtüberlebens sowie die primäre Analyse des PFS durchgeführt. Nach ca. 306 Todesfällen sollte die finale Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt werden, welche dann nach 302 Ereignissen erfolgte (Datenschnitt: 24.01.2019). Aus Sicht des pU stellt der Datenschnitt vom 24.04.2018 die Grundlage für die finale Analyse dar, weil eine in den Studienunterlagen präspezifizierte Effektstärke erreicht worden war. Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben galt u. a. dann als finale Analyse, wenn, die Effektschätzung des PFS statistisch signifikant und die Effektschätzung des Gesamtüberlebens $\leq 0,7453$ mit einem p-Wert $\leq 0,0228$ war. Da das Ergebnis der Interimsanalyse die beschriebenen Kriterien erfüllte,

sieht der pU die Interimsanalyse des Gesamtüberlebens als konfirmatorische Analyse an. Diese Analyse zieht der pU zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Die Ergebnisse des von der EMA angeforderten Datenschnitts vom 24.01.2019 für den Endpunkt Gesamtüberleben, werden vom pU als explorativ bezeichnet und ergänzend dargestellt.

Für die Analyse der Daten der Kohorte in China legt der pU in seinen Studienunterlagen ebenfalls 2 Datenschnitte vor. Dabei entspricht der 1. Datenschnitt (29.10.2018) der geplanten primären Analyse des PFS (nach ca. 90 Ereignissen), wobei der pU eine zusätzliche Analyse des Gesamtüberlebens durchführt. Diese Ergebnisse wurden zu diesem Zeitpunkt als nicht ausreichend präzise angenommen, da die Analyse des Gesamtüberlebens nach ca. 55 Todesfällen geplant war. Zum 2. Datenschnitt vom 24.01.2019 war diese Ereigniszahl erreicht. Für die vom pU ergänzend dargestellten Ergebnisse des Gesamtüberlebens der Kohorte China werden die Ergebnisse des 2. Datenschnittes verwendet.

Für das Gesamtüberleben liegen Daten zu allen Datenschnitten vor. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU sowohl für die globale Kohorte als auch für die Kohorte in China ausschließlich Daten des jeweils früheren Datenschnittes (24.04.2018 und 29.10.2018) vor. Dies trifft für die globale Kohorte auch für die Auswertungen der Nebenwirkungen zu. Für die Kohorte in China stellt der pU in seinem Dossier eine Auswertung der Nebenwirkungsendpunkte zum 2. Datenschnitt (24.01.2019) dar.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden, wo möglich, Ergebnisse des späteren Datenschnittes (24.01.2019) herangezogen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie IMpower133 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da das Studienkollektiv größtenteils auf Daten weißer Patientinnen und Patienten (ca. 80 %) beruhe. Zudem entsprechen die Studiencharakteristika wie Geschlecht, Alter, Raucherstatus, und prophylaktische Bestrahlung des Gehirns weitgehend den Angaben aus Registern und Beobachtungsstudien. Diese Angaben beziehen sich jedoch ausschließlich auf die globale Kohorte. Des Weiteren gibt der pU an, dass das Chemotherapie-Schema der Studie IMpower133, bestehend aus Carboplatin und Etoposid, den Empfehlungen der deutschen Leitlinie [6] entspräche. Die in der Studie vorgesehenen 4 Zyklen entsprechen der Versorgungsrealität von 4,7 Behandlungszyklen, dokumentiert durch eine Auswertung des iOMEDICO Tumorregisters [13].

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

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Die Einschätzungen zum endpunktübergreifenden und zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 (Abschnitt

4.3.1.2.2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. In die Bewertung eingehende Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4, Anhang 4-E.

Das geplante methodische Vorgehen des pU zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist sachgerecht.

Der Bewertung des pU der endpunktübergreifenden Verzerrungsaspekte für die Ergebnisse der in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte wird zugestimmt.

Der pU bewertet das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial nur für die Ergebnisse der globalen Kohorte. Für die Ergebnisse der Kohorte in China führt der pU keine Bewertung durch, da er diese lediglich ergänzend darstellt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird abweichend vom pU auch das Verzerrungspotential der Ergebnisse der Kohorte in China bewertet, da diese zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben der globalen Kohorte als niedrig. Dieser Bewertung wird zugestimmt. Auch für die Ergebnisse der Kohorte in China wird bei diesem Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wird, wie auch vom pU, für beide Kohorten als jeweils niedrig bewertet. Trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Therapieabbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Das Verzerrungspotenzial bei allen anderen Ergebnissen der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte, unabhängig ob globale Kohorte oder Kohorte in China, werden entgegen der Bewertung des pU als hoch eingestuft. Die Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) auf Grundlage von Ereigniszeitanalysen mit einer MID von 10 Punkten Verschlechterung. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden, abweichend vom pU, Auswertungen über die EQ-5D VAS-Werte zu Woche 12 herangezogen. Für diese wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) sowie eines zu hohen Unterschieds dieses Anteils zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) in beiden Kohorten als hoch bewertet.

Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und -LC13) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30), sowohl in der globalen Kohorte als auch in der Kohorte in China, als hoch eingeschätzt. Nach Behandlungsende wurden für diese Endpunkte nur noch 2 Erhebungen (nach 3 und 6 Monaten) durchgeführt. Die Beobachtungszeit wird somit durch die Therapieabbruchgründe (maßgeblich durch die Krankheitsprogression) gesteuert, welche sich zwischen den Therapiearmen unterscheiden. In der globalen Kohorte trat ein Behandlungsabbruch durch Krankheitsprogression im Atezolizomab-Arm bei 63,6 %, im Placeboarm bei 80,6 % auf. Einen weiteren Therapieabbruchgrund stellen UEs (10,6 % im Atezolizomab-Arm und 2,6 % im Placeboarm) dar. Für die Kohorte in China liefert der pU keine Angaben zu Gründen des Therapieabbruchs. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Therapieabbruchgrund und diesen Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass Beobachtungszeiten nicht aus potenziell informativen Gründen verkürzt sind, ist potenziell nicht gegeben.

Ebenfalls abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu Nebenwirkungsendpunkten (außer Abbruch wegen UE), in beiden Kohorten, als hoch eingeschätzt. Über die vom pU dargestellten Nebenwirkungsendpunkte hinaus wurden zusätzlich die Endpunkte zu immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE- Grad 3 und 4) für die Bewertung herangezogen. Da der pU für diese Endpunkte zur Kohorte in China lediglich Inzidenzen vorlegt, wurden eigene Berechnungen des relativen Risikos durchgeführt, um eine gemeinsame Betrachtung für beide Kohorten zu ermöglichen. Für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet und ebenfalls als hoch eingestuft.

Die geplante Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug bei dem Endpunkt immunvermittelte UEs 30 Tage, bei den Endpunkten SUEs, schweren UEs (CTCAE- Grad 3 und 4), immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE- Grad 3 und 4) 90 Tage. Die Beobachtungszeit wird somit auch bei diesen Endpunkten durch die Therapieabbrüche gesteuert. Damit gilt auch hier, dass unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Mit Ausnahme des Endpunkts Gesundheitszustand werden für alle Endpunkte die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen herangezogen. Die Auswertung führt der pU mittels stratifiziertem Cox-Modell durch, als Testverfahren benutzt er den Log-Rank-Test. Für die

Auswertung der globalen Kohorte verwendet er als Stratifizierungsfaktoren Geschlecht sowie ECOG-PS zu Therapiebeginn. Im Gegensatz dazu nutzt er zur Analyse der Daten der Kohorte in China nur das Geschlecht zur Stratifizierung. Zur Auswertung der Nebenwirkungsendpunkte verwendet der pU für beide Kohorten ein unstratifiziertes Cox-Modell. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand werden abweichend vom pU Auswertungen über die EQ-5D VAS-Werte zu Woche 12 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Zur Berechnung von Mittelwertdifferenzen werden die Mittelwerte und Standardabweichungen zu Woche 12 verwendet.

Metaanalysen

Im Dossier wurde die Studie IMpower133 identifiziert. Der pU teilt diese in eine globale Kohorte und eine Kohorte in China auf. Der pU nutzt die Ergebnisse der globalen Kohorte zur Ableitung des Zusatznutzens und stellt die Kohorte in China ergänzend dar. Der Argumentation des pU, dass die Ergebnisse der Kohorte in China und die der globalen Kohorte zu heterogen wären, um eine gemeinsame Analyse zu ermöglichen, wird nicht zugestimmt (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Daher wurden, um Aussagen über die gesamte Studienpopulation treffen zu können, die beiden Studienkohorten metaanalytisch zusammengefasst.

Da die globale Kohorte, als auch die Kohorte in China, Teil derselben Studie sind, wird für die metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse ein Modell mit festem Effekt (Inverse-Varianz-Methode) verwendet. Zur Bewertung der Heterogenität zwischen den beiden Kohorten werden Q-Test verwendet.

Forest Plots zu den selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang A.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden. Eine Begründung wird hierfür nicht gegeben.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie IMpower133 war er definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache. Aufgrund der zuvor beschriebenen Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 und ≥ 65 Jahre) in der globalen Kohorte, sowie fehlender Subgruppen-Auswertungen für die Kohorte in China, sind die Ergebnisse dieses Endpunkts für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar (siehe dazu Kapitel 2.4.3).

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PFS war in der Studie IMpower133 operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der 1. Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte dabei auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 [14].

Die Beurteilung der Progression erfolgte somit maßgeblich über bildgebende Verfahren und nicht über von der Patientin oder dem Patienten wahrnehmbare Symptomatik. In der vorliegenden Operationalisierung ist das PFS daher nicht patientenrelevant. Der Endpunkt wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Tumoransprechen (Objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens): nicht eingeschlossen

Wie das PFS wurde die objektive Ansprechrates und die Dauer des Ansprechens mittels RECIST in der Version 1.1 [14] bestimmt. Zur fehlenden Patientenrelevanz dieser Endpunkte gelten grundsätzlich die zum PFS aufgeführten Argumente. Der pU verweist auf Studien, die einen Zusammenhang zwischen Therapieansprechen und Symptomatik bzw. dem positiven Empfinden der Patientinnen und Patienten zeigen [15-18]. Die vorgelegten Publikationen erfüllen jedoch nicht die Anforderungen einer Surrogatvalidierung [19].

Objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens werden in den vorliegenden Operationalisierungen nicht als patientenrelevante Endpunkte für diese Nutzenbewertung herangezogen.

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

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie IMpower133 mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus sowie Funktions- (gesundheitsbezogene Lebensqualität) und Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptomskalen umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, und Obstipation (für die Funktionsskalen siehe Angaben zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten beim globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen einen besseren Gesundheitsstatus bzw. eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Symptomskalen stärkere Symptome [20]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden

separat ausgewertet. Die Symptomskalen des Instruments werden wie auch vom pU der Morbidität zugeordnet, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erfassung von Symptomen speziell bei Patienten mit Lungenkrebs eingesetzt. Der Fragebogen umfasst insgesamt 13 Fragen, die die Symptome Dyspnoe, Schmerz, Husten, Hämoptyse (Bluthusten), Alopezie, Dysphagie (Schluckbeschwerden), Mundschmerzen und periphere Neuropathie abbilden [21]. Das Instrument wird wie auch vom pU der Morbidität zugeordnet.

Der pU legt Auswertungen für 2 Operationalisierungen über die Zeit bis zur Verschlechterung vor: (1) die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung und (2) die Zeit bis zur 1. Verschlechterung, beides jeweils gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 10 Punkte. Der Schwellenwert von mindestens 10 Punkten für die EORTC-Fragebogen war in der Studie a priori spezifiziert und ist als Responsekriterium geeignet [22]. Als bestätigt galt eine Verschlechterung dann, wenn sie über 2 aufeinanderfolgende Messungen bestand oder innerhalb von 5 Wochen nach initialer Verschlechterung der Tod eintrat. Die Operationalisierung Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung war in der Studie IMpower133 a priori zur Auswertung ausgewählter Symptome des Lungenkarzinoms definiert. In Modul 4 A legt der pU einheitlich für alle Skalen beider Instrumente post hoc Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Dies ist akzeptabel.

In beide Auswertungen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung und bis zur 1. Verschlechterung – gingen Patientinnen und Patienten ein, die den Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens einem nachfolgenden Erhebungszeitpunkt ausgefüllt hatten. Der Erhebungszeitraum umfasst dabei den Studienunterlagen nach planmäßig auch bis zu 6 Monate nach Therapieende, welches in der Regel bedingt ist durch Progress.

Die Untersuchung einer bestätigten Verschlechterung oder sogar einer dauerhaften Verschlechterung ist zwar grundsätzlich sinnvoll, jedoch sollten nach Abbruch der Studienmedikation wegen Krankheitsprogression sowie nach Fortführen der Studienmedikation trotz Progression nur noch 2 weitere Erhebungen (3 und 6 Monate nach Studienmedikation) erfolgen. Jedoch brachen die Patientinnen und Patienten im Median nach etwa 4 Monaten die Therapie ab bzw. hatten im Median nach 4 bis 5 Monaten eine Krankheitsprogression, sodass nach diesem Zeitpunkt nur noch wenige Erhebungen erfolgten. Diese Erhebungen nach 3 und 6 Monaten liegen zudem wesentlich weiter auseinander als während der Behandlung (zu jeder Visite). Daher ist unklar, ob eine Bestätigung der Verschlechterung für alle Patientinnen und Patienten möglich war. Die Daten der bestätigten Verschlechterung sind damit nicht sinnvoll interpretierbar. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Zeit bis zur 1. Verschlechterung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

In der Studie IMpower133 wurde der Gesundheitszustand über den EQ-5D anhand einer VAS von 0 bis 100 erhoben, auf welcher die Patientin oder der Patient die Frage hinsichtlich ihres bzw. seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den besten Gesundheitszustand.

In Modul 4 A legt der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert vor. Als MID legt er post hoc eine Veränderung von 10 mm fest und verweist dabei auf Pickard 2007 [23]. Diese Arbeit ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen (eine tiefergehende Diskussion dazu ist in der Nutzenbewertung A18-33 [24] zu finden). Die Ergebnisse der Auswertungen des pU sind ergänzend in Anhang C dargestellt.

Für die Nutzenbewertung werden abweichend vom pU die stetigen Daten des EQ-5D VAS zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Da bereits nach der Induktionsphase zu wenige Patientinnen und Patienten in den Analysen berücksichtigt wurden, werden zur Berechnung der Mittelwertdifferenzen die Mittelwerte und Standardabweichungen zu Woche 12 verwendet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): eingeschlossen

Das Instrument EORTC QLQ-C30 erhebt außer Symptomatik auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion). Der pU präsentiert wie unter Symptomatik beschrieben Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert. Das gewählte Responsekriterium ist adäquat.

Der Erhebungszeitraum umfasst dabei den Studienunterlagen nach planmäßig auch bis zu 6 Monate nach Therapieende, welches in der Regel bedingt ist durch Progress.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- Schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- Spezifische UEs: eingeschlossen, aber nur teilweise verwertbare Auswertungen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Aus der Beschäftigung mit dem Thema werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der Studie IMpower133 sind immunvermittelte UEs als UEs von besonderem Interesse erfasst worden (AESI, adverse events of special interest). Präspezifiziert waren dabei übergreifende autoimmunvermittelte Krankheitsbilder (z. B. Colitis). Eine Liste von PTs und SMQs, die letztlich in die Auswertung eingingen, findet sich im Studienbericht. Diese Operationalisierung wird als akzeptabel erachtet.

Der pU legt für die globale Population Ereigniszeitanalysen zu immunvermittelten UEs, schwerwiegenden immunvermittelten UEs, schweren immunvermittelten UEs (CTCAE-Grad 3 und 4), immunvermittelten UEs mit CTCAE Grad 5 sowie Abbruch wegen immunvermittelter UEs vor. Weiterhin legt der pU Ereigniszeitanalysen auf SOC- und PT-Ebene nach MedDRA für SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs vor, nicht jedoch für UEs. Im Studienbericht legt der pU ebenfalls die Inzidenzen der entsprechenden SOCs vor. Für die Kohorte in China legt der pU im Studienbericht für die Kohorte in China lediglich Inzidenzen zu immunvermittelten UEs, schwerwiegenden immunvermittelten UEs, schweren immunvermittelten UEs (CTCAE-Grad 3 und 4), immunvermittelten UEs mit CTCAE Grad 5 sowie Abbruch wegen immunvermittelter UEs vor. Dies gilt ebenfalls für die Gesamtraten der UEs, der schwerwiegenden UEs, der schweren UEs (CTCAE-Grad 3 und 4), der UEs mit CTCAE Grad 5 sowie der Gesamtraten der Abbrüche wegen UEs. Daher wurden für Nebenwirkungen eigene Berechnungen des relativen Risikos durchgeführt, um eine gemeinsame Betrachtung für beide Kohorten zu ermöglichen.

Da der pU für die relevante Kohorte in China keine Daten zu UEs nach Preferred Term (PT) und SOC vorlegt, können auf Basis der Häufigkeit keine spezifischen UEs ausgewählt werden.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde.

Für die Subgruppen-Analysen verwendet der pU lediglich die Daten der globalen Kohorte. Da die Kohorte in China 20 % der Studienpopulation ausmacht, wird ein relevanter Datenanteil nicht berücksichtigt. Inwieweit die nicht berücksichtigten Werte Einfluss auf die Interaktionstestung haben, ist unklar. Dies führt dazu, dass die vorgelegten Subgruppenanalysen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen, die größtenteils für die Endpunkte PFS und Gesamtüberleben a priori festgelegt waren. Von diesen werden die folgenden als grundsätzlich relevant für die Nutzenbewertung angesehen:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere)
- Raucherstatus (niemals vs. aktuell vs. früher)
- Hirnmetastasen (ja vs. nein)

Von diesen ausgewählten Subgruppenmerkmalen waren für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen lediglich Alter und Geschlecht verfügbar. Da Subgruppenanalysen insgesamt nur für die globale Kohorte, nicht aber für die Kohorte in China vorlagen, werden die vorgelegten Subgruppenanalysen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beurteilt die Aussagekraft der Nachweise anhand einer Richtlinie der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) und kommt zu dem Schluss, dass die Ergebnissicherheit der Studie IMpower133 insgesamt hoch sei und somit einen Hinweis rechtfertigen würde [25].

Die Einschätzung des pU bezüglich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird geteilt. Allerdings wird dem pU in seiner Beurteilung zu endpunktspezifischen Verzerrungspotenzialen sowie zur Relevanz einzelner Endpunkte nicht gefolgt (siehe Abschnitte 2.7.4.2 und 2.7.4.3).

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens die globale Kohorte der Studie IMpower133 heran. Datengrundlage ist dabei für alle Endpunkte der 1. Datenschnitt vom 24.04.2018. Insgesamt leitet der pU für die Zielpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid gegenüber Carboplatin + Etoposid ab. Dabei basiert die Einschätzung des pU auf einem beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben, ohne auf die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter einzugehen, und jeweils einen geringen Zusatznutzen bei den Endpunkten PFS, Dauer des objektiven Ansprechens und soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30). Die Endpunkte zu immunvermittelten UEs zieht der pU nicht heran; insgesamt leitet er keinen Zusatznutzen oder Schaden bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen ab.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Relevanz, Schweregrad und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid im Vergleich zu Carboplatin + Etoposid, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Atezolizumab herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Atezolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des SCLC im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) [3].

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

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt für die Patientengruppe mit ES-SCLC einen sehr hohen therapeutischen Bedarf, da es derzeit in Deutschland keine zielgerichtete Target- oder Immuntherapie für die Behandlung der Erkrankung gebe. Das Ziel einer neuen Therapie stelle eine effektive Palliation dar, die tumorbedingte Symptome reduziere, die Lebensqualität erhalte und die Überlebenszeit verlängern solle.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangswert seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2019: Er ermittelt 59 800 neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten. Grundlage bilden die 13. Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung (Variante G1-L1-W2015) des Statistischen Bundesamtes [26] sowie die vom pU extrapolierten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Lungenkrebses auf Basis der Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) aus den Jahren 2004 bis 2014 [27]. Der pU erläutert, dass die Angaben auch Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren enthalten. Da der Anteil jedoch vernachlässigbar gering sei, bezieht er diese Population im Rahmen der Herleitung nicht mit ein.

Über 3 Rechenschritte grenzt der pU die Patientinnen und Patienten auf die Zielpopulation gemäß Fachinformation ein. Dabei berechnet er jeweils einen Anteilswert als plausibelsten Wert sowie eine Spanne unter Verwendung einer alternativen Quelle. Im Folgenden wird

ausschließlich die Herleitung der Unter- bzw. Obergrenze beschrieben und bewertet, um der Unsicherheit Rechnung zu tragen.

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit SCLC

Für die Untergrenze ermittelt der pU einen SCLC-Anteil von 17,2 % für Frauen und 15,8 % für Männer auf Basis von Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) der Jahre 2000 bis 2014 [28].

Für die Obergrenze verweist er auf eine Auswertung von Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) von Eberle et al. [29], die auf Daten aus 12 landesweiten Krebsregistern von 2002 bis 2010 beruht. Er entnimmt daraus Anteile von 20,9 % für Frauen und 18,0 % für Männer.

Laut pU ergibt sich demnach eine Anzahl von 9767 bis 11 420 Patientinnen und Patienten mit SCLC.

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

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit SCLC im Krankheitsstadium IV bei Erstdiagnose zieht der pU für die Untergrenze die Auswertung der GEKID [29] heran und entnimmt dieser unter Ausschluss der Fälle mit unbekanntem bzw. unspezifiziertem Stadium Anteile von 69,1 % für Frauen und 72,4 % für Männer.

Für die Obergrenze verwendet er die bereits genannte Auswertung der ADT [28]. Unter Ausschluss der Fälle mit unbekanntem bzw. unspezifiziertem Stadium weist der pU Anteilswerte von 70,5 % für Frauen und 73,1 % für Männer im Stadium IV bei Erstdiagnose als Obergrenze aus.

Der pU bestimmt somit 6937 bis 8217 Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV bei Erstdiagnose.

Schritt 2 b) Patientinnen und Patienten mit SCLC, die in einem frühen Stadium diagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen

Als Ausgangsbasis für diesen Rechenschritt bestimmt der pU die alters- und geschlechtsspezifische durchschnittliche Inzidenz der letzten 12 Jahre (2007 bis 2018). Diese basiert auf den teilweise extrapolierten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Lungenkrebses auf Basis der Daten des RKI [27] sowie auf den Angaben des Zensus BRD 1987, des Zensus DDR 1990 [30] und des Zensus 2011 [31]. Die Anteile der Patientinnen und Patienten mit SCLC zieht er anschließend aus Rechenschritt 1) hinzu.

Darauf überträgt der pU zunächst den Anteil der inzidenten Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium (Stadium I, II oder III) diagnostiziert wurden. Dazu verwendet er 2 Quellen. Zum einen bestimmt er analog zur Untergrenze des Rechenschrittes 2 a) anhand der Auswertung der GEKID von Eberle et al. [29] einen Anteil von 30,9 % für Frauen und 27,6 %

für Männer mit einem frühen Stadium bei Erstdiagnose. Zum anderen gibt der pU auf Basis der bereits in den Rechenschritten 1) und 2 a) verwendeten Auswertung der ADT [28] einen Anteil von 29,5 % für Frauen bzw. 26,9 % für Männer mit neu diagnostiziertem SCLC in einem frühen Stadium an.

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Progression in das fortgeschrittene Stadium ermittelt er anhand von Daten des Tumorregisters München (TRM) der Jahre 1998 bis 2016 [32]. Er entnimmt einen Anteil von 54,0 % für Patientinnen und Patienten mit SCLC ohne Fernmetastasen bei Diagnosestellung, die innerhalb von 12 Jahren Metastasen entwickeln (kumulative Inzidenz).

Für die Patientengruppe mit SCLC, die in einem frühen Stadium diagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen, ermittelt der pU so eine Anzahl von 1390 bis 1570 Patientinnen und Patienten.

3) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Insgesamt ermittelt der pU auf Basis der Rechenschritte 2 a) und 2 b) in Summe 8327 bis 9787 Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium IV zur Erstlinienbehandlung im Jahr 2019. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,4 % [26,33] bestimmt er so eine Anzahl von 7276 bis 8552 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

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

Zur Ausgangsbasis

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2019 mittels linearer Regression auf 59 800 Patientinnen und Patienten. Im Vergleich zu Prognosen des RKI, liegt der pU damit näher an der Schätzung für das Jahr 2020 mit 59 900 Neuerkrankungen [34], während das RKI für das Jahr 2018 lediglich 55 700 Neuerkrankungen geschätzt hat [35].

