



IQWiG-Berichte – Nr. 894

**Atezolizumab
(kleinzelliges
Lungenkarzinom) –**

Addendum zum Auftrag A19-86

Addendum

Auftrag: A20-18
Version: 1.0
Stand: 13.03.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A19-86

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.02.2020

Interne Auftragsnummer

A20-18

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Cornelia Rüdig
- Katharina Hirsch
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der vorgelegten vergleichenden Informationen zu Folgetherapien	2
2.2 Bewertung der vorgelegten Informationen zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse	4
2.3 Bewertung der vorgelegten Metaanalyse der globalen Kohorte und der Kohorte in China.....	4
2.3.1 Vom pU vorgelegte Daten.....	4
2.3.2 Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Endpunkte.....	6
2.3.3 Verzerrungspotenzial.....	7
2.3.4 Ergebnisse der Metaanalysen	8
2.3.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
2.3.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	11
2.4 Zusammenfassung.....	16
3 Literatur	18
Anhang A – Forest Plots zu den Metaanalysen	19
Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie IMpower133	21
Anhang C – Subgruppenanalysen nach Merkmal Alter für den Endpunkt Gesamtüberleben	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien in den Kohorten – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid.....	2
Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien in den Behandlungsarmen der Kohorten– RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	3
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	7
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid.....	9
Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	12
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Etoposid.....	16
Tabelle 7: Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	17
Tabelle 8: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid	25

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR.....	19
Abbildung 2: Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Alter für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	19
Abbildung 3: Metaanalyse für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4); Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	20
Abbildung 4: Metaanalyse für den Endpunkt SUEs; Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR	20
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Kohorte in China, Datenschnitt 31.07.2019	21
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4); Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Kohorte in China, Datenschnitt 31.07.2019.....	22
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs; Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Kohorte in China, Datenschnitt 31.07.2019	23
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Kohorte in China, Datenschnitt 31.07.2019	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 25.02.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-86 (Atezolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] Ergebnisse der Studie IMpower133 vorgelegt. Neben einer globalen Kohorte gab es in dieser Studie auch eine kleinere, später gestartete Kohorte in China. Beide Kohorten wurden nach demselben Studienprotokoll und statistischen Analyseplan behandelt, die Daten der Kohorte in China wurden jedoch separat ausgewertet. Der pU hat in seinem Dossier die Ergebnisse der Kohorte in China nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, sondern die Ergebnisse ergänzend dargestellt. Abweichend vom pU wurde in der Dossierbewertung A19-86 die Kohorte in China als relevant angesehen und Metaanalysen der beiden Kohorten durchgeführt. Die Ergebnisse der Kohorte in China waren jedoch nicht vollständig. So fehlten beispielsweise Subgruppenanalysen. Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU nun Metaanalysen der beiden Kohorten der Studie IMpower133 inklusive Subgruppenanalysen vorgelegt. Darüber hinaus hat der pU Daten zu Folgetherapien in der Kohorte in China sowie Informationen zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UEs) in der globalen Kohorte vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vom pU in der Stellungnahme vorgelegten Metaanalyse der globalen Kohorte und der Kohorte in China sowie der vorgelegten vergleichenden Informationen zu Folgetherapien in diesen beiden Kohorten und den vorgelegten Informationen zu Therapieabbrüchen aufgrund von UEs beauftragt.

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

2 Bewertung

2.1 Bewertung der vorgelegten vergleichenden Informationen zu Folgetherapien

Der pU führt im Rahmen seiner Argumentation in der Stellungnahme, weswegen die globale und die chinesische Kohorte der Studie IMpower133 nicht zusammen betrachtet werden sollten, auch Unterschiede in der Art der Folgetherapien zwischen den beiden Kohorten an. Er legt dazu jeweils Angaben zu den Folgetherapien zusammenfassend über beide Behandlungsarme vor. Für die globale Kohorte zeigt er die Daten des 1. Datenschnitts vom 24.04.2018. Die Angaben des pU zu den Folgetherapien aus seiner Stellungnahme sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Angaben des pU wurden bei der globalen Kohorte durch Daten des 2. Datenschnitts vom 24.01.2019 ergänzt. In Tabelle 2 sind die Folgetherapien getrennt für die einzelnen Behandlungsarme in den Kohorten dargestellt.