Zu Schritt 1)

Es ist darauf hinzuweisen, dass eine aktuellere Auswertung der ADT verfügbar ist, die zusätzlich Angaben zu Patientinnen und Patienten der Diagnosejahre 2015 und 2016 enthält [36]. Für die vom pU verwendete Quelle der ADT, die sich auf Daten der Jahre 2000 bis 2014 [28] bezieht, ist zudem anzumerken, dass nähere Angaben zur Methodik bei der Einteilung in histologische Gruppen wünschenswert wären.

Zu Schritt 2)

Zur Bestimmung der Patientenpopulation mit SCLC im Stadium IV, die für eine Erstlinientherapie infrage kommt, zieht der pU 2 Patientengruppen heran. Zum einen bezieht er sich auf neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium IV bei Erstdiagnose

(Patientengruppe 1). Zum anderen berücksichtigt er Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in das fortgeschrittene Stadium progredieren (Patientengruppe 2). Da für beide Patientengruppen davon auszugehen ist, dass diese erstmalig für eine Therapie im fortgeschrittenen Stadium infrage kommen, ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar.

Zu Schritt 2 b)

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit SCLC ohne Fernmetastasen bei Diagnosestellung, die innerhalb von 12 Jahren als 1. Progressionsereignis Metastasen entwickeln (54,0 %), ist mit Unsicherheit behaftet, da der Anteil der Patientinnen und Patienten mit nicht spezifizierter Progressionsform (46,9 % nach 11 Jahren) vergleichsweise hoch ist [32]. Zudem weisen die Autorinnen und Autoren des TRM darauf hin, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Unterfassung unterschätzt sein kann. Demnach ist auch ein höherer Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Metastasierung als 1. Progressionsereignis möglich.

Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation trotz Unsicherheit insbesondere in Rechenschritt 2 b) in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Ausgehend von extrapolierten alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten des Lungenkarzinoms basierend auf den Angaben des RKI [27] und der 13. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [26] geht der pU von einem Anstieg der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Abschnitt 2.5 sowie Tabelle 23 und Tabelle 24.

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

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

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

- Cisplatin und Etoposid oder
- Carboplatin und Etoposid.

Für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid stellt der pU ausschließlich Angaben für das 1. Behandlungsjahr dar. Für die genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien macht er ausschließlich Angaben zu den Kosten im Rahmen einer Induktionstherapie. Zusätzlich macht er Angaben für eine Erhaltungstherapie mit Best supportive Care. Da letztere nicht Bestandteil der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist, werden in der nachfolgenden Bewertung ausschließlich die Kosten von Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit Etoposid berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

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

Für das zu bewertende Arzneimittel setzt der pU in der Induktionsphase 4 Zyklen à 21 Tage Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid an und in der Erhaltungsphase 13 Zyklen mit Atezolizumab alleine. Die Dauer der Induktionsphase entspricht der Fachinformation von Atezolizumab [3]. Für die Induktions- und Erhaltungsphase mit Atezolizumab geht der pU insgesamt von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus. Dies ist nachvollziehbar. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit Etoposid nimmt der pU eine Behandlungsdauer von 4 Zyklen à 21 Tage an. Da in der jeweiligen Fachinformation keine Angaben zur Dauer der Behandlung enthalten ist [4,5,37], kann jedoch rechnerisch eine Behandlungsdauer von 1 Jahr angenommen werden, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Atezolizumab sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [3].

Der Verbrauch von Carboplatin, Cisplatin und Etoposid richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [4,5,37]. Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [38] zugrunde.

Für Carboplatin setzt der pU sowohl in der Kombinationstherapie mit Atezolizumab und Etoposid als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Dosierung von 400 mg/m² an. Dies entspricht der Fachinformation [4].

Etoposid soll gemäß der Fachinformation von Atezolizumab im Rahmen der zu bewertenden Therapie an den Tagen 1 bis 3 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht werden [3]. In den Fachinformationen liegen jedoch keine Angaben zur Dosierung für dieses Behandlungsschema vor [3,5]. Der pU zieht die Dosierung der Zulassungsstudie IMpower133 [39] heran und berechnet für Etoposid als Kombinationspartner mit Atezolizumab und Carboplatin sowie als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Verbrauch auf Basis von einer Dosierung mit 100 mg/m² KOF. Dies ist nachvollziehbar und liegt innerhalb der in der Fachinformation angegebenen Spanne [5].

Für den Verbrauch von Cisplatin bestimmt der pU eine Dosierung von 20 mg/m² KOF und verweist auf die entsprechende Fachinformation [37]. Der Fachinformation ist jedoch keine Dosisempfehlung für die Kombinationstherapie mit Etoposid zu entnehmen [37]. Eine RCT von Belani et al. aus dem Jahr 2005 [40] berichtet mit 75 mg/m² von einer höheren Dosierung von Cisplatin in Kombination mit Etoposid für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem SCLC. Für Cisplatin ist daher von einem zu gering angesetzten Verbrauch auszugehen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Atezolizumab, Etoposid, Carboplatin und Cisplatin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Für Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid vernachlässigt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie für regelmäßige Untersuchungen verschiedener Laborparameter [3-5]. Für Cisplatin berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU angegebene Prä- und Posthydratation sowie die Angaben zur forcierten Diurese im Rahmen der Behandlung mit Cisplatin weichen von den Angaben der Fachinformation [37] ab.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid Jahrestherapiekosten in Höhe von 80 230,33 € pro Patientin bzw. Patient. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie befindet sich in Tabelle 25 in Abschnitt 4.4. Diese umfassen die

Arzneimittelkosten, die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe und für Cisplatin darüber hinaus die Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Die Summe der Arzneimittelkosten pro Jahr weist der pU sowohl für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid als auch für die Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht separat aus. Für die Bewertung der Arzneimittelkosten werden diese über die Jahrestherapiekosten abzüglich der laut pU anfallenden Kosten gemäß Hilfstaxe und (sofern zutreffend) der einzelnen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen hergeleitet. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Angaben in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.1 bis 3.2.3) ergibt sich folgende Bewertung:

Für die zu bewertende Kombinationstherapie sind die Arzneimittelkosten von Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid plausibel.

Die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind unter der vom pU angenommenen Behandlungsdauer von 4 Therapiezyklen für Carboplatin und Etoposid plausibel. Für Cisplatin sind die Arzneimittelkosten rechnerisch nicht nachvollziehbar und für die vom pU angenommene Behandlungsdauer insgesamt unterschätzt. Für Cisplatin ist dies insbesondere auf eine zu niedrig angesetzte Dosierung pro m² KOF pro Gabe zurückzuführen.

Der pU vernachlässigt für Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie für regelmäßige Untersuchungen verschiedener Laborparameter. Für Cisplatin berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU angegebene Prä- und Posthydratation sowie die Angaben zur forcierten Diurese im Rahmen der Behandlung mit Cisplatin weichen von den Angaben der Fachinformation [37] ab.

Sowohl für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid als auch für die Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt der pU korrekt den Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für die von ihm angenommene Anzahl an Behandlungstagen.

Insgesamt ist darauf hinzuweisen, dass die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie höher ausfallen würden, wenn als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt die Kontraindikationen von Atezolizumab gemäß der Fachinformation dar [3]. Für die Kombinationswirkstoffe Carboplatin und Etoposid macht er keine Angaben.

Der pU geht davon aus, dass sich Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid schnell als neuer Standard für die Erstlinientherapie etablieren wird. Er gibt darüber hinaus jedoch an, dass keine Angaben zu Patientenpräferenzen gemacht werden können und

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nicht berücksichtigt werden, da diese bereits einen Teil der Behandlung erhalten haben. Eine verlässliche Prognose der künftigen Versorgungsanteile kann laut pU nicht vorgenommen werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegen in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Es besteht jedoch Unsicherheit insbesondere hinsichtlich des Anteils der Patientengruppe mit einer Metastasierung als 1. Progressionsereignis.

Für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten plausibel. Für die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nimmt der pU eine Behandlungsdauer von 4 Zyklen an. Unter Annahme dieser Behandlungsdauer und dem vom pU angenommenen Dosierungsschemata sind die Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapie mit Carboplatin und Etoposid plausibel. Für die Kombinationstherapie mit Cisplatin und Etoposid liegt für eine Behandlungsdauer von 4 Zyklen eine Unterschätzung der Arzneimittelkosten vor. Diese ist insbesondere auf eine zu geringe Dosierung von Cisplatin zurückzuführen.

Der pU vernachlässigt für Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie für regelmäßige Untersuchungen verschiedener Laborparameter. Für Cisplatin berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Sowohl für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid als auch für die Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt der pU korrekt den Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für die von ihm angenommene Anzahl an Behandlungstagen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Atezolizumab wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC)

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 23 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 23: Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium	Etoposid + Carboplatin oder Etoposid + Cisplatin	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. In die Studie IMpower133 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit behandelten und asymptomatischen Hirnmetastasen eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. mit nicht behandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen übertragen werden können.

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium	7276 bis 8552	Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation trotz Unsicherheit in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium	80 230,33 ^{b, c}	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Carboplatin + Etoposid		3789,32 ^b	Für die Arzneimittelkosten nimmt der pU eine Behandlungsdauer von 4 Zyklen an. Unter dieser Annahme sind die Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapie mit Carboplatin und Etoposid plausibel. Für die Kombinationstherapie mit Cisplatin und Etoposid liegt eine Unterschätzung der Arzneimittelkosten vor. Der pU vernachlässigt für Carboplatin und Etoposid die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Cisplatin berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU angenommene Behandlungsdauer plausibel.
Cisplatin + Etoposid		2407,40 ^d	
<p>a. Angabe des pU. Der pU macht außerdem Angaben für eine Erhaltungstherapie mit Best supportive Care. Diese Angaben werden nicht dargestellt und nicht kommentiert.</p> <p>b. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>c. Die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten beziehen sich ausschließlich auf das 1. Behandlungsjahr.</p> <p>d. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Tecentriq darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden.

Dosierung

Bitte beachten Sie für die Arzneimittel der Kombinationstherapie die jeweiligen Fachinformationen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Während der Induktionsphase beträgt die empfohlene Dosis von Tecentriq 1.200 mg verabreicht als intravenöse Infusion, gefolgt von Carboplatin und danach Etoposid als intravenöse Infusion an Tag 1. Etoposid wird ebenfalls als intravenöse Infusion an den Tagen 2 und 3 verabreicht. Dieses Schema wird alle drei Wochen über vier Zyklen angewendet. Auf die Induktionsphase folgt eine Erhaltungsphase ohne Chemotherapie, während der Tecentriq 1.200 mg alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden. Die Initialdosis muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die 1. Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.

Für ES-SCLC wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq fortzuführen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt. Eine Weiterbehandlung über eine Krankheitsprogression hinaus kann nach Ermessen des Arztes in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen unter der Therapie mit Atezolizumab müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. In der Fachinformation sind spezifische Information zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen enthalten, ebenso zum Umgang mit Therapieabbrüchen, Therapieunterbrechungen und dem Absetzen des Arzneimittels aufgrund von Nebenwirkungen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen.

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, den Inhalt vor Licht zu schützen. Tecentriq muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden. Nicht schütteln. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

- *Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen.*
- *Patientenpass.*

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Roche Registration. Tecentriq 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021700>.
4. Fresenius Kabi Deutschland. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014209>.
5. Hikma Farmacêutica. Riboposid: Fachinformation [online]. 2018. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/005256>.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 02.2018. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): small cell lung cancer; Version 2.2019; Stand 08.2019. 2019. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf.
8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
10. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *J Med Libr Assoc* 2014; 102(3): 177-183.
11. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2018; 94: 69-75.

12. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6): vi99-v105.
13. iOmedico. Tumorregister Lungenkarzinom. 2016.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours. *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
15. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2946-2954.
16. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(3): 460-464.
17. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008; 17(1): 26-32.
18. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P et al. Patient relevant endpoints in oncology. *Health Econ Rev* 2014; 4: 2.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid Report Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie [online]. 2011. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
20. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Grønbold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd edition) [online]. 2001. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
21. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13. *Eur J Cancer* 1994; 30A(5): 635-642.
22. 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): 139-144.
23. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5): 365-384.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glecaprevir/Pibrentasvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-33 [online]. 11.07.2019 [Zugriff: 17.07.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 792). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-33_Glecaprevir-Pibrentasvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

25. European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). 2001. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf.
26. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 vom 27.03.2017 [online]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-aktualisiert-5124207179004.pdf?__blob=publicationFile.
27. Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Lunge (C33-C34); getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht; Zeitraum 1999-2014; Stand 11.2017 [online]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
28. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 6. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2016. 2016. URL: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/6.OOK_DKK2016_gesamt.pdf.
29. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K et al. Lung cancer survival in Germany. Lung Cancer 2015; 90(3): 528-533.
30. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990), Zeitraum 2005 - 2010; Stand 07.2019 [online]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=561:26635418D>.
31. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011), Zeitraum 2011 - 2017; Stand 09.2018 [online]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:26635315D>.
32. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: kleinzell. BC; Survival vom 22.08.2018 [online]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf.
33. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2018; (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13); Stand: 03.2019 [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf.
34. Robert Koch-Institut (Ed). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile.

35. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?_blob=publicationFile.
36. Blum T, Barlag H. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. In: 33. Deutscher Krebskongress; 21.-24.02.2018; Berlin, Deutschland. [Zugriff: 19.10.2019]. URL: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/7.%20Bundesweite%20Qualitaetskonferenz/Lunge_QK_Freitag_230218.pdf.
37. Hikma Farmacêutica. Cisplatin-Lösung Ribosepharm: Fachinformation [online]. 2018. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/003529>.
38. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit [online]. 2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?_blob=publicationFile.
39. Roche Pharma. A phase I/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of carboplatin plus etoposide with or without atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with untreated extensive-stage small cell lung cancer; study GO30081; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
40. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(7): 1069-1075.

Anhang A – Metaanalysen

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid - (Datenschnitt: 24.01.2019)

Gesamtüberleben

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

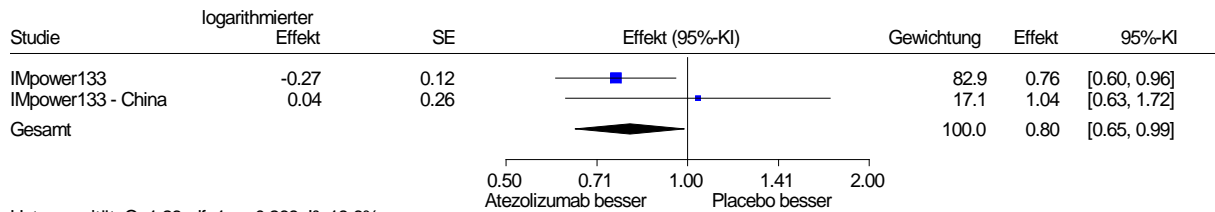


Abbildung 1: Metaanalyse, Gesamtüberleben, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Appetitlosigkeit

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

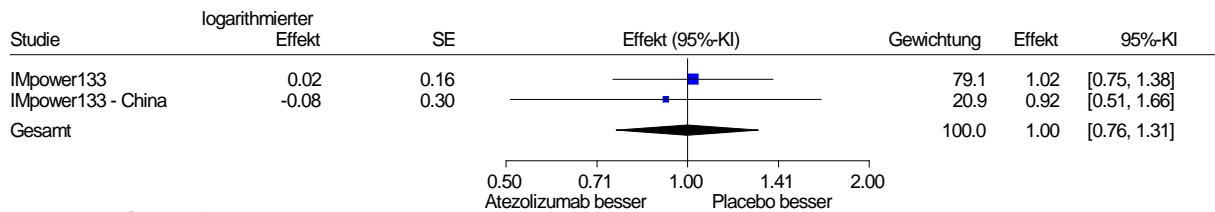


Abbildung 2: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Appetitlosigkeit, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Diarrhö

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

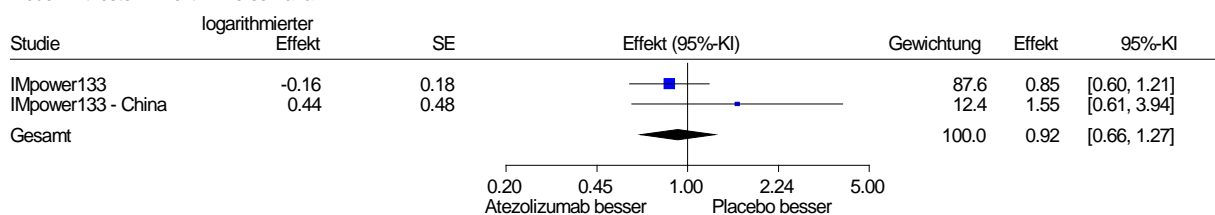
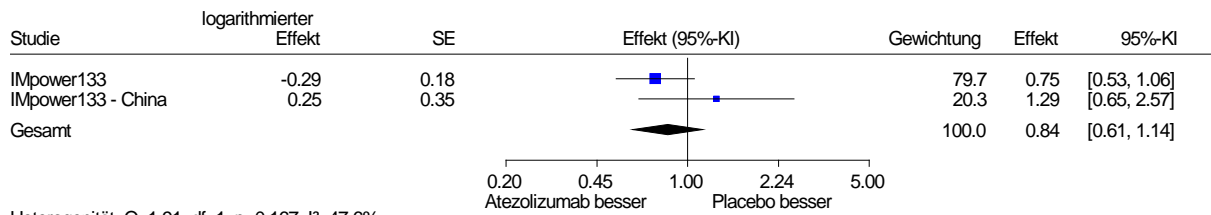


Abbildung 3: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Diarrhoe, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

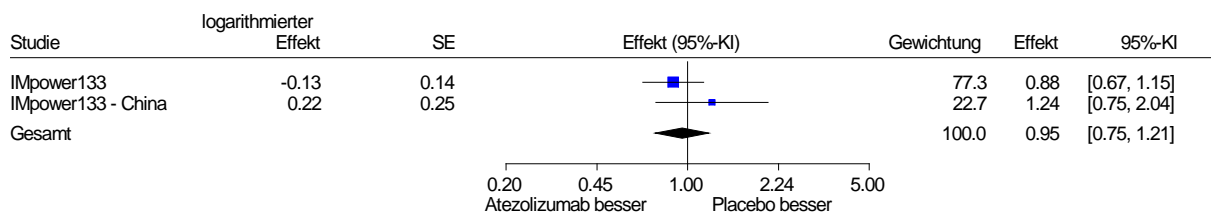
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Dyspnoe
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.91$, $df=1$, $p=0.167$, $I^2=47.6\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.13, $p=0.260$

Abbildung 4: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Dyspnoe, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

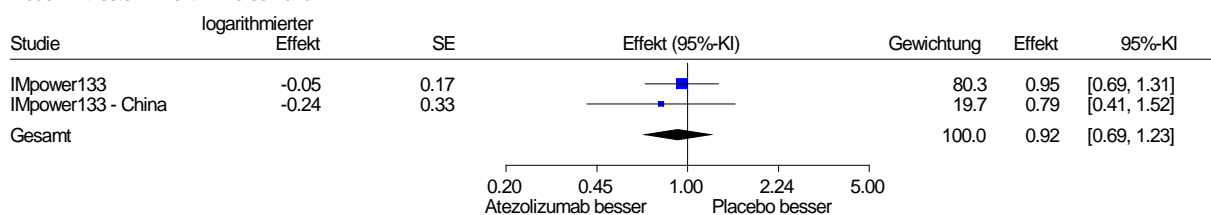
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Fatigue
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.41$, $df=1$, $p=0.235$, $I^2=29.0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.41, $p=0.681$

Abbildung 5: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Fatigue, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Schlaflosigkeit
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.24$, $df=1$, $p=0.621$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.59, $p=0.555$

Abbildung 6: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Schlaflosigkeit, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Schmerz
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

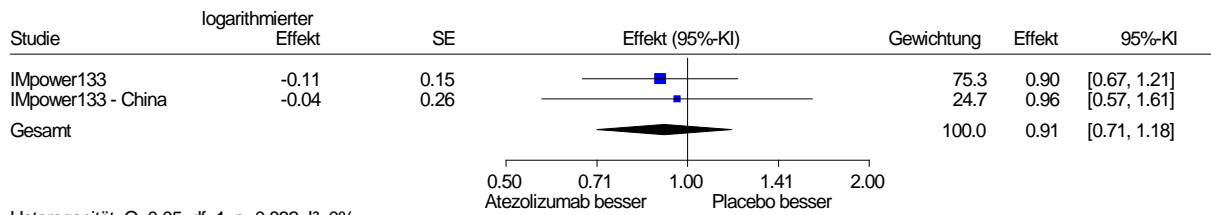


Abbildung 7: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Schmerz, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Übelkeit und Erbrechen
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

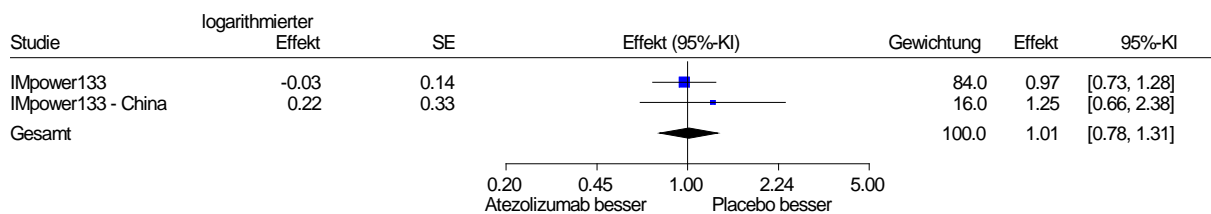


Abbildung 8: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Übelkeit und Erbrechen, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Verstopfung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

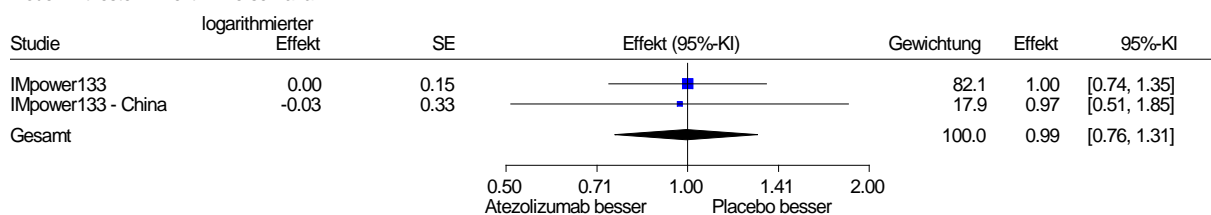
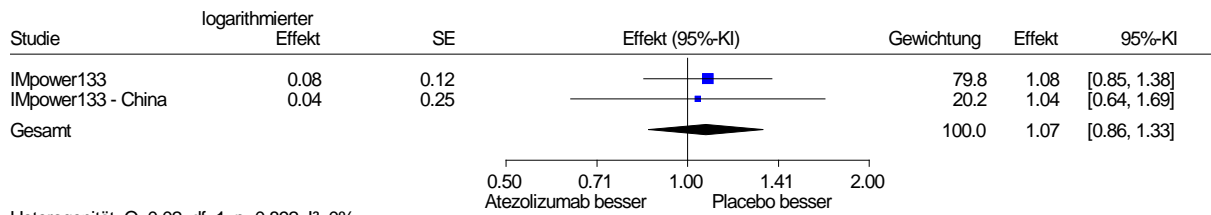


Abbildung 9: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Verstopfung, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

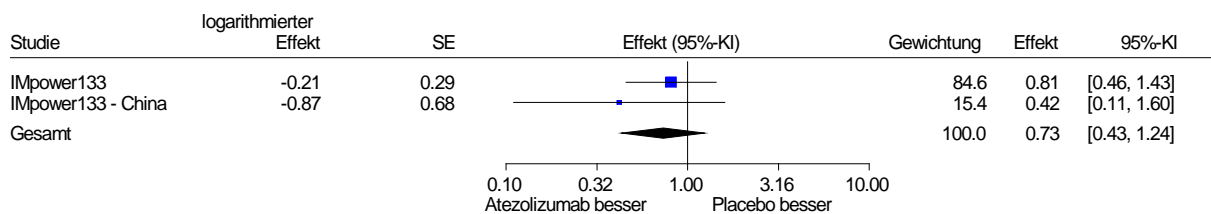
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
EORTC QLQ-L13 (Symptomskalen): Alopezie
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$, $p=0.892$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.62, $p=0.534$