Tabelle 1: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien in den Kohorten – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)		
	IMpower133 – globale Kohorte (Datenschnitt 24.01.2019) N = 403	IMpower133 – globale Kohorte (Datenschnitt 24.04.2018) N = 403	IMpower133 – China (Datenschnitt 29.10.2018) N = 110
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie	235 (56,3)	220 (54,6)	64 (58,2)
Gesamtzahl von Behandlungen / Linien	369	314	105
Therapietyp			
Chemotherapie + Nichtanthrazyklin	185 (45,9)	169 (41,9)	60 (54,5)
Chemotherapie + Anthrazyklin	89 (22,1)	77 (19,1)	0 (0)
Immuntherapie	24 (6,0)	21 (5,2)	1 (0,9)
zielgerichtete Therapie	3 (0,7)	3 (0,7)	11 (10,0)
Biologikum	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)
andere	6 (1,5)	4 (1,0)	3 (2,7)

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien in den Behandlungsarmen der Kohorten– RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)			
	IMpower133 – globale Kohorte (Datenschnitt 24.01.2019)		IMpower133 – China (Datenschnitt 29.10.2018)	
	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid N = 201	Placebo + Carboplatin + Etoposid N = 202	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid N = 57	Placebo + Carboplatin + Etoposid N = 53
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie	110 (54,7)	125 (61,9)	32 (56,1)	32 (60,4)
Therapietyp				
Chemotherapie + Nichtanthrazyklin	86 (42,8)	99 (49,0)	31 (54,4)	29 (54,7)
Chemotherapie + Anthrazyklin	38 (18,9)	51 (25,2)	0 (0)	0 (0)
Immuntherapie	7 (3,5)	17 (8,4)	1 (1,8)	0 (0)
zielgerichtete Therapie	2 (1,0)	1 (0,5)	2 (3,5)	9 (17,0)
Biologikum	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)
andere	3 (1,5)	3 (1,5)	2 (3,5)	1 (1,9)

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der pU führt in seiner Stellungnahme an, dass in der globalen Kohorte etwa 1 Fünftel der Patientinnen und Patienten ein Anthrazyklin bekommen haben, in der Kohorte in China jedoch niemand. Dagegen seien in der Kohorte in China 10 % der Patientinnen und Patienten zielgerichtete Therapien verabreicht worden, in der globalen Kohorte jedoch bei nur 0,7 %. Er führt Letzteres auf das deutlich unterschiedliche genomische Profil des kleinzelligen Lungenkarzinoms der chinesischen Patientinnen und Patienten gegenüber westlichen Patientinnen und Patienten zurück.

Die Argumentation des pU ist nicht ausreichend. So zeigen sich bei den zielgerichteten Therapien ebenso große Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Kohorte in China (siehe Tabelle 2). Die vorgelegten Daten erlauben keine Aussage darüber, ob die Unterschiede in den Folgetherapien auf ein unterschiedliches genomisches Profil zurückzuführen sind. In Betracht kommen gleichermaßen Unterschiede in der Versorgung, die sich auch bei der isolierten Betrachtung eines anderen Landes innerhalb der globalen Kohorte zeigen könnten. Zudem zeigte sich in den vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit keine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung. In keiner der durchgeführten Metaanalysen zur gemeinsamen Betrachtung der globalen Kohorte und derjenigen aus China zeigte sich eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen. Die vom pU vorgelegten Daten ändern daher die Einschätzung in der Dossierbewertung A19-86 nicht.

2.2 Bewertung der vorgelegten Informationen zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse

Der pU legt in seinem Dossier mehrere Operationalisierungen zum Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) vor. Eine vergleichende Analyse mit Effektschätzung liegt jedoch nur für die Operationalisierung Abbruch mindestens 1 Komponente vor. Diese wurde in der Dossierbewertung herangezogen. Mit seiner Stellungnahme legt der pU eine patienten-individuelle Auflistung der UEs, die zum Abbruch geführt haben, vor, unter anderem unter Angabe der Behandlungsphase (Induktions- oder Erhaltungstherapie), einer Einschätzung der Prüfarztes zur Kausalität des UEs zu den einzelnen Komponenten der Behandlung sowie der Angabe, welche Komponenten abgebrochen wurden. Mit diesen Daten argumentiert der pU, dass der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid nicht patientenrelevant sei, weil zumeist nur die zusätzliche Gabe von Atezolizumab bzw. Placebo abgebrochen wurde.