Abbildung 10: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Alopezie, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

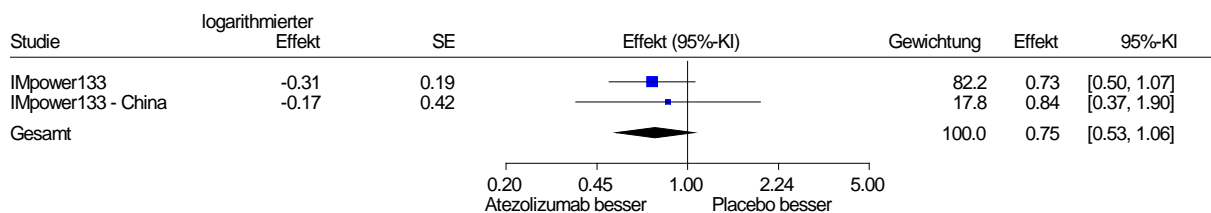
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
EORTC QLQ-L13 (Symptomskalen): Bluthusten
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.78$, $df=1$, $p=0.376$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.16, $p=0.244$

Abbildung 11: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Bluthusten, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
EORTC QLQ-L13 (Symptomskalen): Dysphagie
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.09$, $df=1$, $p=0.760$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.65, $p=0.100$

Abbildung 12: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Dysphagie, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-L13 (Symptomskalen): Dyspnoe
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

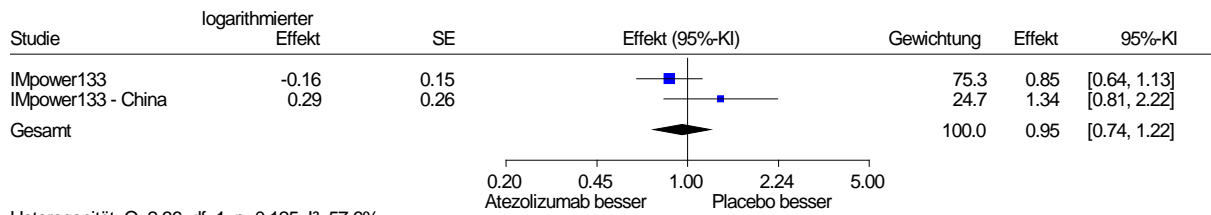


Abbildung 13: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Dyspnoe, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-L13 (Symptomskalen): Husten
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

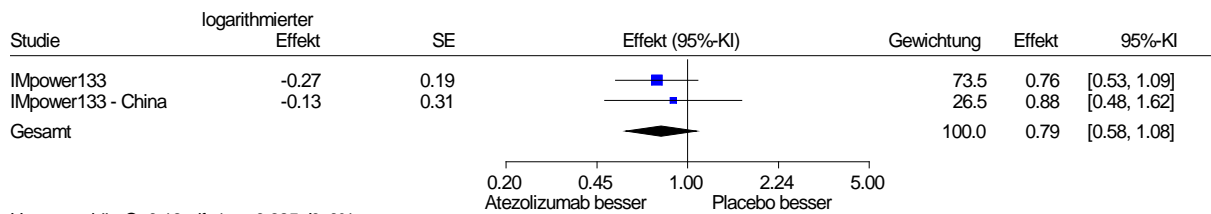


Abbildung 14: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Husten, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-L13 (Symptomskalen): Mundschmerzen
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

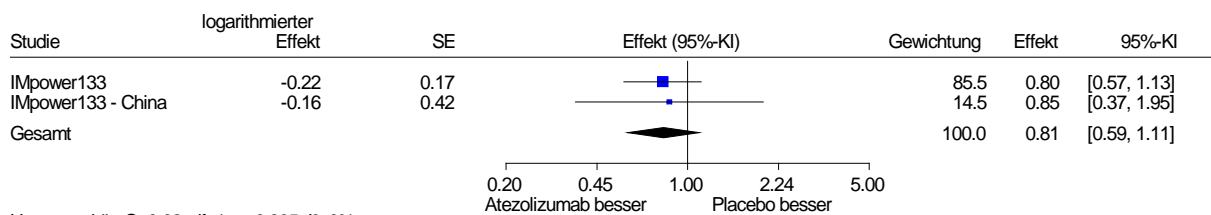


Abbildung 15: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Mundschmerzen, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
EORTC QLQ-L13 (Symptomskalen): periphere Neuropathie
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

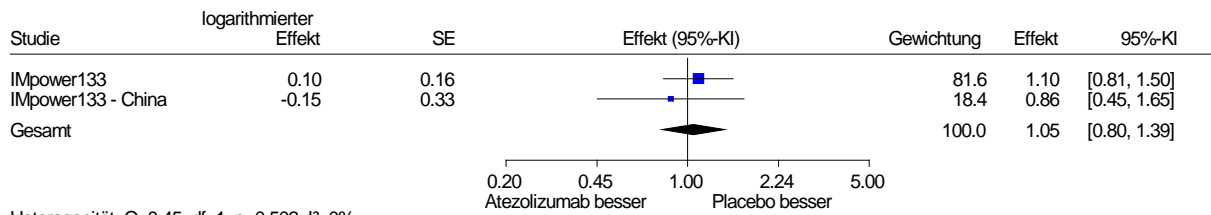


Abbildung 16: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): periphere Neuropathie, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
EORTC QLQ-L13 (Symptomskalen): Schmerzen (Arm / Schulter)
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

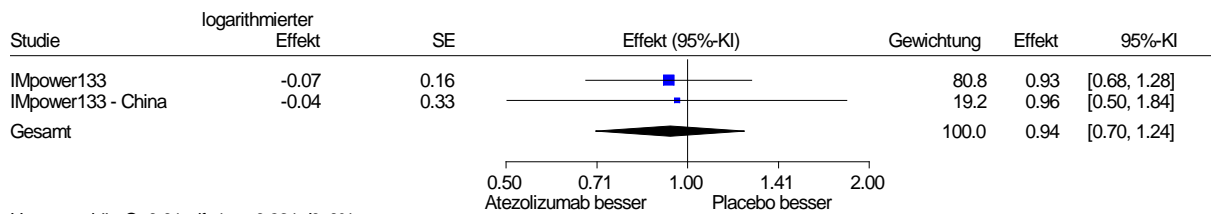


Abbildung 17: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Schmerzen (Arm / Schulter), Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
EORTC QLQ-L13 (Symptomskalen): Schmerzen (Brust)
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

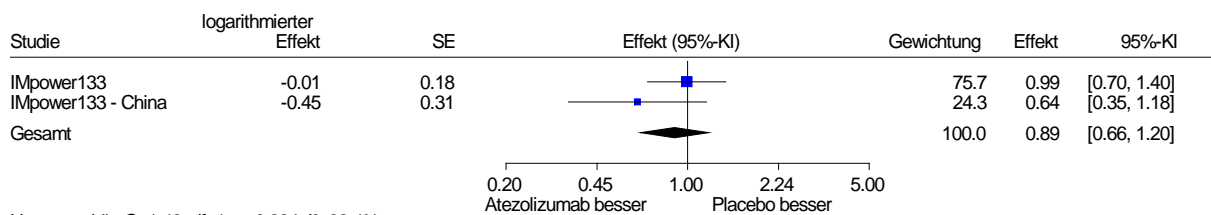


Abbildung 18: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Schmerzen (Brust), Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-L13 (Symptomskalen): Schmerzen (andere)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

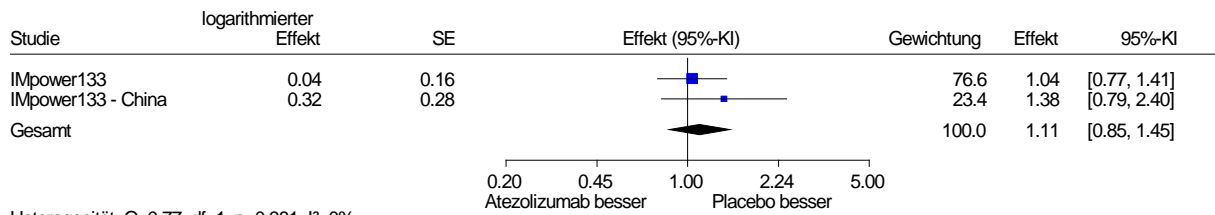


Abbildung 19: Metaanalyse, Morbidität: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen): Schmerzen (andere), Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen): globaler Gesundheitsstatus
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

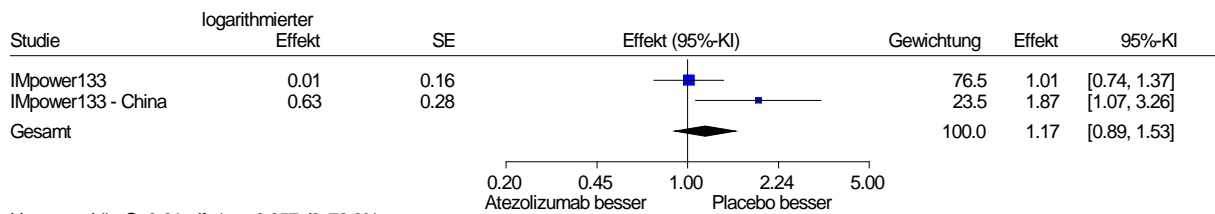


Abbildung 20: Metaanalyse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen): globaler Gesundheitsstatus, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen): Emotionale Funktion
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

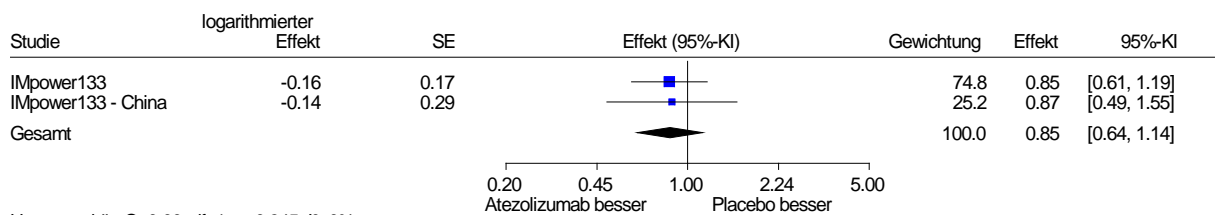


Abbildung 21: Metaanalyse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen): Emotionale Funktion, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen): Kognitive Funktion
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

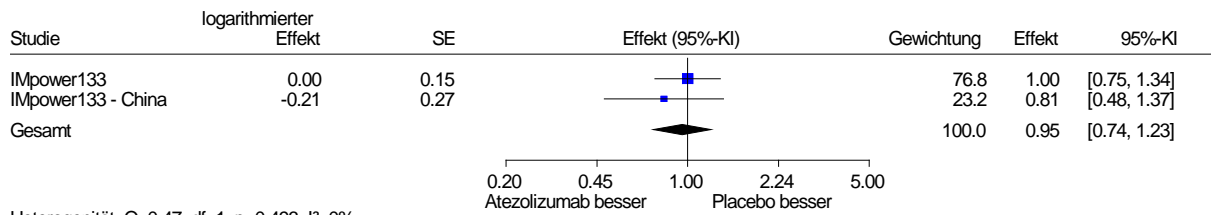


Abbildung 22: Metaanalyse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen): Kognitive Funktion, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen): Körperliche Funktion
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

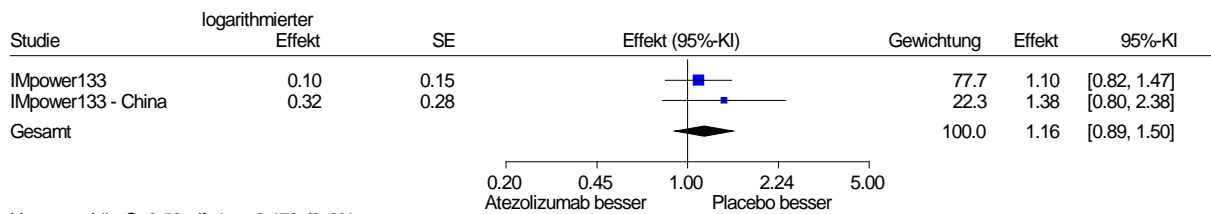


Abbildung 23: Metaanalyse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen): Körperliche Funktion, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen): Rollenfunktion
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

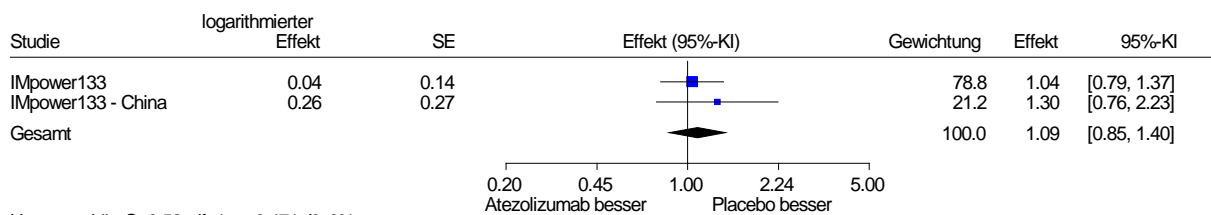


Abbildung 24: Metaanalyse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen): Rollenfunktion, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen): Soziale Funktion
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

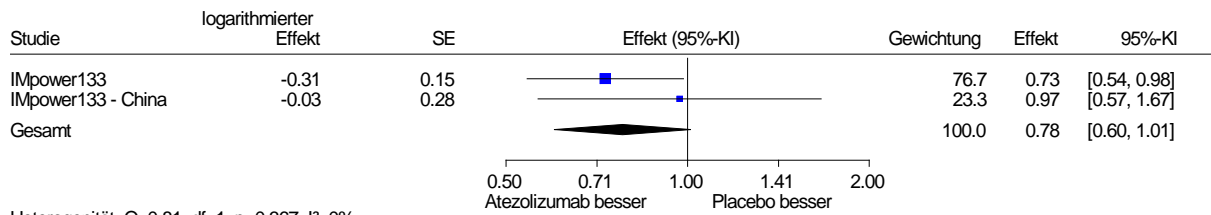


Abbildung 25: Metaanalyse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen): Soziale Funktion, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 SUEs
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

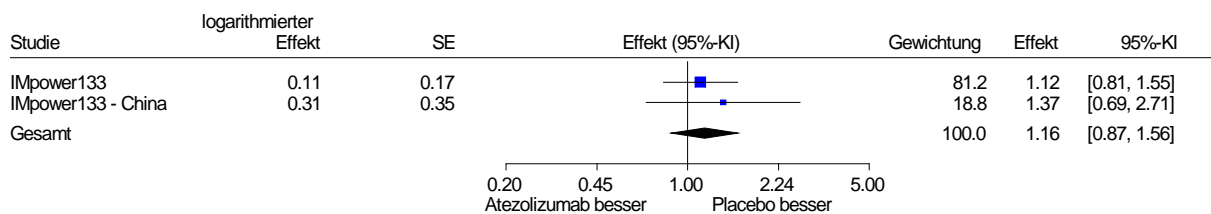


Abbildung 26: Metaanalyse, Nebenwirkungen: SUEs, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

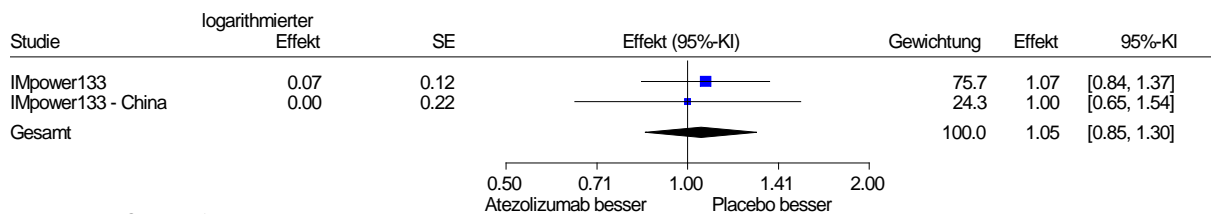
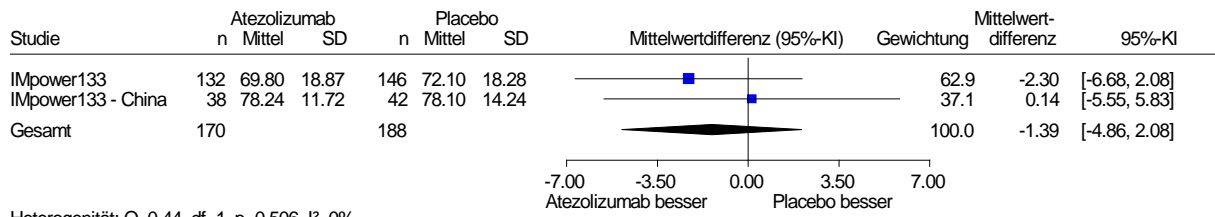


Abbildung 27: Metaanalyse, Nebenwirkungen: schwere UEs (CTCAE Grad 3-4), Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

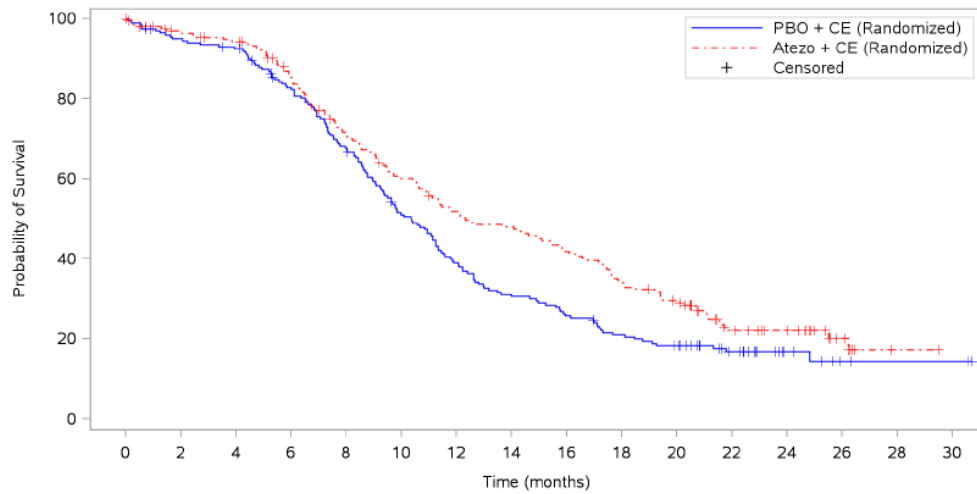
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EQ-5D VAS zu Woche 12
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $I^2=0.44$, $df=1$, $p=0.506$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.79, $p=0.431$

Abbildung 28: Metaanalyse, Gesundheitszustand: EQ-5D VAS zu Woche 12, Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: MD

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie IMpower133

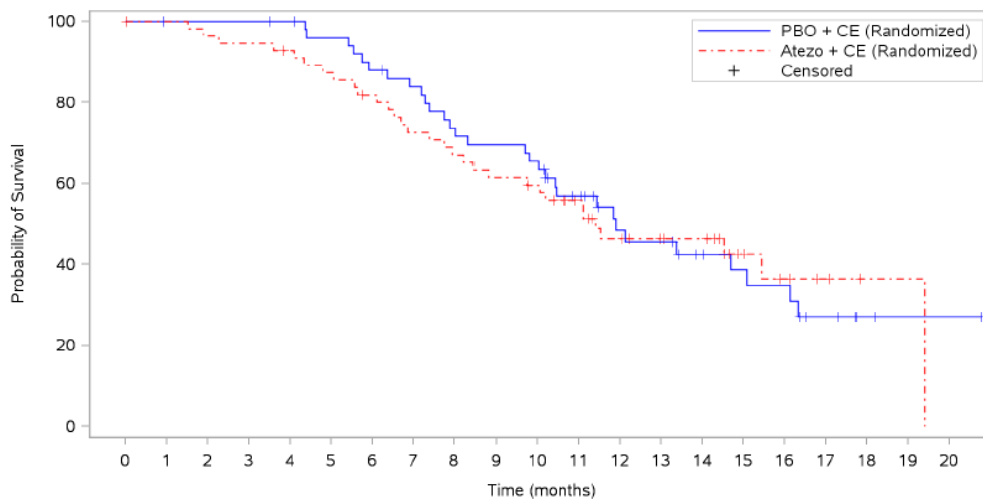


Patients at risk		202194189186183171160146131114	97	88	74	63	58	55	49	45	39	36	33	26	20	12	8	6	3	2	2	2	2									
PBO + CE (Randomized)		201191187182180174159142130121109101	93	87	86	81	75	71	61	57	51	39	28	25	21	13	8	2	1	1												
Patients censored																																
PBO + CE (Randomized)			0	3	3	3	4	6	8	8	8	9	10	10	10	10	10	10	11	11	11	12	19	23	31	35	36	39	40	40	40	40
Atezo + CE (Randomized)			0	6	8	10	10	12	15	16	17	17	18	18	19	19	19	19	19	19	19	20	21	29	33	36	40	48	52	57	58	58

Clinical cut-off: 24Jan2019

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.01.2019)

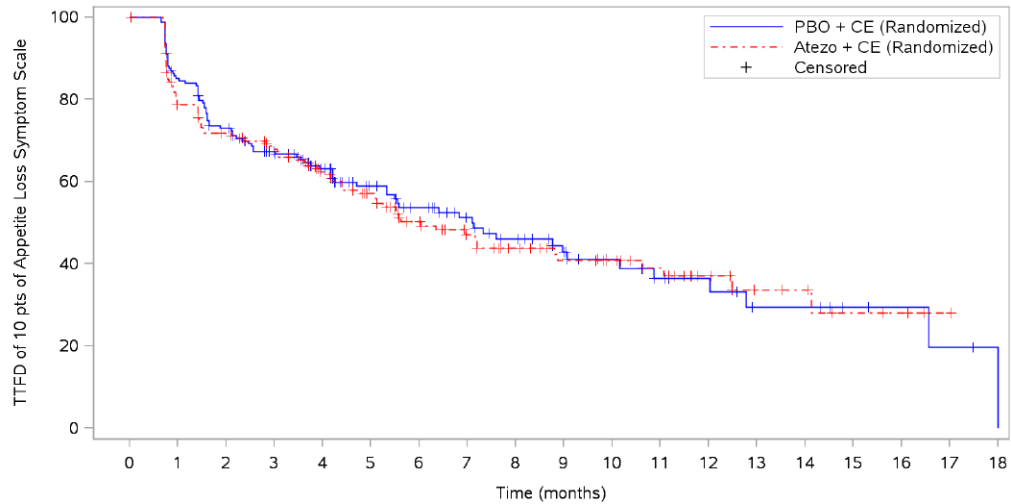


Patients at risk		53	52	52	52	51	48	44	41	36	34	32	24	17	16	12	10	9	5	2	1	1	
PBO + CE (Randomized)		57	56	54	53	51	48	44	39	36	33	31	25	19	16	15	8	5	3	1	1		
Patients censored																							
PBO + CE (Randomized)			0	1	1	1	2	3	3	4	4	4	4	8	12	12	15	16	16	18	21	22	22
Atezo + CE (Randomized)			0	1	1	1	2	2	3	3	3	3	4	8	10	13	14	20	22	24	26	26	

Clinical cut-off: 24JAN2019

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

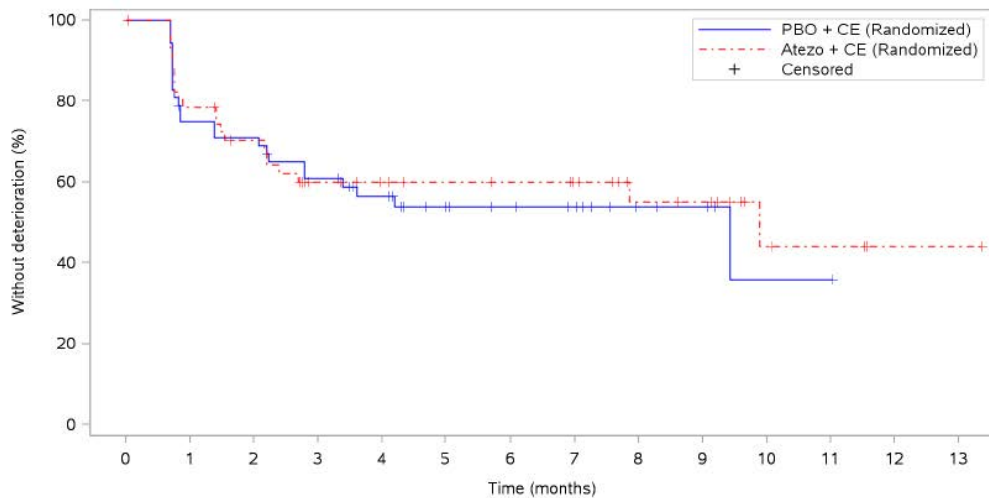
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 24.01.2019)



Patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
PBO + CE (Randomized)		202	141	119	101	83	60	49	40	33	26	19	14	11	7	7	4	3	2	1
Atezo + CE (Randomized)		201	127	114	102	84	70	52	42	34	28	25	20	13	8	7	4	3	1	-

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

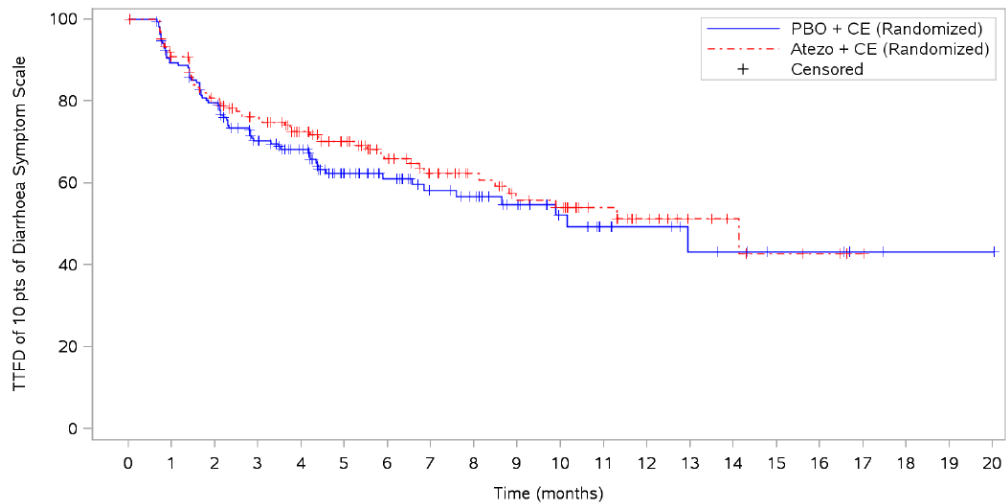


Patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)		53	38	36	30	24	16	14	12	6	5	2	2		
Atezo + CE (Randomized)		57	40	34	25	21	19	18	16	11	10	4	3	1	1
Patients censored		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)		0	2	2	3	7	14	16	18	24	25	27	27		
Atezo + CE (Randomized)		0	6	8	12	16	18	19	21	25	26	31	32	34	34

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

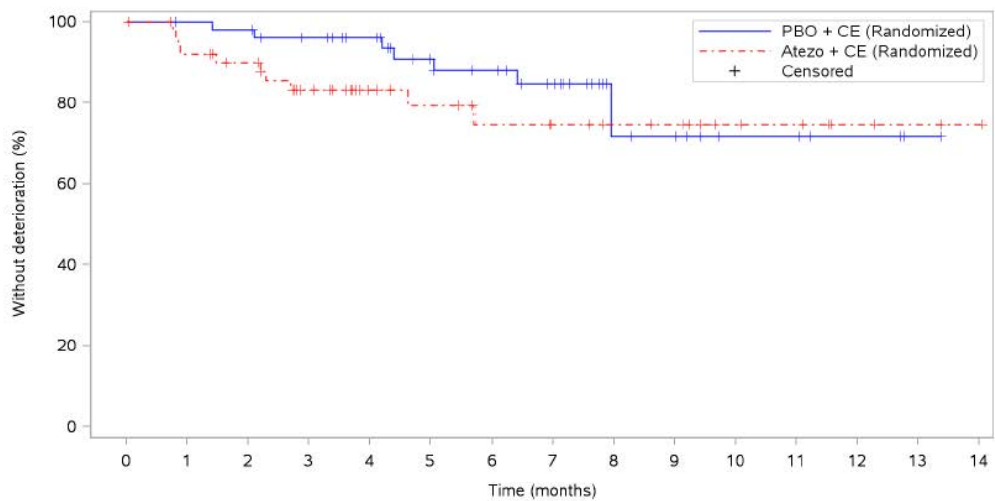
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)		202	149	131	106	92	61	49	38	34	27	19	12	10	7	6	4	4	2	1	1	1
Atezo + CE (Randomized)		201	146	127	110	93	77	60	48	39	32	29	20	13	8	6	4	3	1	-	-	-

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

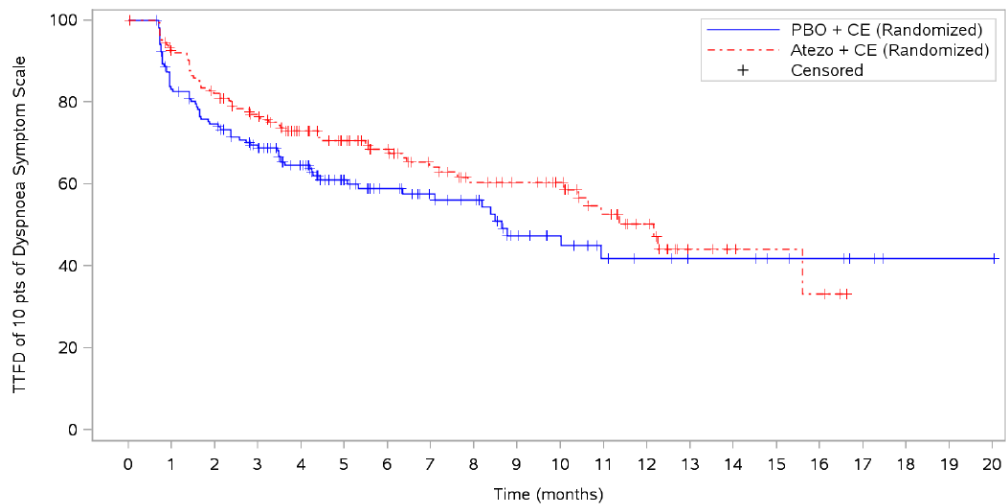


Patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
PBO + CE (Randomized)		53	51	50	46	41	32	29	23	11	10	6	6	3	1	
Atezo + CE (Randomized)		57	46	42	33	23	20	16	14	12	11	7	6	3	2	1
Patients censored																
PBO + CE (Randomized)		0	2	2	5	10	17	19	24	34	35	39	39	42	44	
Atezo + CE (Randomized)		0	7	10	16	26	28	31	33	35	36	40	41	44	45	46

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

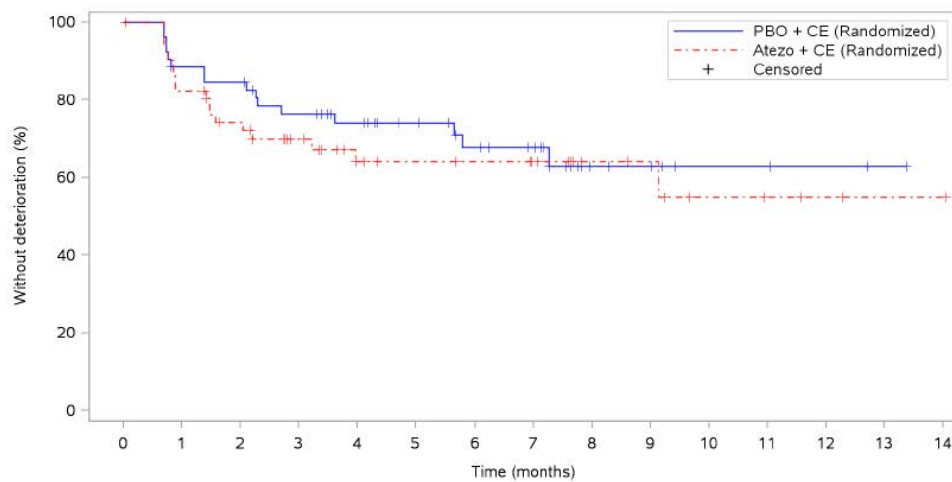
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)	202	137	121	103	84	56	47	39	35	24	20	13	10	8	8	6	5	3	1	1	1
Atezo + CE (Randomized)	201	150	132	116	95	81	66	54	46	41	37	25	18	7	5	4	3	-	-	-	-

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

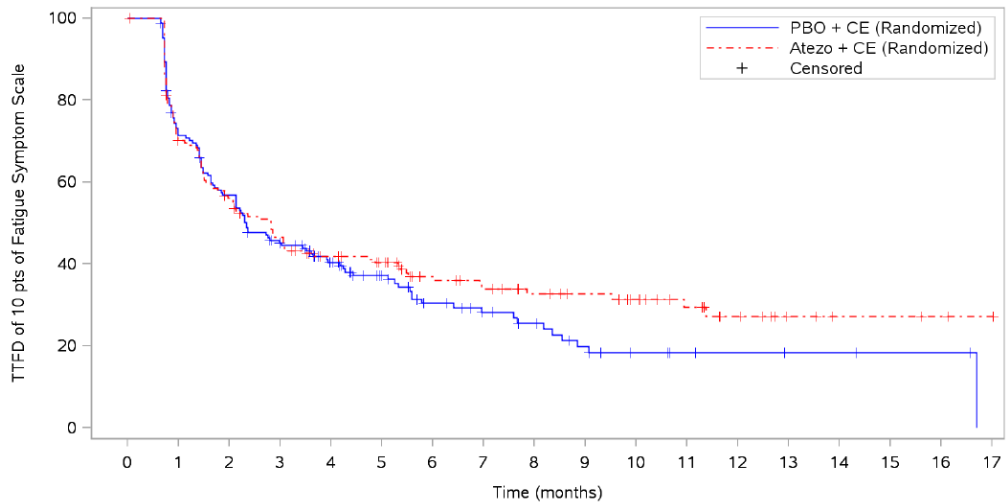


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
PBO + CE (Randomized)	53	45	43	37	32	26	21	17	7	6	3	3	2	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	42	35	27	19	17	15	13	8	7	4	3	2	1	1
Patients censored															
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	4	8	14	17	21	30	31	34	34	35	36	
Atezo + CE (Randomized)	0	6	9	15	21	23	25	27	32	33	35	36	37	38	38

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

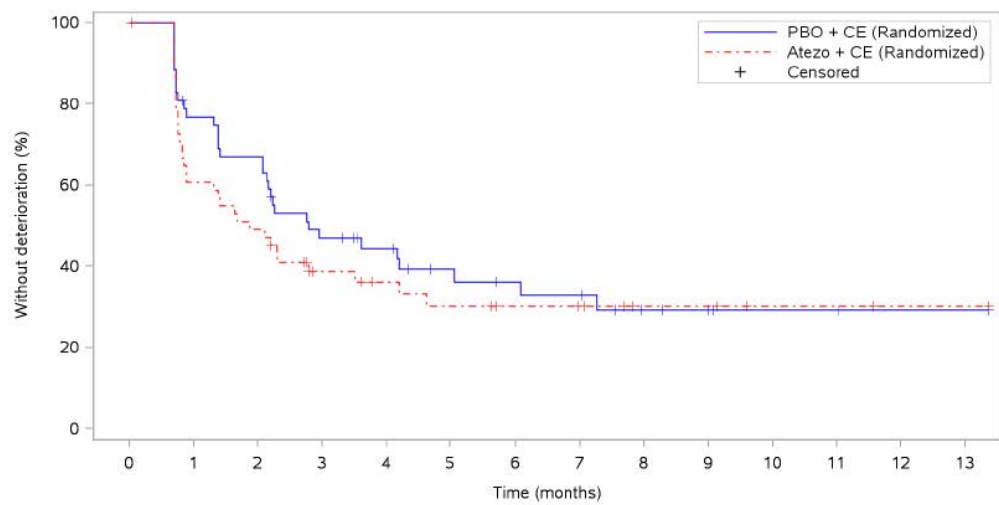
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	118	93	70	55	40	29	23	19	13	9	5	4	3	3	2	2	-
Atezo + CE (Randomized)	201	114	90	72	59	52	38	33	28	25	21	15	10	5	3	3	2	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

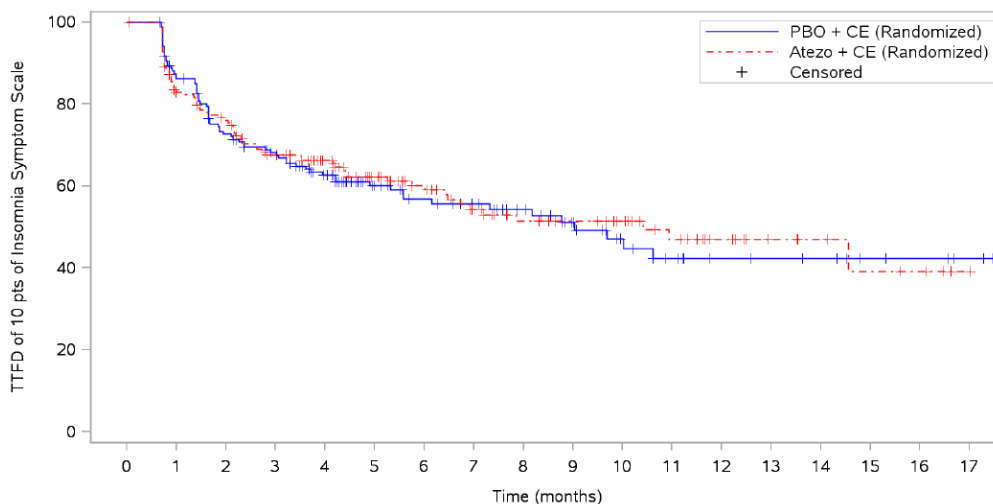


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	39	34	23	18	13	11	10	6	5	3	3	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	31	25	15	12	10	8	7	4	4	2	2	1	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	3	7	10	11	11	14	15	17	17	19	19
Atezo + CE (Randomized)	0	6	6	11	13	13	15	16	19	19	21	21	22	22

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

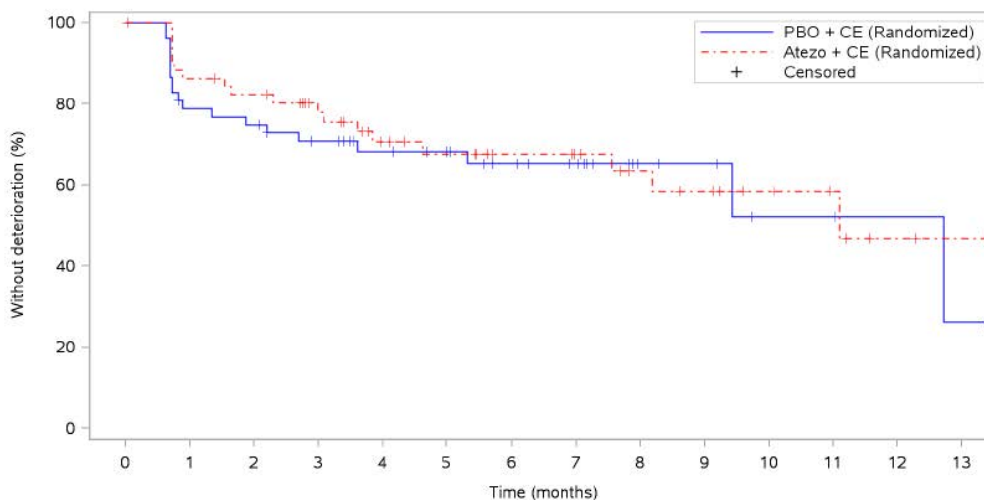
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	142	116	102	84	59	49	43	36	28	20	14	10	9	8	5	4	2
Atezo + CE (Randomized)	201	133	120	100	87	69	54	43	35	32	28	20	14	9	7	5	4	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

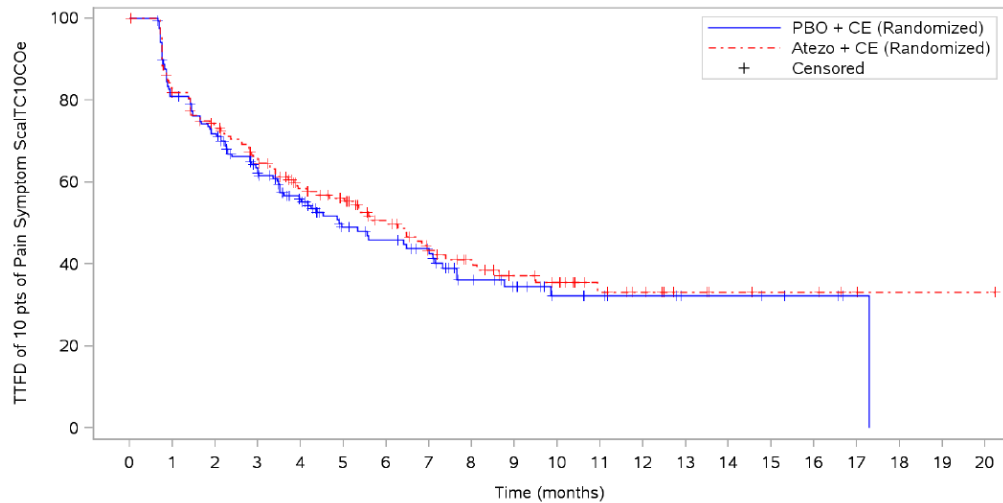


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	40	38	33	27	24	20	16	7	6	3	3	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	44	41	34	26	23	19	17	13	11	7	5	2	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	5	10	13	16	20	29	30	32	32	33	33
Atezo + CE (Randomized)	0	6	7	12	17	19	23	25	28	29	33	35	37	38

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

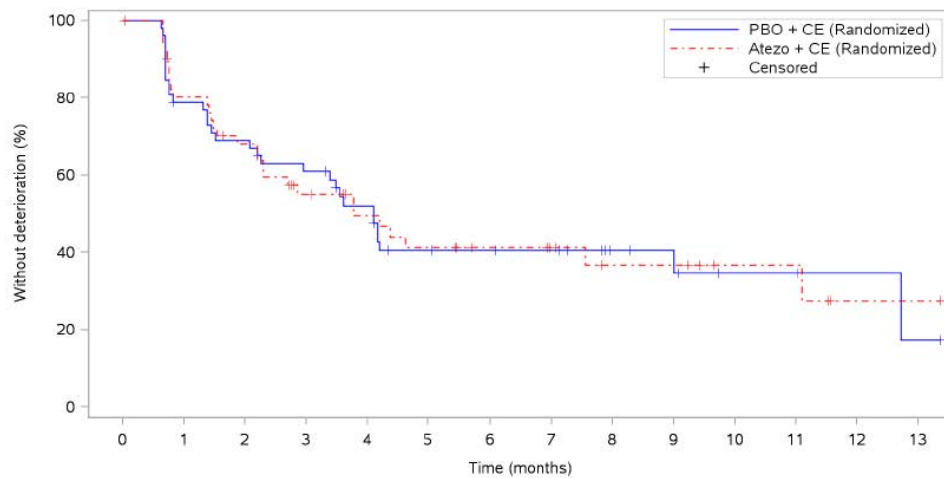
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)	202	135	118	93	72	51	44	36	25	20	13	10	7	5	5	4	3	1	-	-	-
Atezo + CE (Randomized)	201	133	117	99	79	68	51	38	32	25	22	14	11	7	5	4	4	2	1	1	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

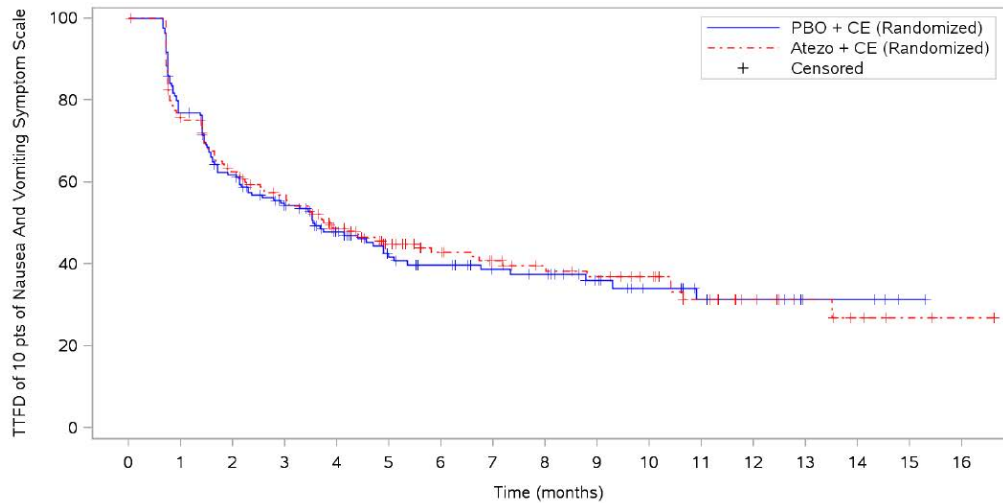


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	40	35	30	23	16	15	13	8	7	4	4	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	40	32	23	18	15	12	10	7	7	4	4	1	1
Patients censored	0	2	2	3	6	8	9	11	16	17	19	19	21	21
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	3	6	8	9	11	16	17	19	19	21	21
Atezo + CE (Randomized)	0	7	9	12	15	15	18	20	22	22	25	25	27	27

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

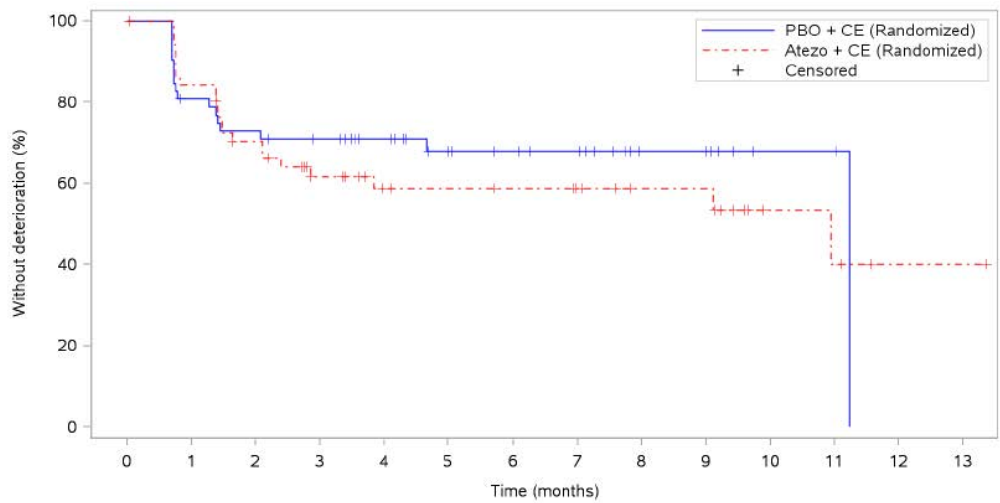
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
PBO + CE (Randomized)	202	129	101	81	62	45	39	33	31	22	15	11	8	4	4	1	-
Atezo + CE (Randomized)	201	123	99	86	68	53	42	35	30	27	23	16	10	7	4	2	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

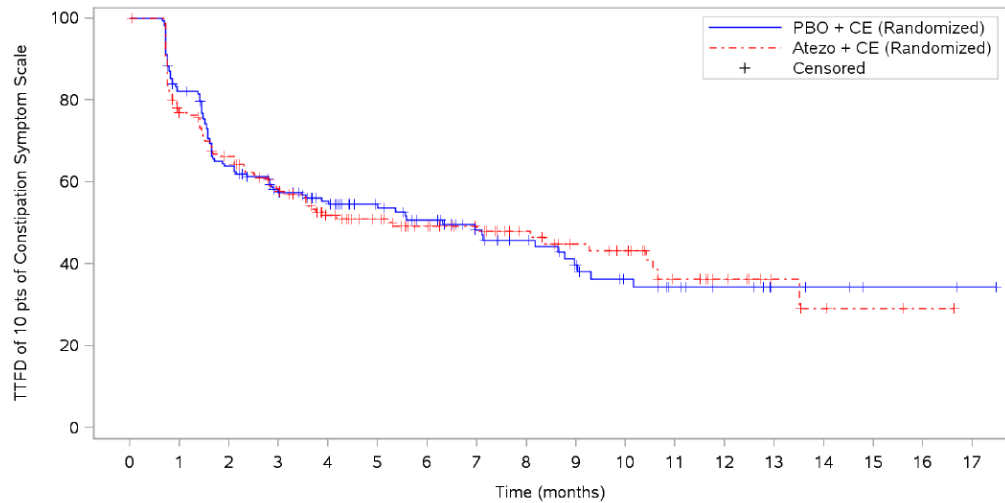


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	41	37	34	28	21	19	16	8	8	3	3	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	43	34	25	18	17	16	14	11	11	4	3	3	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	4	10	16	18	21	29	29	34	34	34	34
Atezo + CE (Randomized)	0	6	8	13	19	20	21	23	26	26	32	32	34	34