Bei Kombinationsbehandlungen gibt es grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten für die Operationalisierung des Endpunkts Abbruch wegen UEs. Zum einen ist es möglich, den Endpunkt als Abbruch mindestens 1 Komponente der Behandlung zu operationalisieren. Das bedeutet, dass für eine Patientin bzw. für einen Patienten als Ereignis gewertet wird, sobald er oder sie mindestens einen Teil der Kombinationsbehandlung aufgrund eines UEs abbricht. Zum anderen ist die Operationalisierung als Abbruch aller Komponenten denkbar. In diesem Fall würde der Abbruch erst dann als Ereignis gewertet, sobald die letzte Komponente der Behandlung abgebrochen wird.

Für die Nutzenbewertung wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs als Operationalisierung für Patientinnen und Patienten bedeutsame UEs angesehen, die zur Folge haben, dass sie die derzeitige Behandlung nicht mehr tolerieren. Der Abbruch der Behandlung oder eines Teils der Behandlung ist somit der Indikator für diese bedeutsamen UEs. Vor diesem Hintergrund ist es weniger relevant, welche oder wie viele der Komponenten der Behandlung die Patientinnen und Patienten abbrechen, zumal dies stets mit einer nicht überprüfaren Kausalbetrachtung der UEs zu den einzelnen Komponenten einhergeht. Primär relevant ist somit die Tatsache, dass sie eine Behandlung abbrechen. Dies wird durch die Operationalisierung als Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente am besten abgebildet.

Die vom pU vorgelegten Daten stellen diese Herangehensweise nicht infrage.

2.3 Bewertung der vorgelegten Metaanalyse der globalen Kohorte und der Kohorte in China

2.3.1 Vom pU vorgelegte Daten

Der pU zieht in seinem Dossier die Ergebnisse der Kohorte in China nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, sondern stellt sie ergänzend dar. Er begründet dies im Dossier und in seiner Stellungnahme zum einen mit regulatorischen Gründen und unterschiedlichen Fragestellungen der beiden Kohorten (Wirksamkeit und Sicherheit in einer weltweiten

Population bzw. in einer Population in China und Taiwan). Eine Metaanalyse sei aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen der Kohorten nicht sinnvoll. Zum anderen führt der pU Unterschiede der Baselinecharakteristika wie der ethnischen Zugehörigkeit, Altersgruppenverteilung, Geschlechterverteilung, dem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) und dem Raucherstatus an. Auch bei den Folgetherapien gäbe es Unterschiede zwischen den Kohorten, die durch das unterschiedliche genomische Profil des kleinzelligen Lungenkarzinoms bei chinesischen Patientinnen und Patienten im Vergleich zu westlichen Patientinnen und Patienten zu erklären seien (siehe oben). Mit seiner Stellungnahme hat der pU dennoch Metaanalysen der beiden Kohorten der Studie IMpower133 inklusive Subgruppenanalysen vorgelegt.

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 maßgeblichen Effektmodifikation führt.

Grundsätzlich wäre es sachgerechter, die Daten der beiden Kohorten auf Basis der individuellen Patientendaten (IPD) gemeinsam auszuwerten. Solche Auswertungen legt der pU jedoch nicht vor.

Datenschnitte und Endpunkte

Für die mit der Stellungnahme vorgelegte Metaanalyse der beiden Kohorten der Studie IMpower133 (global und China) zieht der pU für die Kohorte in China den letzten Datenschnitt vom 31.07.2019 heran. Dieser Datenschnitt stellt nach Angaben des pU die Grundlage für die Zulassung in China dar. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Für die globale Kohorte zieht der pU den Datenschnitt vom 24.04.2018 heran. Für das Gesamtüberleben stellt dieser aus Sicht des pU die Grundlage für die finale Analyse und damit den relevanten Datenschnitt dar. Der spätere Datenschnitt vom 24.01.2019 sei explorativ. Abweichend vom pU wird für die Nutzenbewertung der Datenschnitt vom 24.01.2019 herangezogen, da dieser Datenschnitt von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen der Zulassung angefordert wurde und es keine Hinweise darauf gibt, dass er ergebnisgesteuert durchgeführt wurde. Zudem liefert er als spätere Analyse mehr Informationen.