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

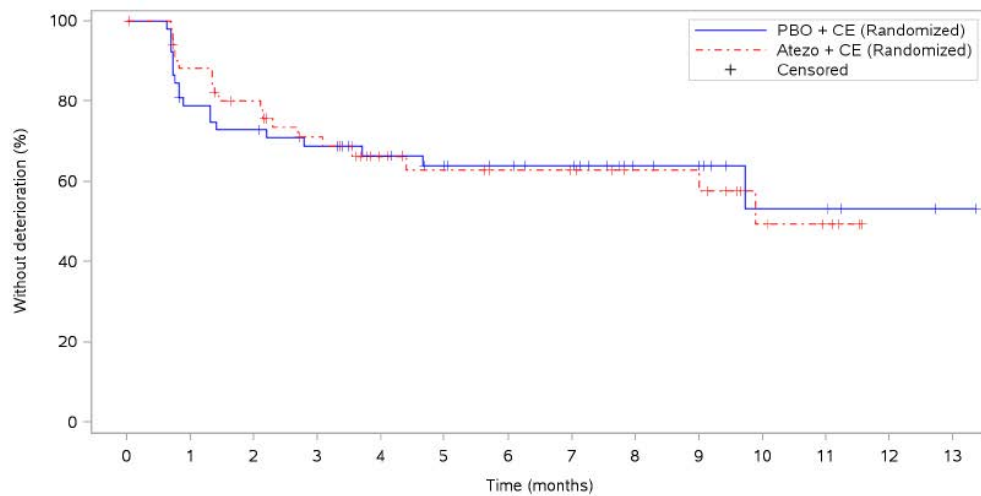
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	136	104	87	74	57	48	38	32	25	18	14	10	5	4	2	2	1
Atezo + CE (Randomized)	201	124	104	86	65	57	46	39	32	26	23	14	10	5	3	2	1	-

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

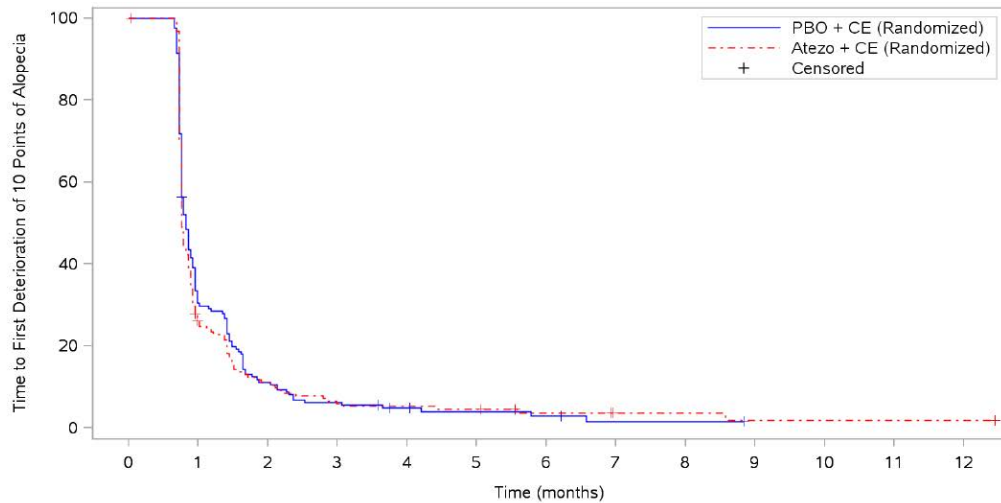


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	40	37	34	28	23	21	19	11	10	5	5	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	44	37	30	21	18	16	15	12	12	6	4	2	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	3	8	12	14	16	24	25	29	29	32	33
Atezo + CE (Randomized)	0	7	10	13	20	22	24	25	28	28	32	34	32	33

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

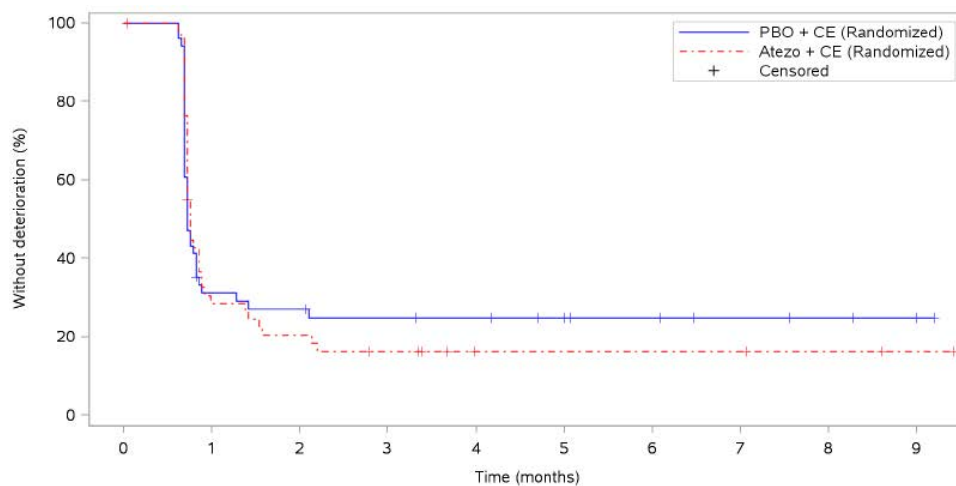
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
PBO + CE (Randomized)	202	49	18	10	6	4	3	1	1	-	-	-	-
Atezo + CE (Randomized)	201	40	17	9	8	7	4	2	2	1	1	1	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

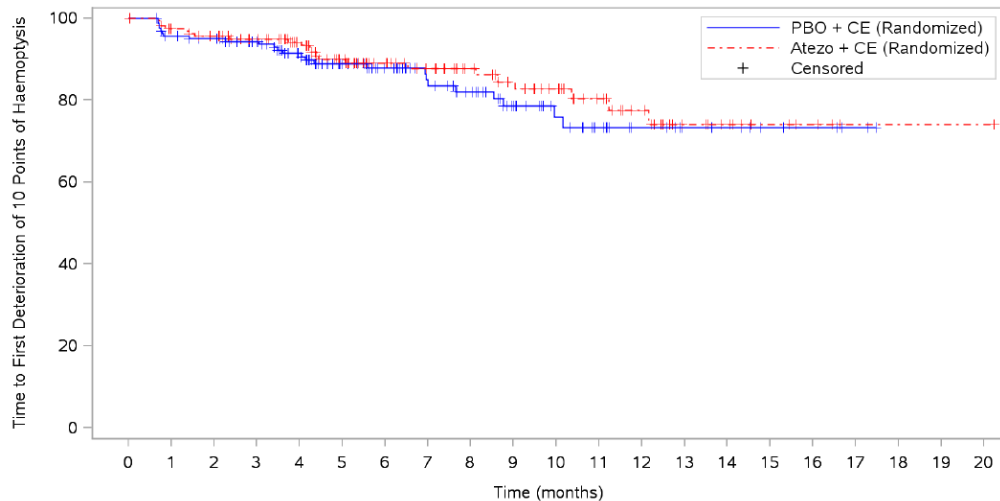


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
PBO + CE (Randomized)	53	15	13	11	10	7	6	4	3	2
Atezo + CE (Randomized)	57	14	10	7	3	3	3	3	2	1
Patients censored										
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	4	5	8	9	11	12	13
Atezo + CE (Randomized)	0	7	7	8	12	12	12	12	13	14

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

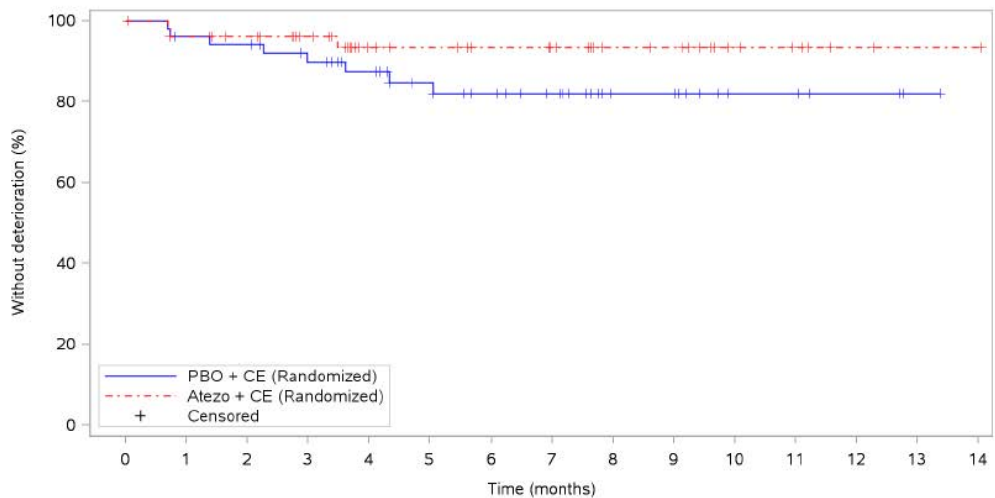
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)	202	151	146	134	112	87	74	59	52	38	29	20	13	9	8	5	4	2	-	-	-
Atezo + CE (Randomized)	201	154	147	136	117	96	77	65	55	48	42	30	23	14	11	6	4	1	1	1	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Bluthusten (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.10.2018)

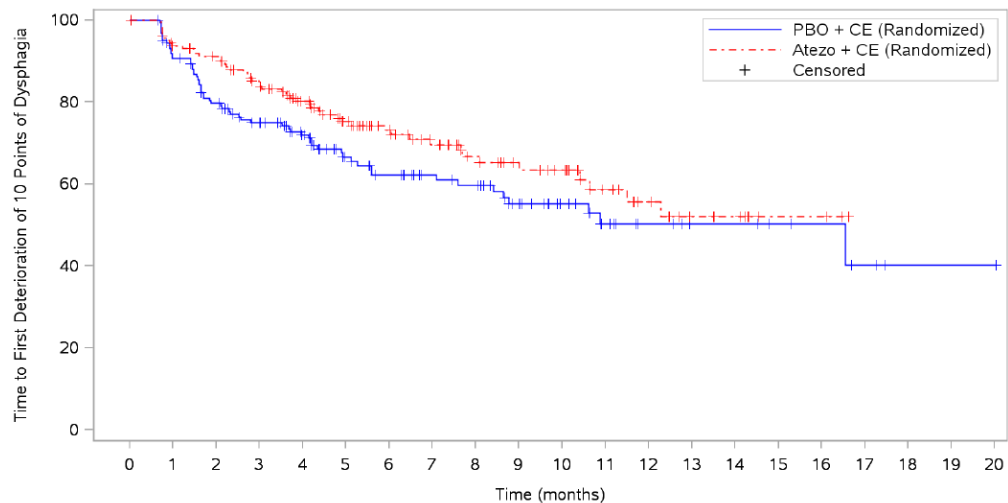


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
PBO + CE (Randomized)	53	48	47	42	36	30	26	21	12	12	6	6	3	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	48	44	38	26	24	21	19	14	13	7	5	2	1	1
Patients censored															
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	6	11	16	19	24	33	33	39	39	42	44	
Atezo + CE (Randomized)	0	7	11	17	28	30	33	35	40	41	47	49	52	53	53

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

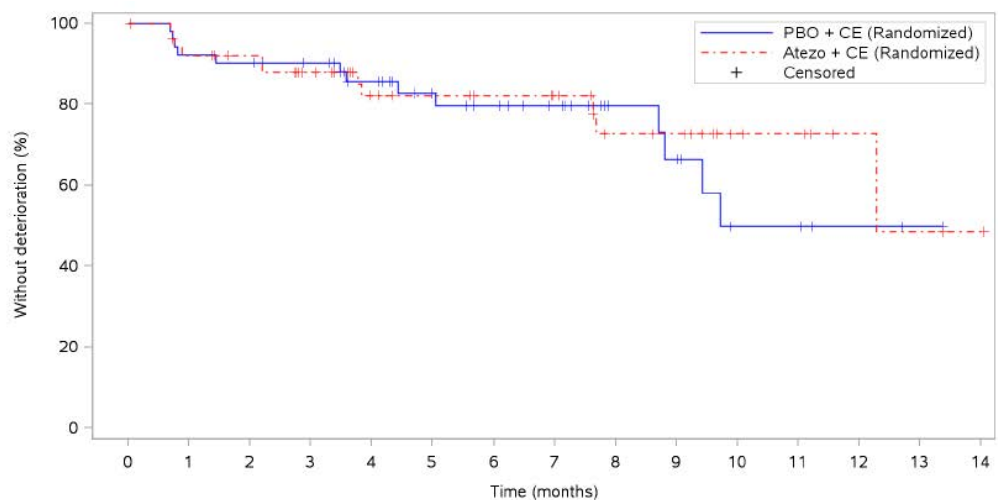
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Bluthusten (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)	202	143	123	108	90	64	55	48	45	35	26	17	11	8	8	6	5	3	1	1	1
Atezo + CE (Randomized)	201	148	140	123	103	83	66	55	44	37	33	22	16	10	8	3	3	-	-	-	-

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

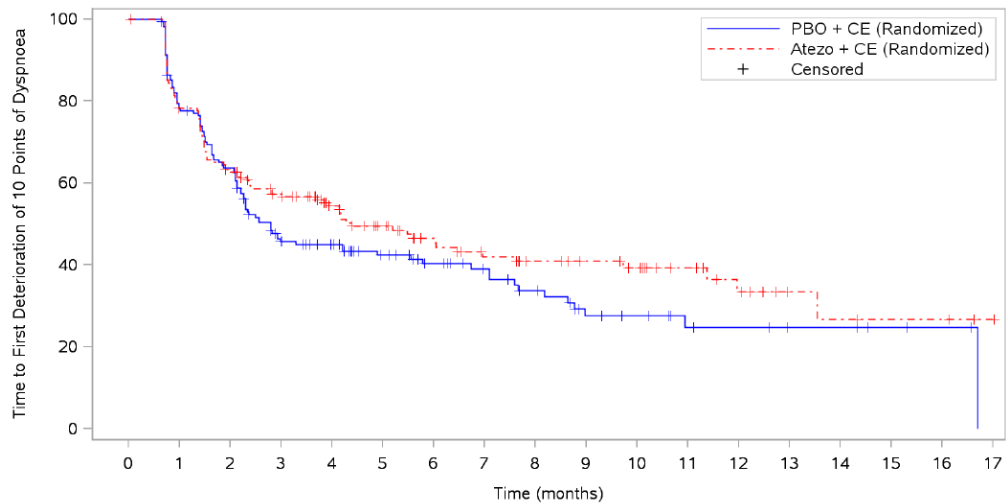


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
PBO + CE (Randomized)	53	47	46	43	35	27	24	20	12	10	5	5	2	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	46	43	37	27	25	22	20	14	13	7	6	3	2	1
Patients censored															
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	5	11	18	20	24	32	32	35	35	38	39	45
Atezo + CE (Randomized)	0	7	10	14	22	24	27	29	33	34	40	41	44	44	45

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

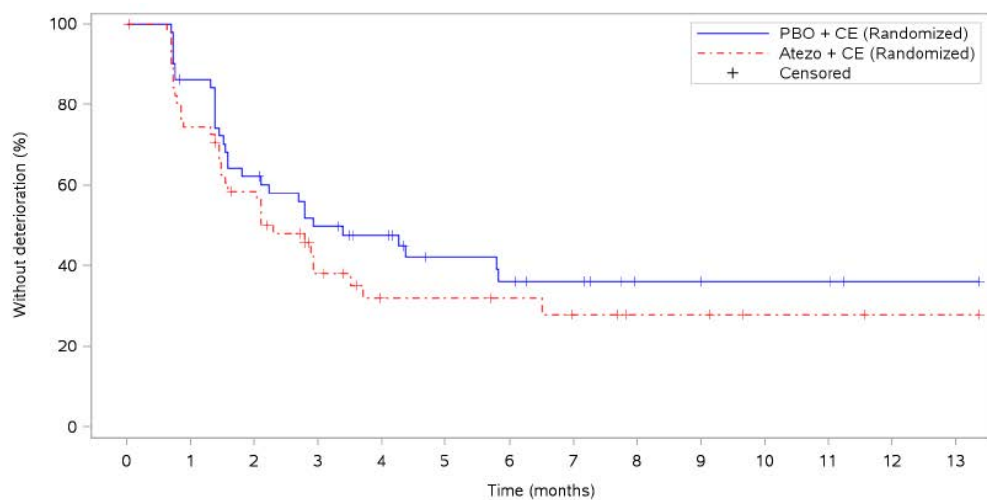
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	125	101	67	59	44	36	30	24	16	14	9	7	5	5	3	2	-
Atezo + CE (Randomized)	201	125	99	85	68	54	43	36	31	27	24	16	11	5	4	3	3	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

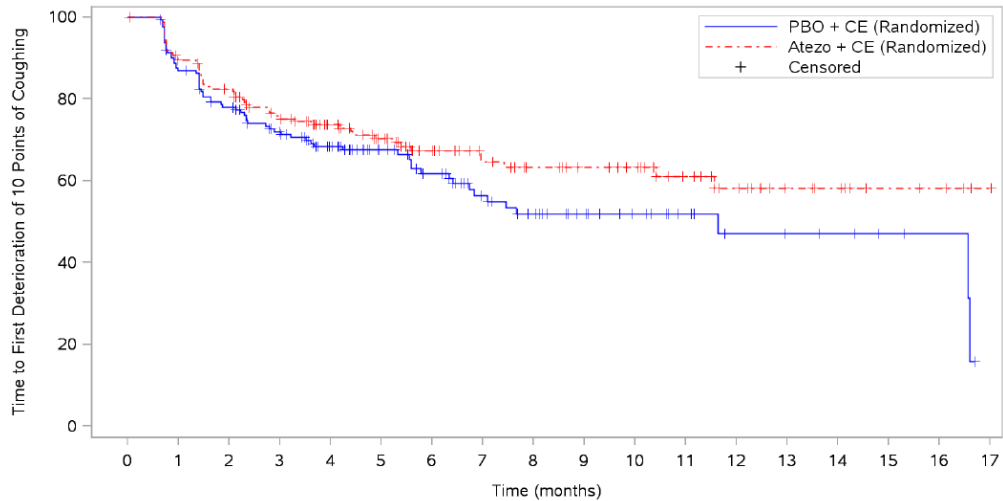


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	43	31	24	20	14	12	9	4	4	3	3	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	38	28	15	9	9	8	6	4	4	2	2	1	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	4	7	11	11	14	19	19	20	20	22	22
Atezo + CE (Randomized)	0	6	8	12	16	16	17	18	20	20	22	22	23	23

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

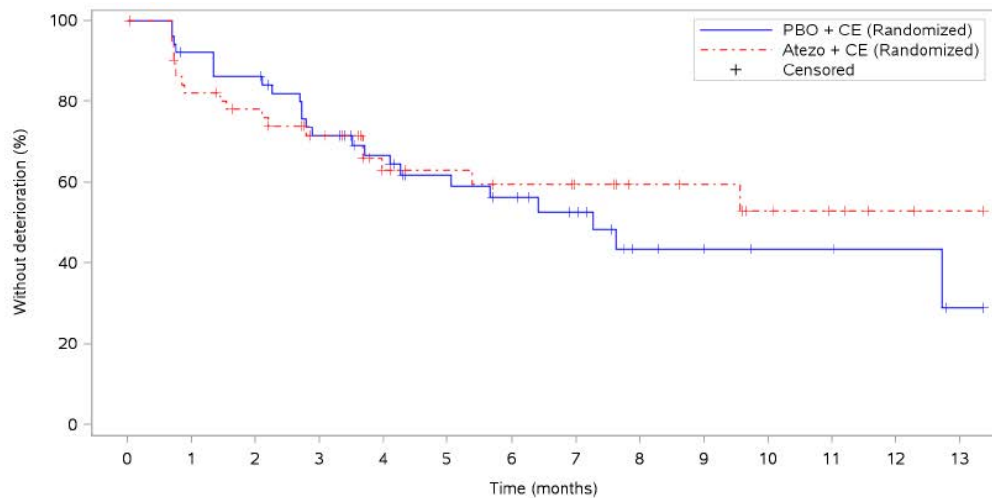
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	138	121	105	84	63	52	38	31	24	19	14	9	7	6	4	3	-
Atezo + CE (Randomized)	201	142	129	109	92	77	60	49	42	37	34	24	18	11	9	5	4	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Husten (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

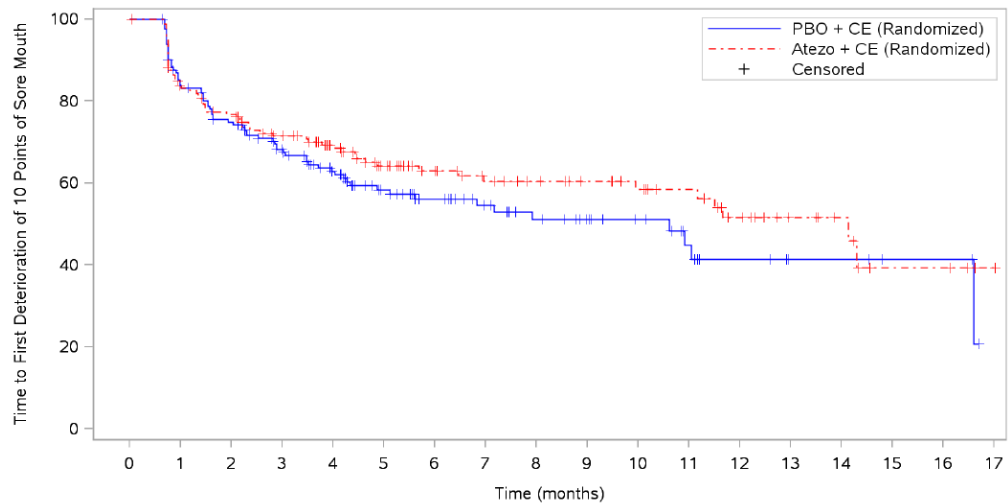


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	46	43	34	28	22	19	14	7	6	4	4	3	1
Atezo + CE (Randomized)	57	41	37	30	20	18	15	13	10	9	6	4	2	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	5	9	13	14	18	23	24	26	26	27	28
Atezo + CE (Randomized)	0	7	9	13	20	22	24	26	29	30	32	34	36	37

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

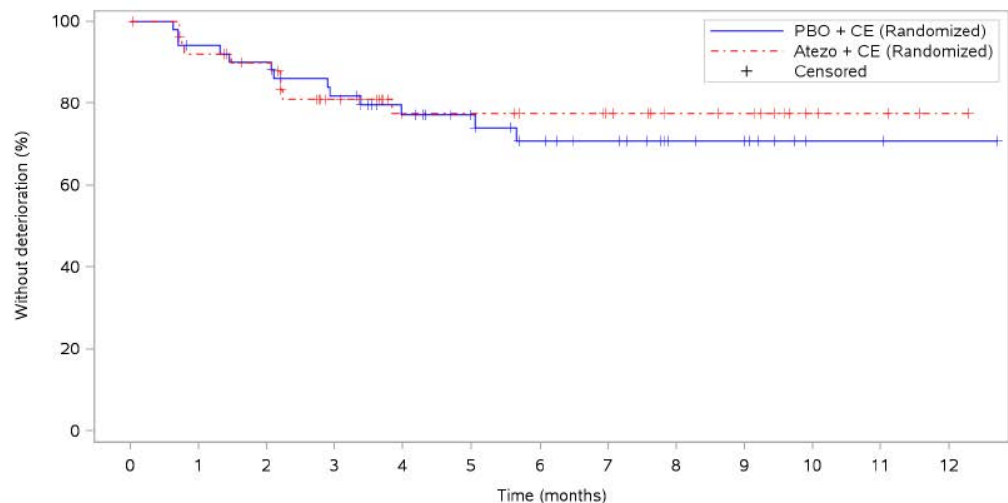
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Husten (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	133	116	96	75	55	44	35	29	23	19	13	8	5	5	3	3	-
Atezo + CE (Randomized)	201	132	119	103	86	67	52	44	40	35	31	27	20	12	9	4	4	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

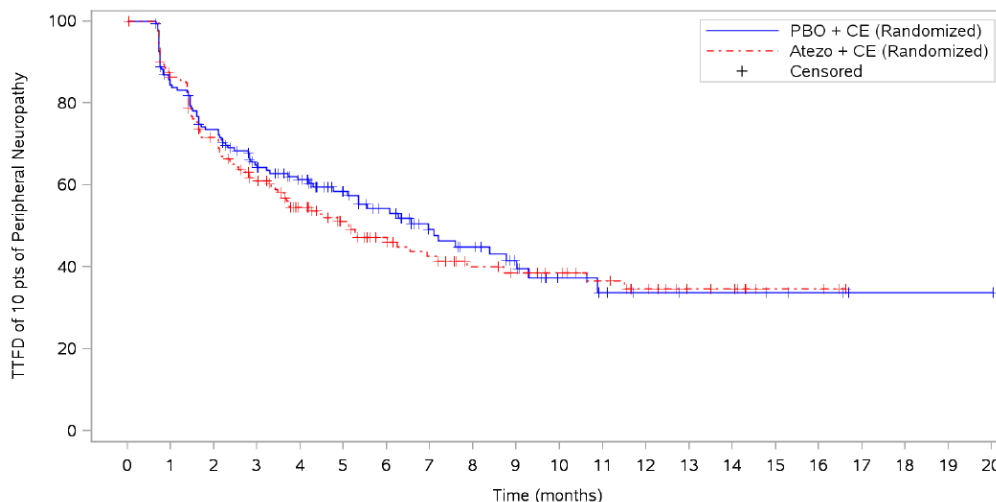


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
PBO + CE (Randomized)	53	47	45	39	31	25	20	16	10	9	3	3	1
Atezo + CE (Randomized)	57	46	41	31	20	20	17	15	11	10	4	3	1
Patients censored													
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	5	11	17	20	24	30	31	37	37	39
Atezo + CE (Randomized)	0	7	11	17	27	27	30	32	36	37	43	44	46

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

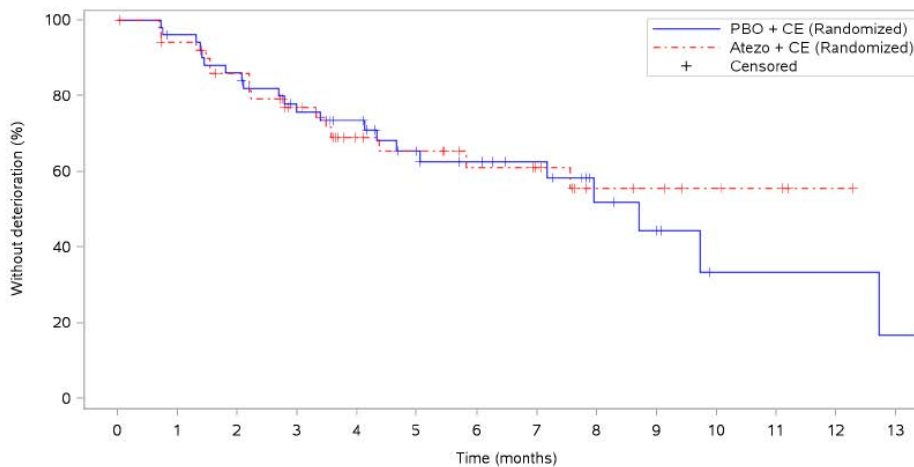
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)	202	133	114	91	77	56	47	34	29	22	13	8	6	5	5	4	3	1	1	1	1
Atezo + CE (Randomized)	201	136	110	89	68	53	42	36	29	26	23	19	14	9	8	3	3	-	-	-	-

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

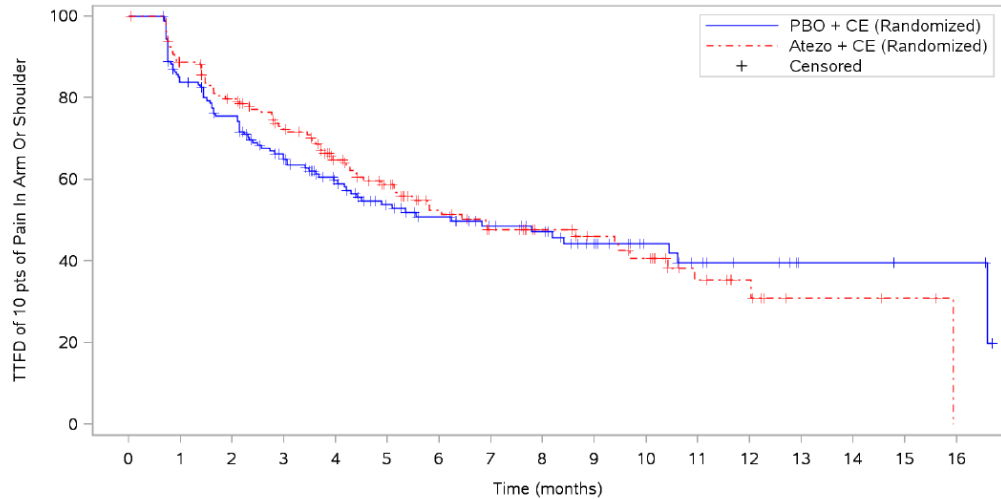


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	48	43	35	30	22	19	15	8	6	2	2	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	47	39	31	20	18	14	12	7	6	4	3	1	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	6	10	15	17	21	26	27	30	30	30	30
Atezo + CE (Randomized)	0	7	11	15	23	24	27	29	33	34	36	37	39	30

Clinical cut-off: 290CT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

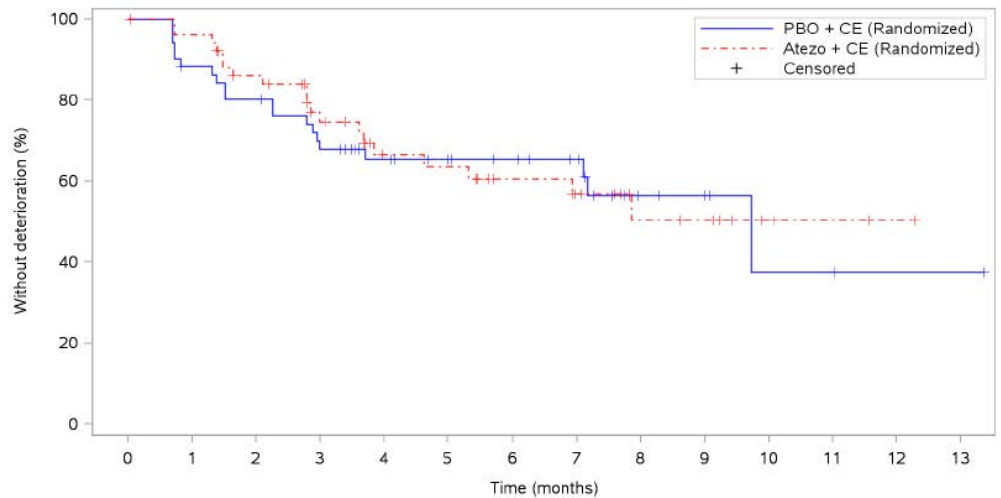
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
PBO + CE (Randomized)	202	133	117	93	75	56	47	39	35	27	19	12	8	4	4	3	3
Atezo + CE (Randomized)	201	140	123	102	79	63	45	36	30	26	22	12	8	3	3	2	-

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

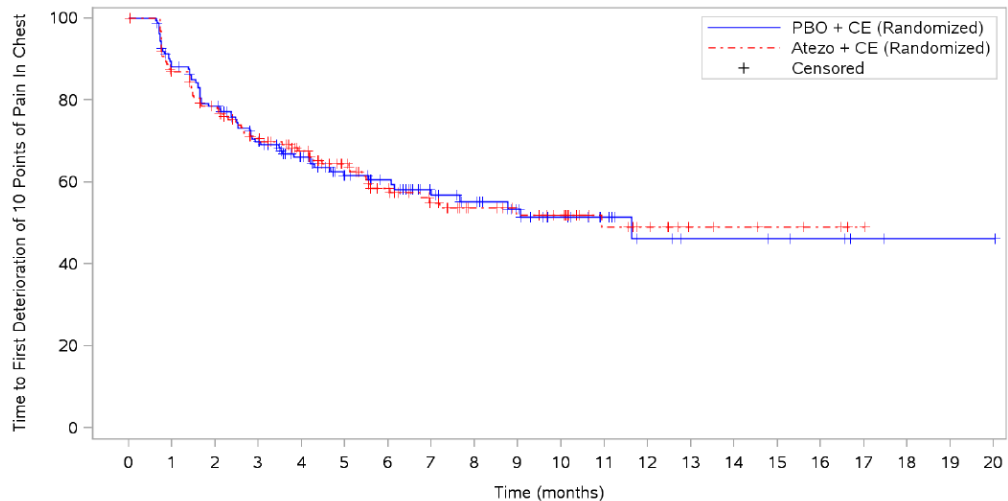


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	44	40	33	26	22	20	16	16	6	5	2	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	49	41	31	22	21	16	13	8	7	3	2	1	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	4	10	14	16	20	28	29	31	31	32	32
Atezo + CE (Randomized)	0	6	9	14	20	20	24	26	30	31	35	36	37	37

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

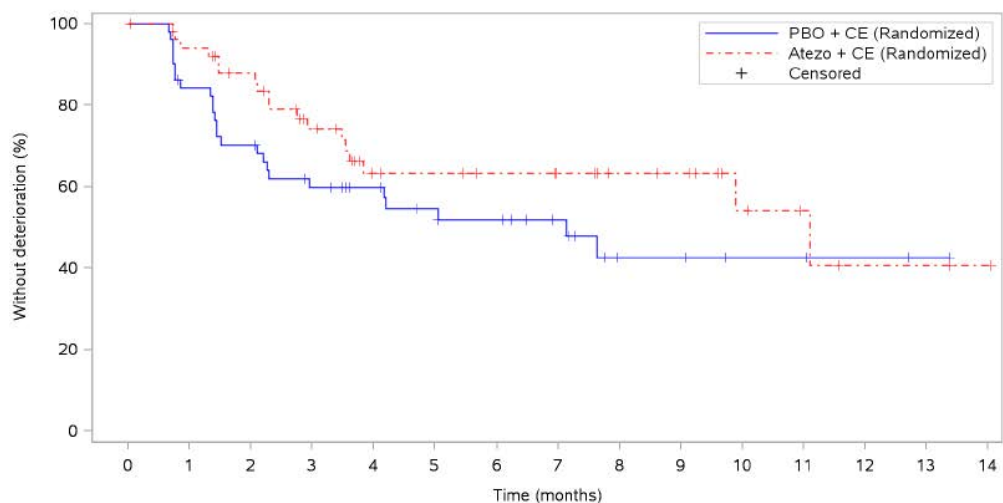
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)	202	139	122	102	82	60	52	40	34	27	20	13	8	6	6	5	4	2	1	1	1
Atezo + CE (Randomized)	201	137	121	101	87	71	54	43	35	30	27	17	13	8	7	6	4	1	-	-	-

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

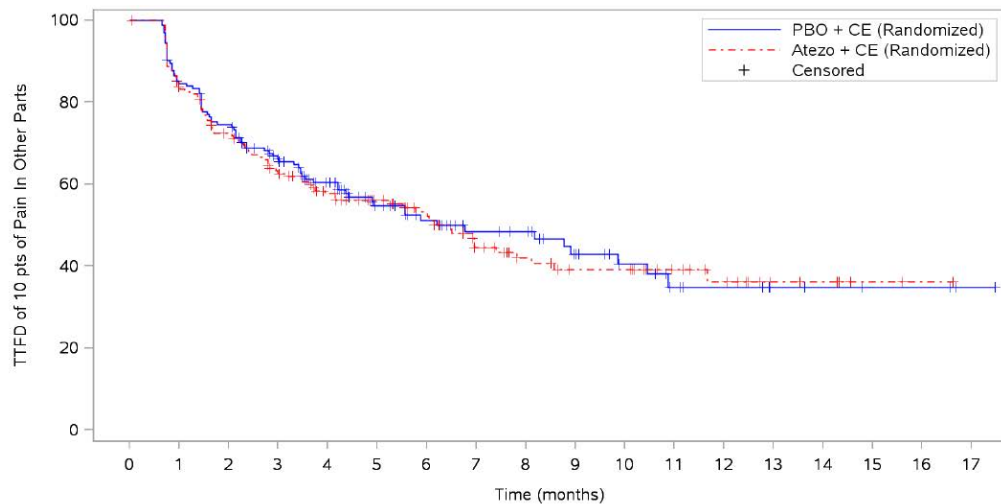


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
PBO + CE (Randomized)	53	42	35	28	24	20	18	13	5	5	3	3	2	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	47	40	30	20	19	17	15	12	11	6	4	2	2	1
Patients censored															
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	5	9	11	12	17	23	23	25	25	26	27	27
Atezo + CE (Randomized)	0	7	11	15	21	22	24	26	29	30	34	36	37	37	38

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

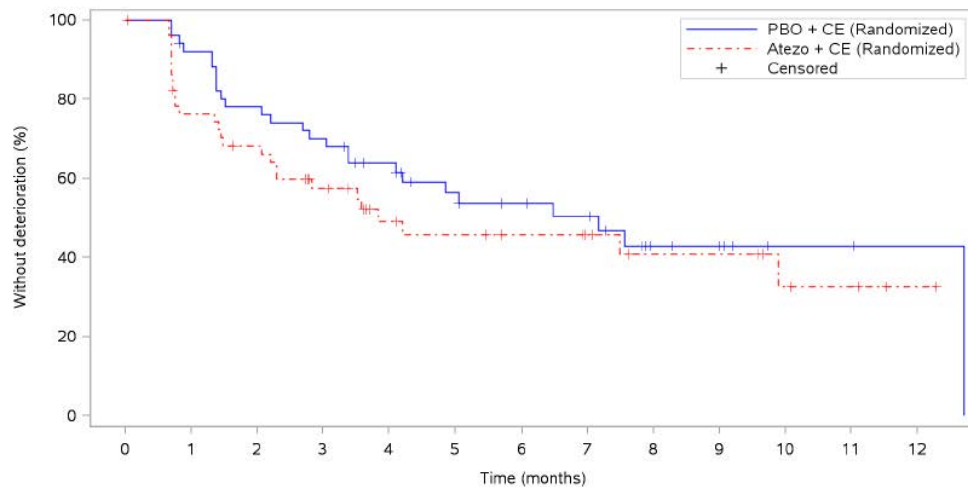
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	136	119	96	74	51	41	32	30	22	16	10	8	5	4	3	3	1
Atezo + CE (Randomized)	201	133	112	93	78	64	51	38	30	24	24	16	12	6	5	2	1	-

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

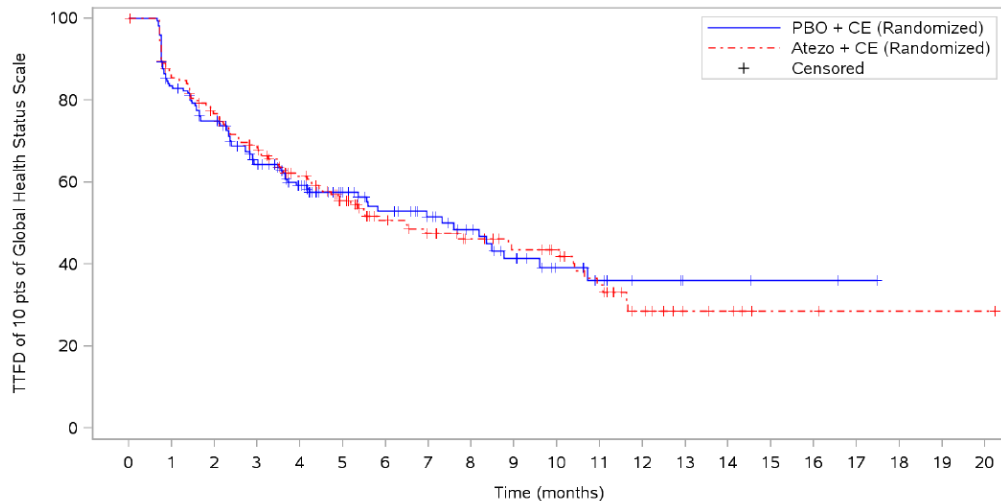


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
PBO + CE (Randomized)	53	46	39	35	28	21	18	15	8	7	3	3	1
Atezo + CE (Randomized)	57	38	32	24	16	14	12	10	7	7	4	3	1
Patients censored													
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	3	7	11	13	15	20	21	25	25	27
Atezo + CE (Randomized)	0	7	9	12	17	18	20	22	24	24	26	27	29

Clinical cut-off: 290CT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

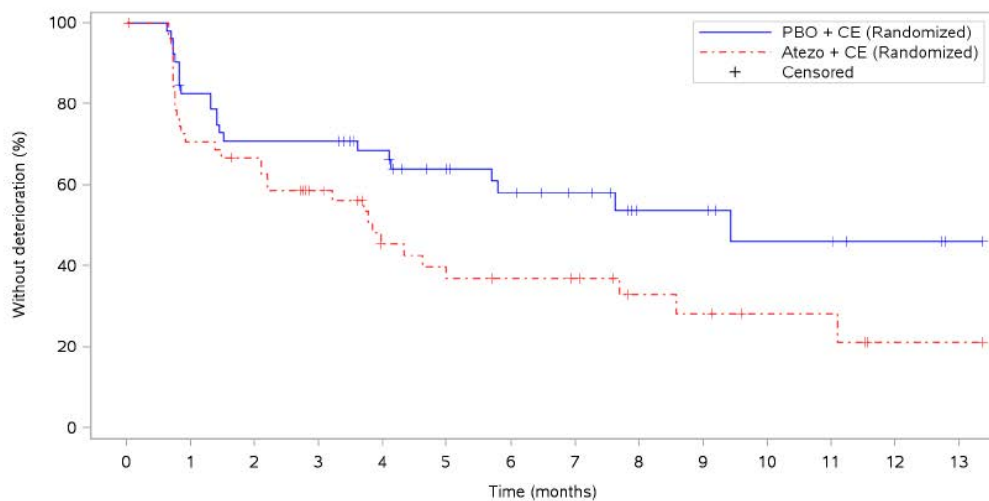
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)	202	140	123	98	76	54	45	36	29	22	15	9	5	3	3	2	2	1	-	-	-
Atezo + CE (Randomized)	201	139	122	103	85	66	48	42	36	31	28	20	11	6	5	2	2	1	1	1	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

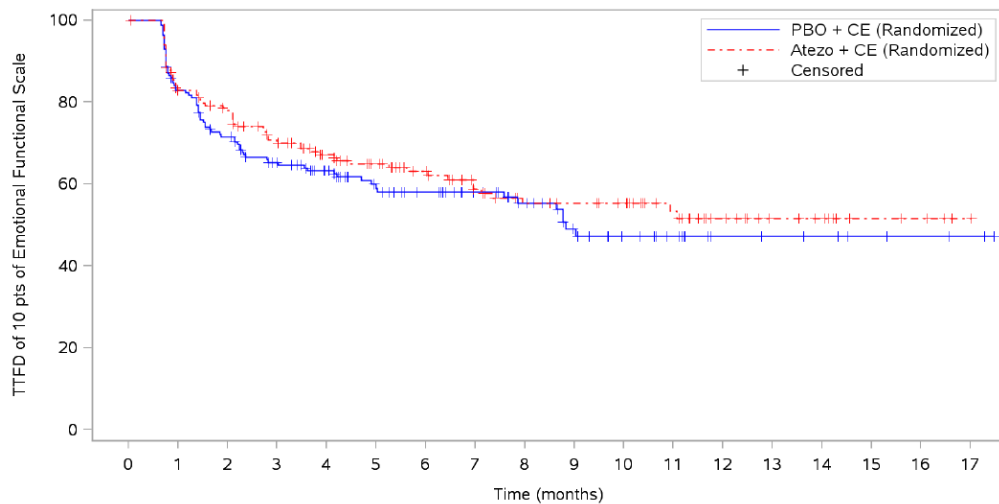


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	42	36	36	30	23	20	16	9	9	6	6	3	1
Atezo + CE (Randomized)	57	36	33	25	16	13	12	11	7	6	4	4	1	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	2	7	12	13	17	23	23	25	25	28	30
Atezo + CE (Randomized)	0	6	7	11	15	15	16	17	20	20	22	22	24	24

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

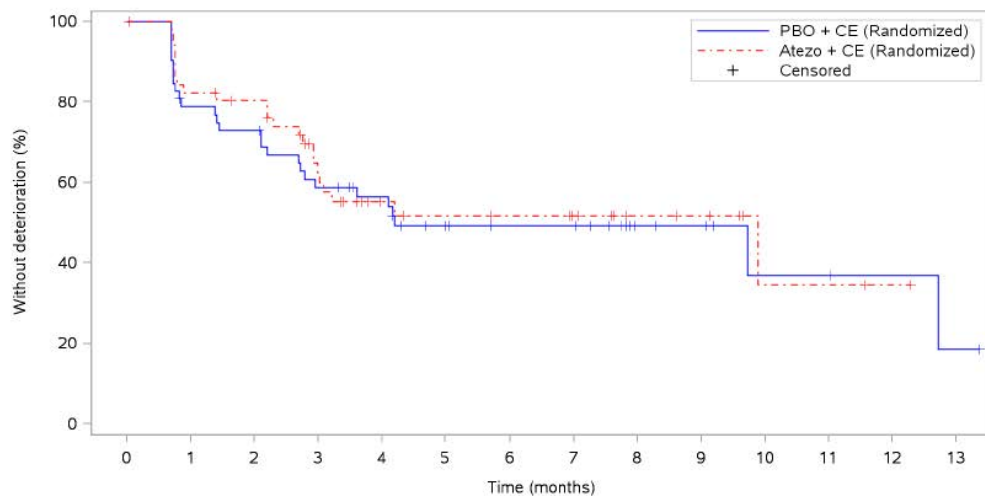
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	139	118	99	85	64	56	47	39	28	21	15	8	7	6	4	3	2
Atezo + CE (Randomized)	201	133	122	104	90	78	64	52	44	42	39	29	20	13	11	6	4	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

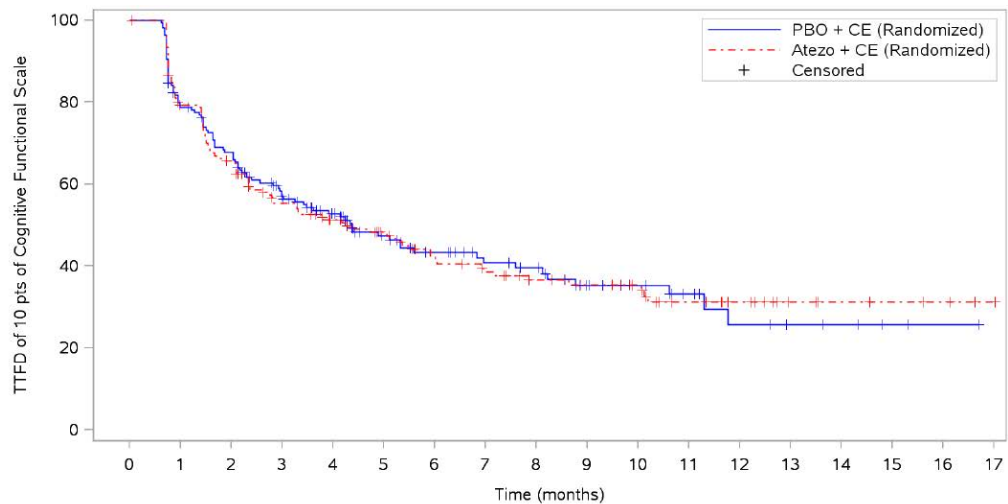


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	40	37	29	24	17	15	15	7	6	3	3	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	42	38	26	16	14	13	11	7	6	2	2	1	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	3	7	11	13	13	21	22	24	24	25	25
Atezo + CE (Randomized)	0	6	9	13	20	21	22	24	28	29	32	32	33	33