Zu Endpunkten zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU keine neuen Auswertungen mit seiner Stellungnahme vor.

Analysen zu Subgruppenmerkmalen

In seinem Dossier hatte der pU lediglich für die globale Kohorte Subgruppenanalysen vorgelegt. Dabei lagen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen von den relevanten Subgruppenmerkmalen (Alter, Geschlecht, Abstammung, Raucherstatus, Hirnmetastasen) nur Auswertungen für die Merkmale Alter und Geschlecht vor. Mit seiner Stellungnahme hat der pU auch für die Kohorte in China Subgruppenanalysen vorgelegt, jedoch für die Endpunkte zu Nebenwirkungen wiederum von den relevanten Merkmalen nur für die Merkmale Alter und Geschlecht.

2.3.2 Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Endpunkte

Tabelle 3 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte für den vom pU nachgelieferten Datenschnitt vom 31.07.2019 der Kohorte in China sowie für die Datenschnitte vom 24.04.2018 und 24.01.2019 aus dem Dossier des pU für die globale Kohorte.

Tabelle 3: 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] ^d	3,7 [0,0; 23,0]	3,7 [1,0; 12,0]
Mittelwert (SD) ^d	5,5 (4,9)	4,2 (2,1)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max] ^d	21,9 [0,0; 24,5]	20,5 [0,9; 26,5]
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 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Population).		
b. Datenschnitt: 24.04.2018		
c. Datenschnitt: 24.01.2019		
d. Datenschnitt: 31.07.2019		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Es zeigen sich weder relevante Unterschiede in der Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen, noch relevante Unterschiede in der Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer zwischen den beiden Kohorten der Studie IMpower133.

2.3.3 Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende und endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie IMpower133 bleibt durch die nachgereichten Daten unverändert. Wie in der

Dossierbewertung A19-86 beschrieben, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils 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 (siehe Dossierbewertung A19-86).

2.3.4 Ergebnisse der Metaanalysen

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse der Metaanalysen zu Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich mit Carboplatin und Etoposid bei Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenem Stadium zusammen. Die Daten aus dem Dossier und der Stellungnahme 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 zur Kohorte in China (Datenschnitt 31.07.2019) befinden sich in Anhang B.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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]; p-Wert ^a
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 (31.07.2019)	57	11,4 [8,8; 15,4] 41 (71,9)	53	11,9 [10,0; 14,7] 41 (77,4)	0,93 [0,60; 1,43]; 0,734
Gesamt ^b					0,79 [0,65; 0,97]; 0,026
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
IMpower133 (24.04.2018)	198	k. A. 198 (100)	196	k. A. 189 (96,4)	–
IMpower133 – China (31.07.2019)	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 (31.07.2019)	57	k. A. 21 (36,8)	52	k. A. 14 (26,9)	1,36 [0,69; 2,69]; 0,370
Gesamt ^c					1,16 [0,86; 1,56] k. A.
schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
IMpower133 (24.04.2018)	198	k. A. 136 (68,7) ^d	196	k. A. 136 (69,4) ^d	1,07 [0,84; 1,37]; 0,570
IMpower133 – China (31.07.2019)	57	k. A. 46 (80,7)	52	k. A. 43 (82,7)	1,06 [0,69; 1,62]; 0,784
Gesamt ^c					1,07 [0,86; 1,32] k. A.
Abbruch wegen UEs ^e					
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 (31.07.2019)	57	k. A. 7 (12,3)	52	k. A. 0 (0)	n. b. ^f ; 0,010
Gesamt					n. b.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid (mehrseitige Tabelle)

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 (%)	
<p>a. Für Gesamtüberleben: Effekt und KI: Cox-Modell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn (Hauptpopulation) bzw. nach Geschlecht (China-Kohorte); p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test. Für Endpunkte zu Nebenwirkungen: Effekt und KI: Cox-Modell, unstratifiziert; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test.</p> <p>b. Metaanalyse mit festem Effekt; eigene Berechnung</p> <p>c. Metaanalyse des pU mit festem Effekt</p> <p>d. 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>e. Abbruch mindestens 1 Behandlungskomponente</p> <p>f. Da im Placeboarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene können für die Endpunkte zu Nebenwirkungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben kann ein Hinweis ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

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. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid.