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

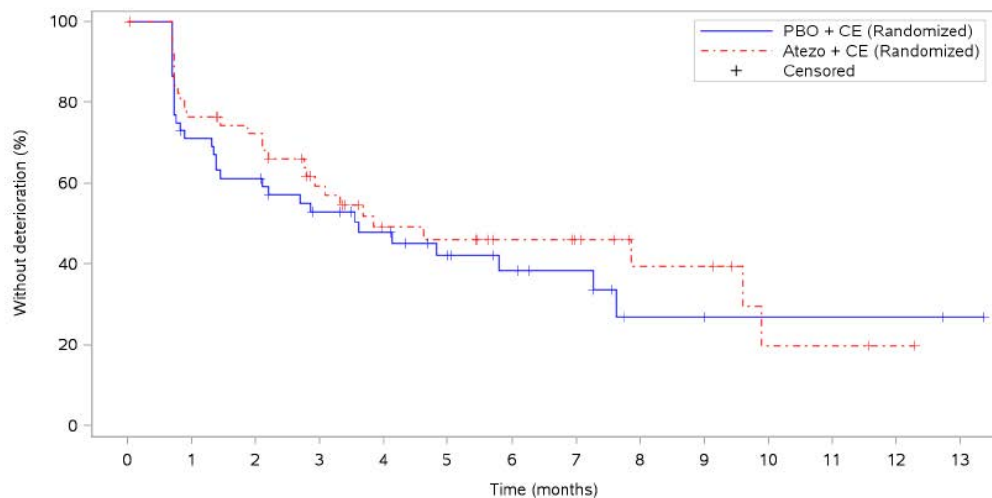
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	131	111	85	68	48	40	33	30	21	17	11	7	5	4	2	1	-
Atezo + CE (Randomized)	201	128	105	82	71	60	46	40	34	30	26	17	13	7	5	4	3	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

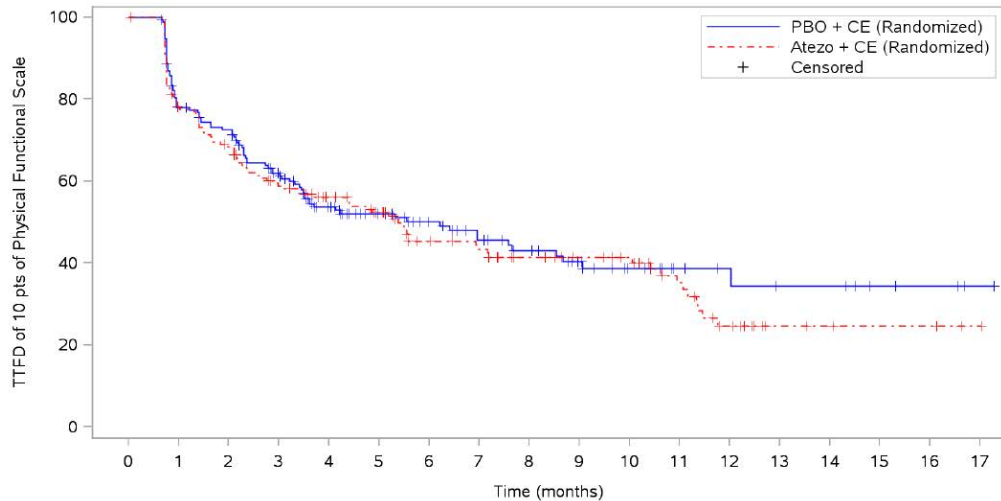


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	36	31	24	19	13	10	8	3	3	2	2	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	39	35	25	16	15	12	10	6	6	2	2	1	
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	5	8	12	14	16	19	19	20	20	20	21
Atezo + CE (Randomized)	0	6	8	12	17	17	20	22	25	25	27	27	28	

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

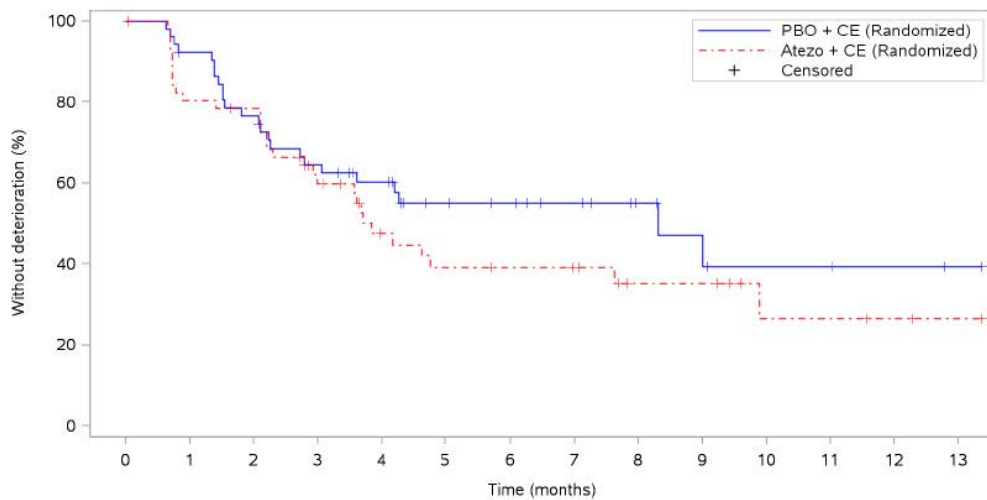
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	130	119	94	71	56	47	39	33	26	19	12	9	7	7	4	3	1
Atezo + CE (Randomized)	201	127	110	89	77	66	48	44	37	33	30	21	12	5	4	3	3	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

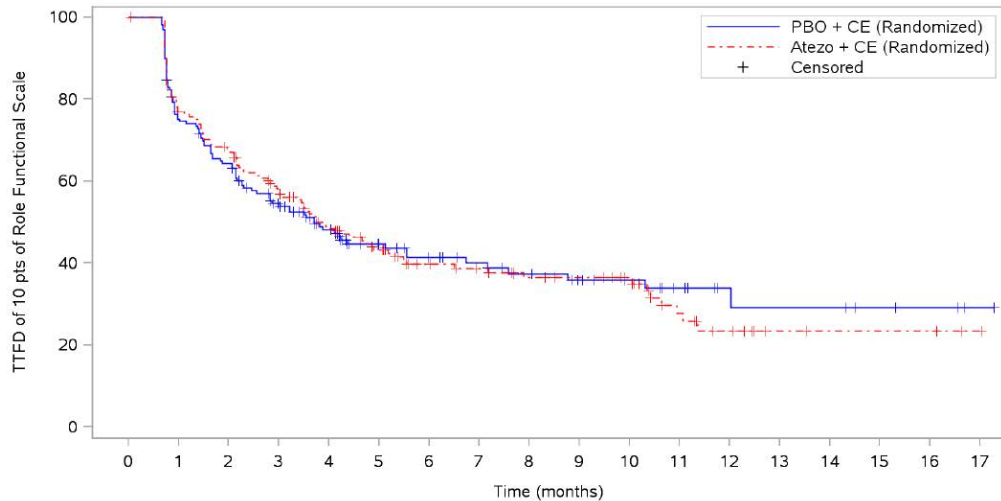


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	47	39	32	26	18	16	12	8	6	4	4	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	41	39	27	17	14	12	11	7	7	3	3	2	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	3	7	13	15	19	23	24	25	25	27	28
Atezo + CE (Randomized)	0	6	7	10	15	15	17	18	21	21	24	24	25	26

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

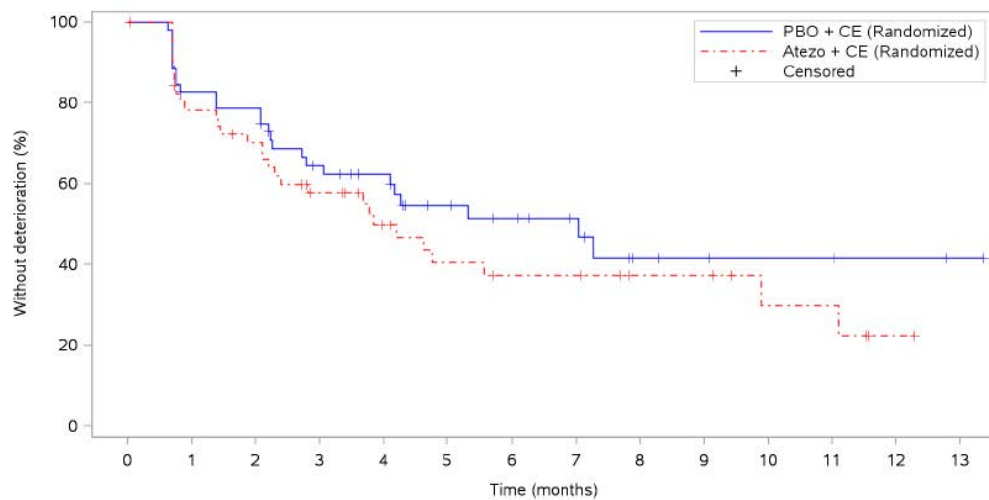
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PBO + CE (Randomized)	202	126	107	83	63	42	35	31	26	22	18	12	7	6	6	4	3	1
Atezo + CE (Randomized)	201	125	109	86	68	55	40	36	31	29	25	14	9	4	3	3	3	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

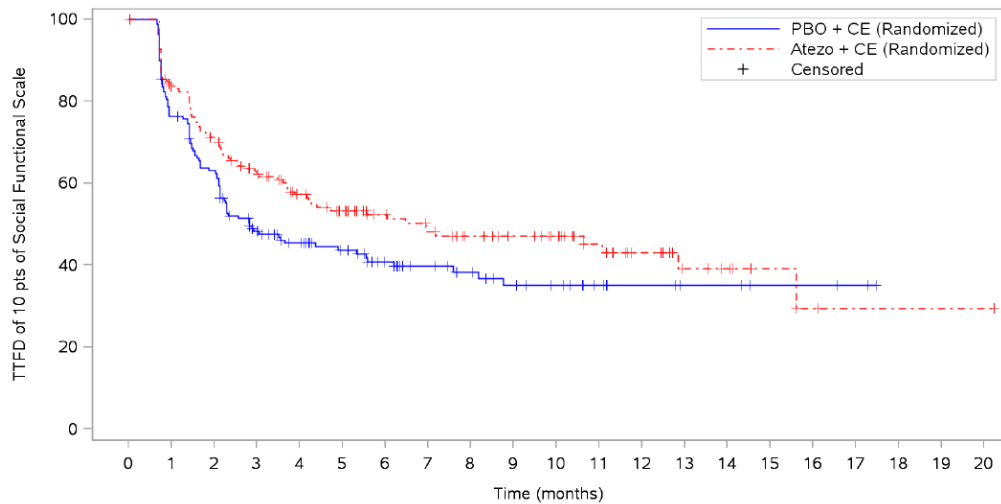


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	42	40	30	25	18	15	11	6	5	4	4	2	1
Atezo + CE (Randomized)	57	39	34	25	17	13	10	10	7	7	4	4	1	
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	5	9	13	15	19	22	23	24	24	26	27
Atezo + CE (Randomized)	0	7	8	11	16	17	19	19	22	22	24	24	26	

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

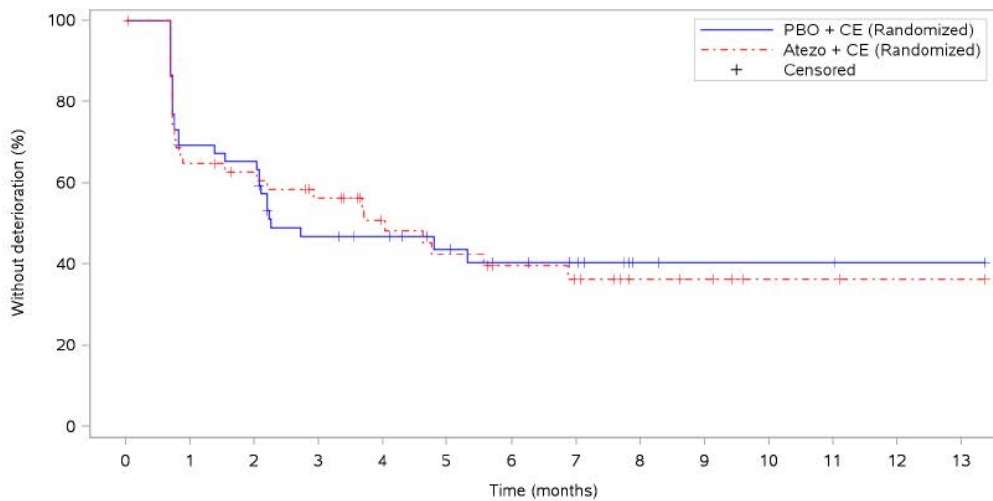
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PBO + CE (Randomized)	202	128	104	73	60	49	38	31	26	21	18	10	7	5	5	3	3	2	-	-	-
Atezo + CE (Randomized)	201	135	114	92	75	63	52	46	39	35	31	22	15	9	7	4	2	1	1	1	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

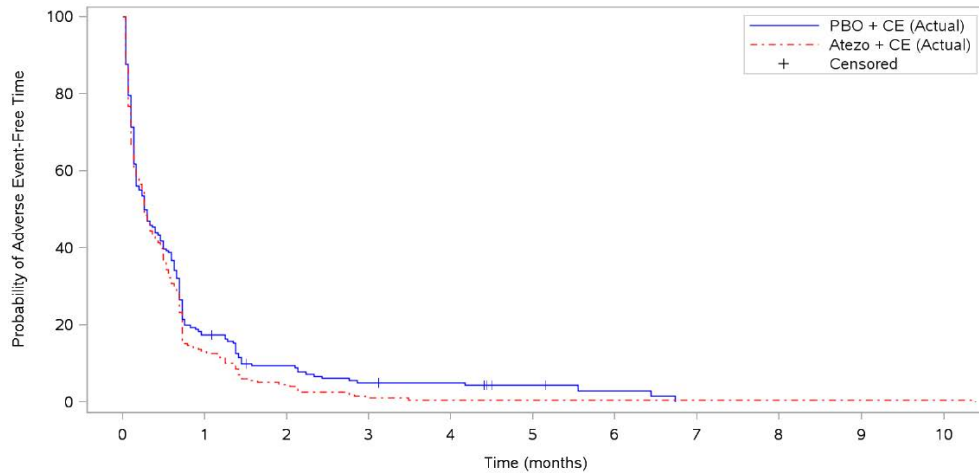


Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
PBO + CE (Randomized)	53	35	33	22	19	14	11	9	4	3	3	2	1	1
Atezo + CE (Randomized)	57	33	30	25	18	15	12	10	6	5	2	2	1	1
Patients censored														
PBO + CE (Randomized)	0	2	2	4	7	11	13	15	20	21	21	21	23	23
Atezo + CE (Randomized)	0	6	8	10	15	15	17	18	22	23	26	26	27	27

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)

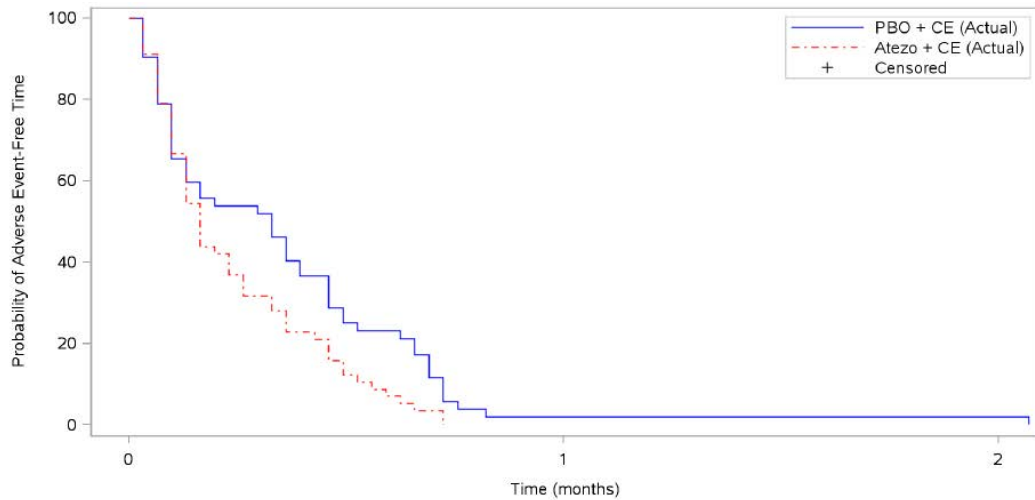


Patients at risk											
PBO + CE (Actual)	196	34	17	9	8	4	2	1	1	1	1
Atezo + CE (Actual)	198	26	9	2	1	1	1	1	1	1	1
Patients censored											
PBO + CE (Actual)	0	0	2	2	3	6	7				
Atezo + CE (Actual)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Clinical cut-off: 24APR2018

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UEs (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

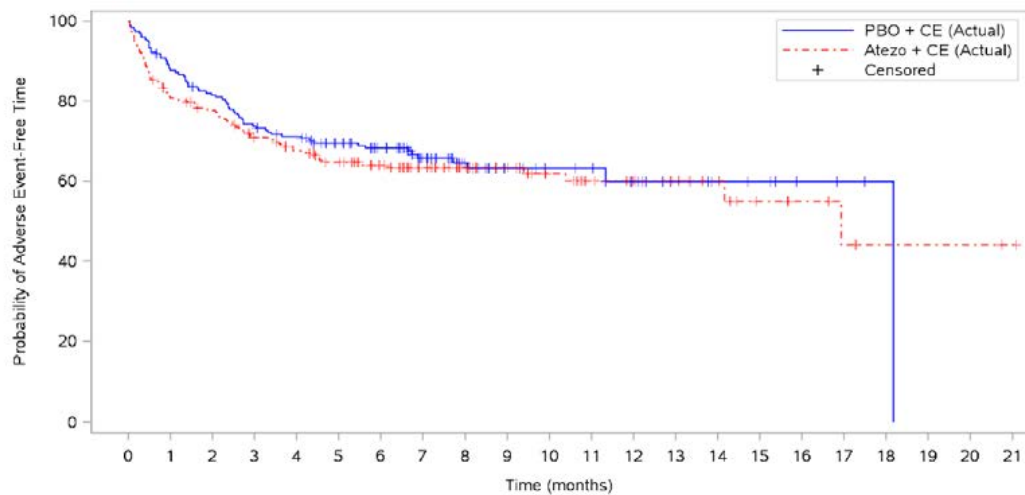


Patients at risk		
PBO + CE (Actual)	52	1
Atezo + CE (Actual)	57	1
Patients censored		
PBO + CE (Actual)	0	0
Atezo + CE (Actual)	0	0

Clinical cut-off: 24JAN2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UEs (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 24.01.2019)

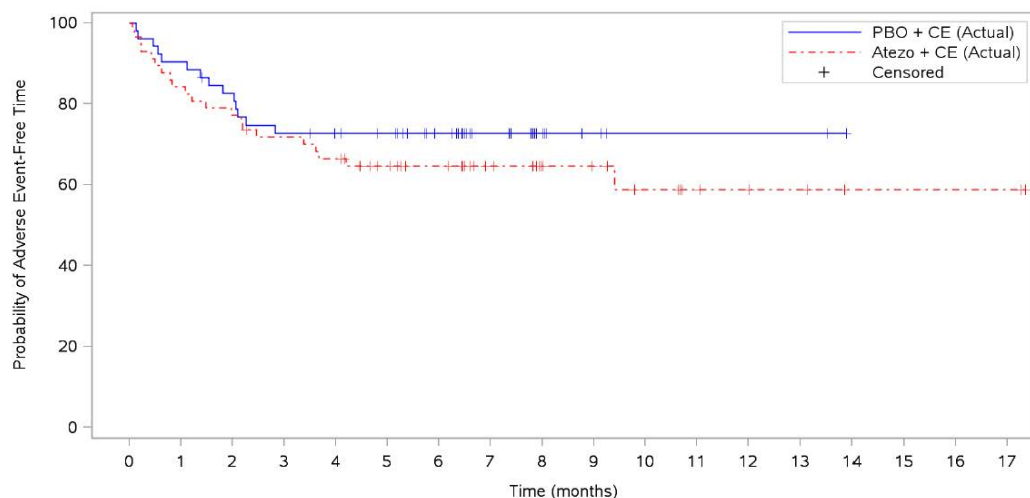


Patients at risk	196	171	158	143	136	120	107	68	47	28	21	20	15	10	7	6	3	2	1
PBO + CE (Actual)	196	171	158	143	136	120	107	68	47	28	21	20	15	10	7	6	3	2	1
Atezo + CE (Actual)	198	158	149	132	121	111	96	74	55	45	35	26	22	19	14	8	6	4	2
Patients censored																			
PBO + CE (Actual)	0	1	2	2	4	17	28	64	84	102	109	110	114	119	122	123	126	127	128
Atezo + CE (Actual)	0	2	5	9	14	19	33	54	73	83	92	100	104	107	112	117	119	120	122

Clinical cut-off: 24APR2018

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

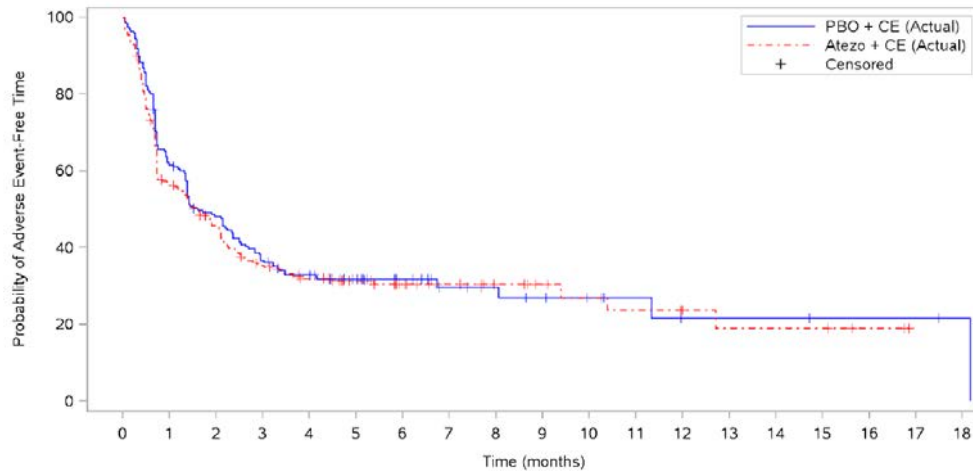


Patients at risk	52	47	42	37	35	33	26	16	9	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2
PBO + CE (Actual)	52	47	42	37	35	33	26	16	9	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Atezo + CE (Actual)	57	48	44	40	37	31	27	19	14	12	9	6	5	4	2	2	2	2	2
Patients censored																			
PBO + CE (Actual)	0	0	1	1	3	5	12	22	29	34	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Atezo + CE (Actual)	0	0	0	1	1	6	10	18	23	25	27	30	31	32	34	34	34	34	34

Clinical cut-off: 24JAN2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 24.01.2019)

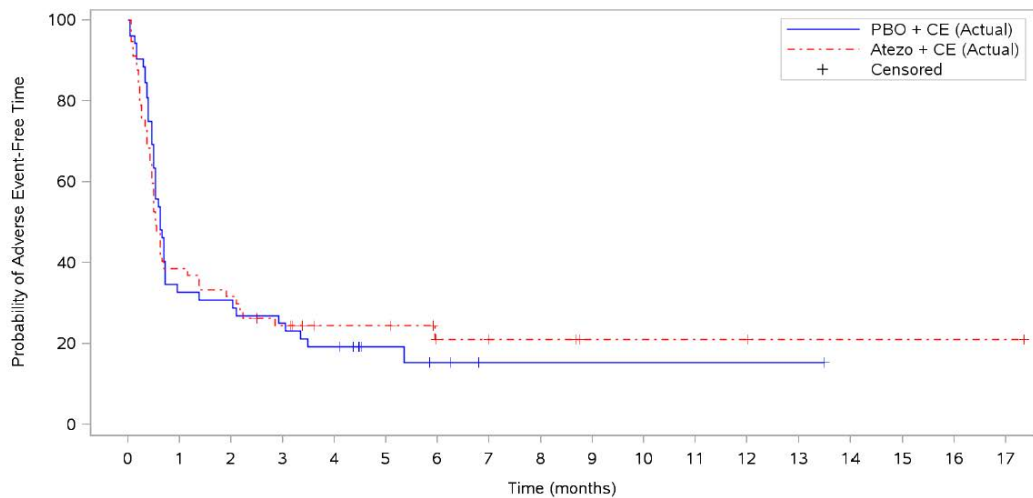


Patients at risk																			
PBO + CE (Actual)	196	120	92	70	60	38	19	13	11	9	7	5	3	3	3	2	2	2	1
Atezo + CE (Actual)	198	109	85	63	53	38	25	19	14	10	8	7	5	4	4	4	4	2	2
Patients censored																			
PBO + CE (Actual)	0	1	3	3	6	26	45	50	52	53	55	57	58	58	58	59	59	59	60
Atezo + CE (Actual)	0	3	7	10	14	28	40	46	51	55	56	56	58	58	58	58	60		

Clinical cut-off: 24APR2018

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs mit CTCAE-Grad 3–4 (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)

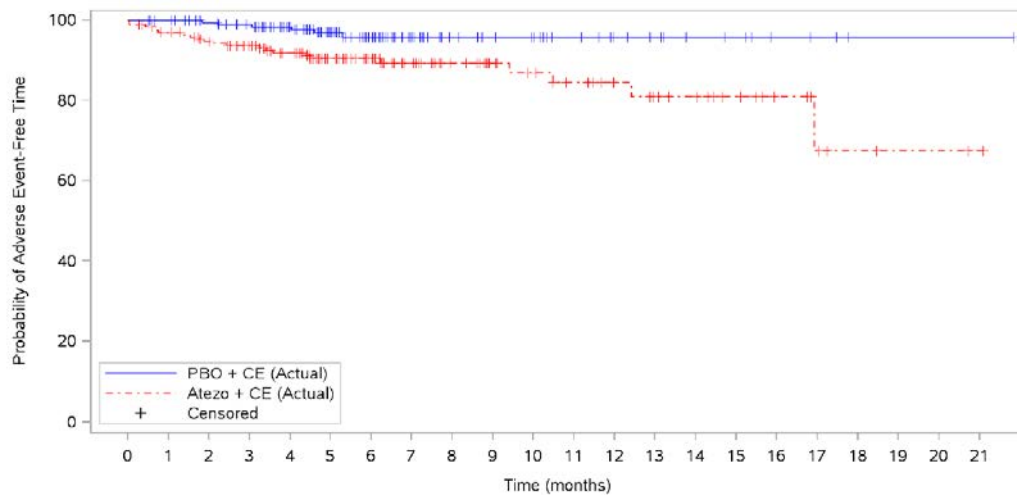


Patients at risk																			
PBO + CE (Actual)	52	17	16	13	10	5	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Atezo + CE (Actual)	57	22	18	13	9	9	5	4	4	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
Patients censored																			
PBO + CE (Actual)	0	0	0	0	0	5	6	8	8	8	8	8	8	8	8	12	12	12	12
Atezo + CE (Actual)	0	0	0	1	5	5	8	9	9	11	11	11	11	11	12	12	12	12	12

Clinical cut-off: 24JAN2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs mit CTCAE-Grad 3–4 (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 24.01.2019)

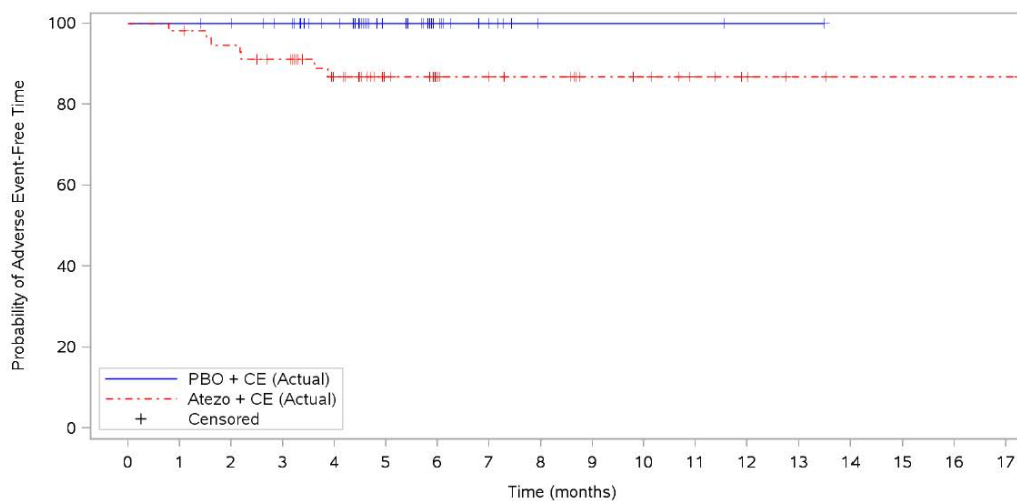


Patients at risk	196	192	183	175	157	100	65	41	29	24	22	17	13	11	8	7	4	3	1	1	1	1	
PBO + CE (Actual)	196	187	174	166	149	108	84	63	52	40	36	32	24	20	18	12	8	5	3	2	2	1	
Atezo + CE (Actual)																							
Patients censored	0	4	12	19	36	91	125	149	161	166	173	177	179	182	183	186	187	189	189	189	189	189	
PBO + CE (Actual)	0	5	14	20	34	73	97	117	128	140	143	146	154	157	159	165	169	171	173	174	174	175	
Atezo + CE (Actual)																							

Clinical cut-off: 24APR2018

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs(Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)



Patients at risk	52	52	51	48	41	23	14	6	2	2	2	2	1	1									
PBO + CE (Actual)	57	56	53	48	38	25	20	16	15	11	10	7	5	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Atezo + CE (Actual)																							
Patients censored	0	0	1	4	11	29	38	46	50	50	50	50	51	51	48	48	48	48	48	48	48	48	
PBO + CE (Actual)	0	0	1	4	12	25	30	34	35	39	40	43	45	47	48	48	48	48	48	48	48	48	
Atezo + CE (Actual)																							

Clinical cut-off: 24JAN2019

Atezo: Atezolizumab, CE: Carboplatin und Etoposid; PBO: Placebo

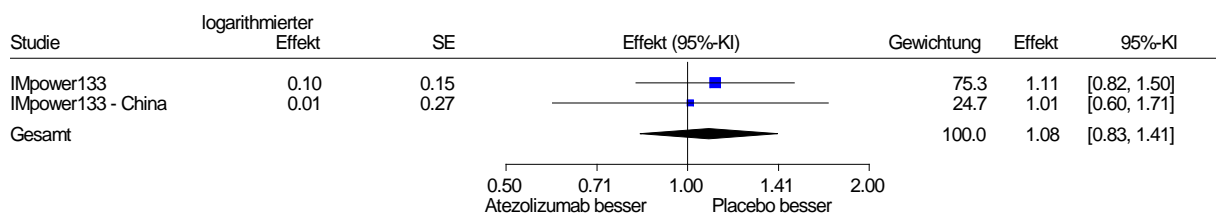
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs(Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 24.01.2019)

Anhang C– Ergänzende Darstellung zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Tabelle 26: Ergebnisse (Gesundheitszustand, Zeit bis zum Ereignis – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

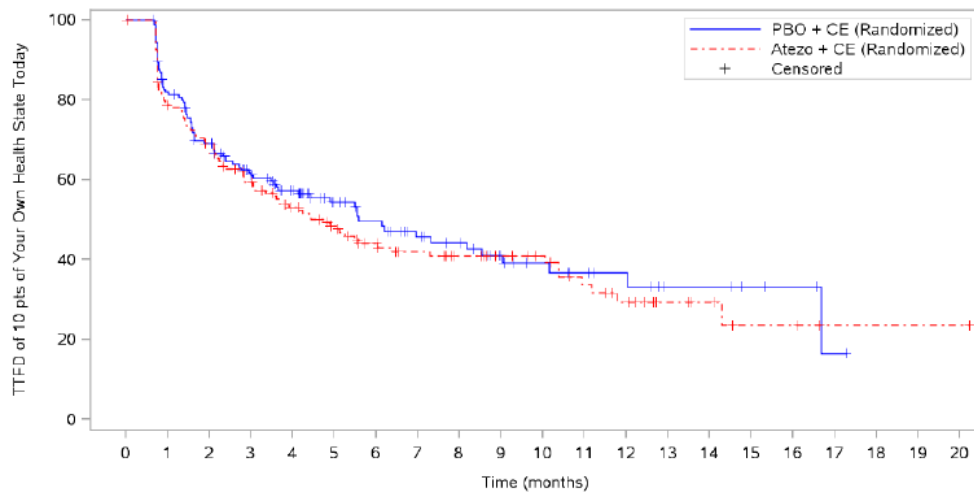
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid		Placebo + Carboplatin + Etoposid		Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^b					
IMpower133 (24.04.2018)	201	4,7 [3,1; 7,3] 94 (46,8)	202	5,6 [3,6; 9,0] 83 (41,1)	1,11 [0,82; 1,50]; 0,491
IMpower133 – China (29.10.2018)	57	4,2 [2,3; n. b.] 29 (50,9)	53	4,1 [1,5; n. b.] 28 (52,8)	1,01 [0,60; 1,72]; 0,960
Gesamt ^c					1,08 [0,83; 1,41]; 0,544
<p>a. Effekt und KI: Cox-Modell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn (Hauptpopulation) bzw. nach Geschlecht (Kohorte in China); p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>b. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>c. Metaanalyse mit festem Effekt; eigene Berechnung</p> <p>EQ-5D: Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid
 EQ-5D VAS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.09$, $df=1$, $p=0.760$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.61, $p=0.544$

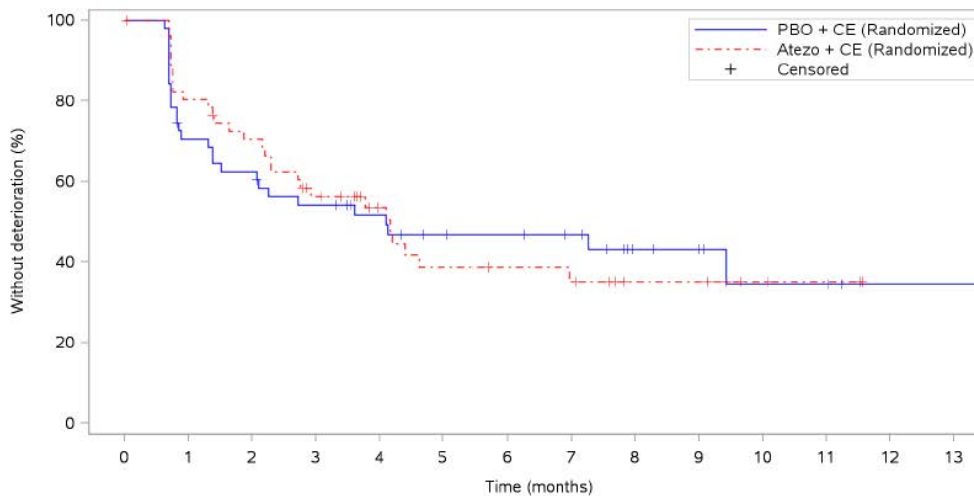
Abbildung 87: ergänzende Darstellung Metaanalyse, Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (Zeit bis zur 1. Verschlechterung), Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR



Patients at risk																					
PBO + CE (Randomized)	202	130	107	86	68	48	41	33	29	22	17	12	10	6	6	4	3	1	-	-	-
Atezo + CE (Randomized)	201	124	108	88	72	58	44	38	32	28	25	17	13	8	6	3	3	1	1	1	1

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt subjektiver Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, globale Kohorte, Datenschnitt 24.04.2018)



Patients at risk																				
PBO + CE (Randomized)	53	35	31	26	21	17	16	14	8	7	4	4	1	1						
Atezo + CE (Randomized)	57	41	35	26	18	13	11	10	6	6	3	2								
Patients censored																				
PBO + CE (Randomized)	0	3	3	4	8	10	11	13	18	19	21	21	24	24						
Atezo + CE (Randomized)	0	6	7	9	16	16	18	18	22	22	25	26								

Clinical cut-off: 29OCT2018

Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; PBO: Placebo

Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt subjektiver Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Studie IMpower133, Kohorte in China, Datenschnitt 29.10.2018)

Anhang D – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Angaben zu UEs auf Ebene der SOCs und PTs lagen nur für die globale Kohorte vor, nicht jedoch für die Kohorte in China. Daher werden in den nachfolgenden Tabellen für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4) Ereignisse für SOCs und PTs der globalen Kohorte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

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

Tabelle 27: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid N = 198	Placebo + Carboplatin + Etoposid N = 196
IMpower133 (globale Kohorte)		
Gesamtrate UEs	198 (100,0)	189 (96,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	132 (66,7)	120 (61,2)
Anaemie	86 (43,4)	69 (35,2)
Neutropenie	74 (37,4)	69 (35,2)
Thrombozytopenie	33 (16,7)	31 (15,8)
Leukopenie	25 (2,6)	19 (9,7)
Febrile Neutropenie	7 (3,5)	12 (6,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	127 (64,1)	119 (60,7)
Uebelkeit	75 (37,9)	64 (32,7)
Obstipation	51 (25,8)	58 (29,6)
Erbrechen	39 (19,7)	33 (16,8)
Diarrhoe	35 (17,7)	31 (15,8)
Stomatitis	11 (5,6)	9 (4,6)
Abdominalschmerz	10 (5,1)	9 (4,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	114 (57,6)	90 (45,9)
Ermuedung	54 (27,3)	49 (25,0)
Asthenie	25 (12,6)	20 (10,2)
Fieber	20 (10,1)	16 (8,2)
Brustkorbschmerz	16 (8,1)	13 (6,6)
Oedem peripher	13 (6,6)	7 (3,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	103 (52,0)	89 (45,4)
Alopezie	73 (36,9)	68 (34,7)
Ausschlag	14 (7,1)	12 (6,1)
Pruritus	12 (6,1)	9 (4,6)
Ausschlag makulo-papuloes	10 (5,1)	2 (1,0)
Untersuchungen	87 (43,9)	78 (39,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	37 (18,7)	46 (23,5)
Thrombozytenzahl vermindert	25 (12,6)	29 (14,8)
Leukozytenzahl erniedrigt	18 (9,1)	25 (12,8)
Gewicht erniedrigt	20 (10,1)	10 (5,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	82 (41,4)	74 (37,8)
Appetit vermindert	54 (27,3)	36 (18,4)
Hypokaliaemie	8 (4,0)	18 (9,2)
Hyponatriaemie	11 (5,6)	14 (7,1)

Tabelle 27: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid N = 198	Placebo + Carboplatin + Etoposid N = 196
Hypomagnesiaemie	12 (6,1)	9 (4,6)
Dehydratation	10 (5,1)	9 (4,6)
Hyperglykaemie	11 (5,6)	4 (2,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	77 (38,9)	78 (39,8)
Husten	18 (9,1)	25 (12,8)
Dyspnoe	20 (10,1)	18 (9,2)
Haemoptoe	15 (7,6)	11 (5,6)
Husten mit Auswurf	10 (5,1)	9 (4,6)
Schmerzen im Oropharynx	12 (6,1)	5 (2,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	72 (36,4)	72 (36,7)
Infektion der oberen Atemwege	14 (7,1)	17 (8,7)
Pneumonie	13 (6,6)	12 (6,1)
Harnwegsinfektion	13 (6,6)	6 (3,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	61 (30,8)	63 (32,1)
Rueckenschmerzen	17 (8,6)	19 (9,7)
Arthralgie	18 (9,1)	13 (6,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	12 (6,1)	11 (5,6)
Schmerz in einer Extremitaet	13 (6,6)	6 (3,1)
Erkrankungen des Nervensystems	74 (37,4)	50 (25,5)
Kopfschmerz	24 (12,1)	23 (11,7)
Schwindelgefuehl	19 (9,6)	11 (5,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	34 (17,2)	24 (12,2)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	11 (5,6)	10 (5,1)
Gefaesserkrankungen	33 (16,7)	21 (10,7)
Hypertonie	15 (7,6)	6 (3,1)
Psychiatrische Erkrankungen	25 (12,6)	24 (12,2)
Schlaflosigkeit	15 (7,6)	13 (6,6)
Endokrine Erkrankungen	28 (14,1)	9 (4,6)
Hypothyreose	20 (10,1)	1 (0,5)
Hyperthyroidismus	11 (5,6)	5 (2,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (6,6)	16 (8,2)
Herzerkrankungen	14 (7,1)	9 (4,6)

a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

Tabelle 27: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid N = 198	Placebo + Carboplatin + Etoposid N = 196
SOC ^a PT ^a		
<p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 28: Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid N = 198	Placebo + Carboplatin + Etoposid N = 196
IMpower133 (globale Kohorte)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	22 (11,1)	6 (3,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (2,0)	2 (1,0)
Bauch aufgetrieben	1 (0,5)	0 (0)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (0,5)
Analblutung	1 (0,5)	0 (0)
Diarrhoe	0 (0)	1 (0,5)
Gastritis	1 (0,5)	0 (0)
Ileus	1 (0,5)	0 (0)
Uebelkeit	0 (0)	1 (0,5)
Pankreatitis	0 (0)	1 (0,5)
Erbrechen	1 (0,5)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (2,5)	0 (0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	5 (2,5)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,5)	1 (0,5)
Pneumonie	1 (0,5)	1 (0,5)
Infektion der unteren Atemwege	1 (0,5)	0 (0)
Harnwegsinfektion	1 (0,5)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,0)	1 (0,5)
Asthenie	1 (0,5)	1 (0,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,0)	0 (0)
Leukopenie	1 (0,5)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,5)	0 (0)
Thrombozytopenie	1 (0,5)	0 (0)
Herzerkrankungen	0 (0)	2 (1,0)
Vorhofflimmern	0 (0)	1 (0,5)
Perikarderguss	0 (0)	1 (0,5)
Gefaesserkrankungen	2 (1,0)	0 (0)
Hypotonie	1 (0,5)	0 (0)
Vena cava superior	1 (0,5)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Ikterus	1 (0,5)	0 (0)

Tabelle 28: Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid N = 198	Placebo + Carboplatin + Etoposid N = 196
	Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,5)
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,5)	0 (0)
Untersuchungen	1 (0,5)	0 (0)
Transaminasen erhoeht	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,5)	0 (0)
Trigeminusneuralgie	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,5)	0 (0)
tubulo-interstitielle Nephritis	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (0,5)
Pneumonitis	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,5)	0 (0)
Erythem	1 (0,5)	0 (0)
a. MedDRA-Version 21.0 (0); SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 29: Patienten mit SUE– RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid N = 198	Placebo + Carboplatin + Etoposid N = 196
IMpower133 (globale Kohorte)		
Gesamtrate SUEs	74 (37,4)	68 (34,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (8,6)	27 (13,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (8,1)	20 (10,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (5,6)	13 (6,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (8,1)	7 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (5,1)	5 (2,6)
a. MedDRA-Version 21.0 (0); SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 30: Patienten mit schweren UEs (CTCAE-Grad 3-4) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid N = 198	Placebo + Carboplatin + Etoposid N = 196
IMpower133 (globale Kohorte)		
Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)	133 (67,2) ^b	125 (63,8) ^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	80 (40,4)	80 (40,8)
Anaemie	31 (15,7)	26 (13,3)
Neutropenie	45 (22,7)	49 (25,0)
Thrombozytopenie	20 (10,1)	17 (8,7)
Leukopenie	10 (5,1)	8 (4,1)
Febrile Neutropenie	7 (3,5)	12 (6,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (9,1)	11 (5,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (6,1)	8 (4,1)
Untersuchungen	38 (19,2)	40 (20,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	31 (15,7)	33 (16,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (9,1)	19 (9,7)
Hyponatriaemie	9 (4,5)	13 (6,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (6,1)	16 (8,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	15 (7,6)	14 (7,1)
a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 4. Im Studienbericht wurden 133 (67,2 %) Patientinnen und Patienten im Atezolizumab Arm und 125 (63,8 %) im Placeboarm angegeben.		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschte Ereignisse		

Anhang E – Folgetherapien

Tabelle 31: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid N = 201	Placebo + Carboplatin + Etoposid N = 202
IMpower133 (globale Kohorte)		
(Datenschnitt 24.01.2019)	110 (54,7)	125 (61,9)
Therapie-Typ		
Chemotherapie + Nicht-Anthrazyklin	86 (42,8)	99 (49,0)
Chemotherapie + Anthrazyklin	38 (18,9)	51 (25,2)
Immuntherapie	7 (3,5)	17 (8,4)
Zielgerichtete Therapie	2 (1,0)	1 (0,5)
Andere	3 (1,5)	3 (1,5)
Regime ^a		
Topotecan	30 (14,9)	34 (16,8)
Platinum und Etoposid	34 (16,9)	29 (14,4)
CAV (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin)	13 (6,5)	23 (11,4)
Paclitaxel	14 (7,0)	19 (9,4)
Irinotecan	11 (5,5)	10 (5,0)
Nivolumab	5 (2,5)	10 (5,0)
Platinum und Irinotecan	6 (3,0)	7 (3,5)
Calsed	6 (3,0)	6 (3,0)
Platinum und Paclitaxel	3 (1,5)	7 (3,5)
Amrubicin	4 (2,0)	5 (2,5)
Docetaxel	5 (2,5)	2 (1,0)
Nivolumab und Ipilimumab	2 (1,0)	5 (2,5)
Amrubicin hydrochlorid	1 (0,5)	5 (2,5)
Gemcitabin	3 (1,5)	3 (1,5)
Rovalpituzumab tesirin	4 (2,0)	0 (0)
Cyclophosphamide, Epirubicin, Vincristin	1 (0,5)	2 (1,0)
unbekannt	1 (0,5)	2 (1,0)
Cyclophosphamid-Epirubicin-Vincristin	0 (0)	2 (1,0)
Lurbinectedina	1 (0,5)	1 (0,5)
Pembrolizumab	0 (0)	2 (1,0)
Abraxan	0 (0)	1 (0,5)
Amrubicin hydrochlorid Tag 1-3/q3w, Denosumab nach Bedarf	1 (0,5)	0 (0)
Amurubicin	1 (0,5)	0 (0)
Carboplatin	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 31: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid N = 201	Placebo + Carboplatin + Etoposid N = 202
	Carboplatin und Prüfpräparat	0 (0)
Carboplatin, Irinotecan	1 (0,5)	0 (0)
Carboplatin, Etoposid	0 (0)	1 (0,5)
CCNU, Endoxan, orales Etoposid	0 (0)	1 (0,5)
Cyclophosphamid und Epirubicin und Vincristin	1 (0,5)	0 (0)
Cyclophosphamid, Farmarubicin, Vincristin	1 (0,5)	0 (0)
Cyclophosphamid 1000 mg/m ² ; Doxorubicin 40 mg/m ² ; Vincristin 2 mg	1 (0,5)	0 (0)
Cyclophosphamide, Adriamycin	0 (0)	1 (0,5)
Cyclophosphamide 600 mg/m ² ; Doxorubicin 50 mg/m ² ; Vincristin 2 mg	0 (0)	1 (0,5)
Cyclophosphamid, Epirubicin, Vincristin	0 (0)	1 (0,5)
Cyclophosphane + Metotrexat	1 (0,5)	0 (0)
Docetaxel + Gemcitabin	1 (0,5)	0 (0)
Doxorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid	1 (0,5)	0 (0)
Epiadriamycin und Lurbinectidin	0 (0)	1 (0,5)
EPICO (Epirubicin, Cyclophosphamid und Vincristin)	1 (0,5)	0 (0)
Epirubicin, Cyclophosphamid und Vincristin	0 (0)	1 (0,5)
Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin	1 (0,5)	0 (0)
Etoposid	1 (0,5)	0 (0)
Gemcitabine und Irinotecan	0 (0)	1 (0,5)
Ifosfamide	0 (0)	1 (0,5)
Lipotecan	0 (0)	1 (0,5)
Lomustin + Endoxan + Etoposid	1 (0,5)	0 (0)
Lurbinectidina	1 (0,5)	0 (0)
Lurbinectidin +Docetaxel	1 (0,5)	0 (0)
nab-Paclitaxel	1 (0,5)	0 (0)
Nimustine, Paclitaxel	1 (0,5)	0 (0)
Nogitecan	0 (0)	1 (0,5)
Paclitaxel + Bevacizumab	0 (0)	1 (0,5)
Paclitaxel 160 mg/m ² und Epirubicin 80 mg/m ² (q21)	0 (0)	1 (0,5)
Paclitaxel und Nimustin	0 (0)	1 (0,5)
Paclitaxel + Nimustin	0 (0)	1 (0,5)
Rova-T (TAHOE Studie)	0 (0)	1 (0,5)
Taxotere	0 (0)	1 (0,5)
Temodar	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 31: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid N = 201	Placebo + Carboplatin + Etoposid N = 202
	Temozolomid	0 (0)
Vincristin + Doxorubicin hcl	1 (0,5)	0 (0)
Vinorelbin Platinium	0 (0)	1 (0,5)
Vinorelbin Platina	0 (0)	1 (0,5)
Zometa	0 (0)	1 (0,5)

a. Bezeichnungen der Therapieregime wurden ohne Korrektur den Studienunterlagen entnommen.
 CCNU: Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Rova-T: Rovalpituzumab-Tesirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Anhang F – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Prof. Dr. Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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