In der globalen Kohorte zeigt sich zwar eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Durch die Hinzunahme der Kohorte in China, für die der pU Subgruppenanalysen nachgeliefert hat, ist in der Gesamtschau keine Effektmodifikation mehr sichtbar (siehe Tabelle 8 in Anhang C).

Nebenwirkungen

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

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[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.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

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 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

In den vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Subgruppenanalysen gab es keine Effektmodifikationen mit einer statistisch signifikanten Interaktion.

2.3.5 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 [4].

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.

2.3.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den im vorliegenden Addendum und in der Dossierbewertung A19-86 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe nachfolgende Tabelle 5).

Tabelle 5: 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	Median: 12,3 und 11,4 vs. 10,3 und 11,9 HR: 0,79 [0,65; 0,97] p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität $0,95 \leq KI_0 < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß gering
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
Diarrhö	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

Tabelle 5: 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
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
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

Tabelle 5: 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
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
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 [0,86; 1,56] p = k. A.	Höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	Median: k. A. vs. k. A. HR: 1,07 [0,86; 1,32] p = k. A.	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 ₀ < 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 ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 5: 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
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
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. Aufgrund der Nähe des p-Wertes zur Signifikanzgrenze von 0,05 wird das Ausmaß als gering eingeschätzt.</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>		

Tabelle 6 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid im Vergleich zu Placebo + Carboplatin + Etoposid

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtüberleben; Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß gering	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs; Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ immunvermittelte UEs; Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4); Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ immunvermittelte SUEs; Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten ein positiver Effekt und mehrere negative Effekte. Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben. Diesem stehen negative Effekte bei Endpunkten zu nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen sowie schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen gegenüber, jeweils mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt und einem Ausmaß von gering bis beträchtlich. Die negativen Effekte stellen den positiven Effekt beim Gesamtüberleben aber nicht gänzlich infrage, sodass sich zusammenfassend für erwachsene Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium ein Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zu Carboplatin und Etoposid ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid aus der Dossierbewertung A19-86.

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-86 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 7: 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	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A19-86 [online]. 13.01.2020 [Zugriff: 15.01.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 686). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-86_Atezolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 02.10.2019 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/>.
3. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 868: Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom); Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-86. 2020: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. 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.

Anhang A – Forest Plots zu den Metaanalysen

Atezolizumab vs. Placebo

Gesamtüberleben

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

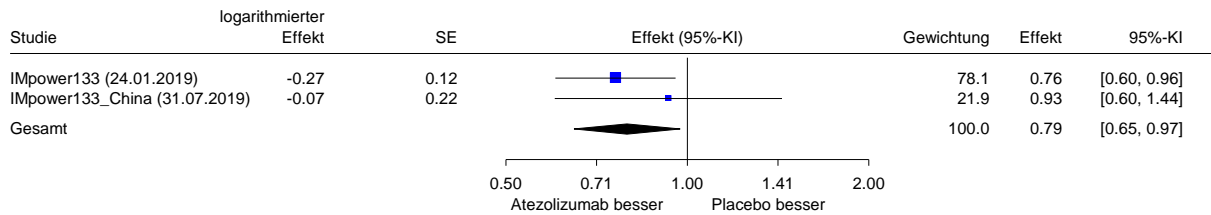


Abbildung 1: Metaanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

Atezolizumab vs. Placebo

Gesamtüberleben

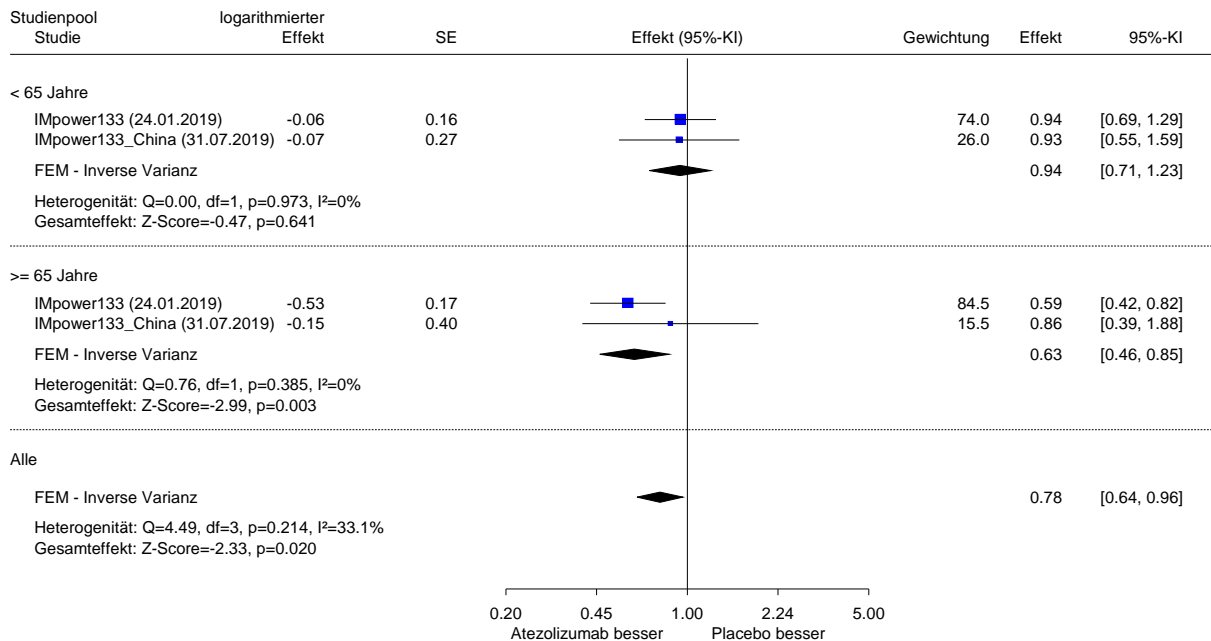


Abbildung 2: Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Alter für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

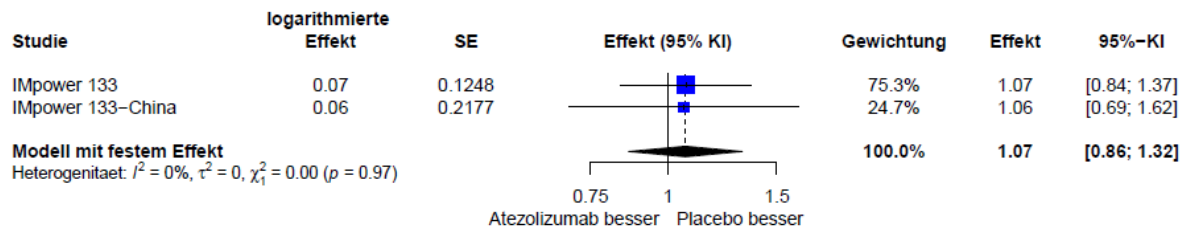


Abbildung 3: Metaanalyse für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4); Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

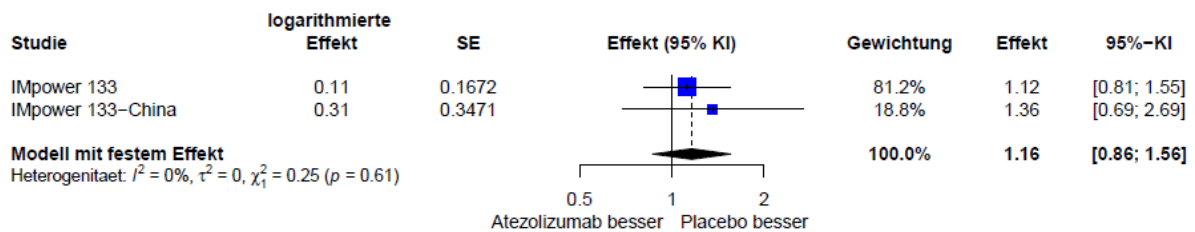
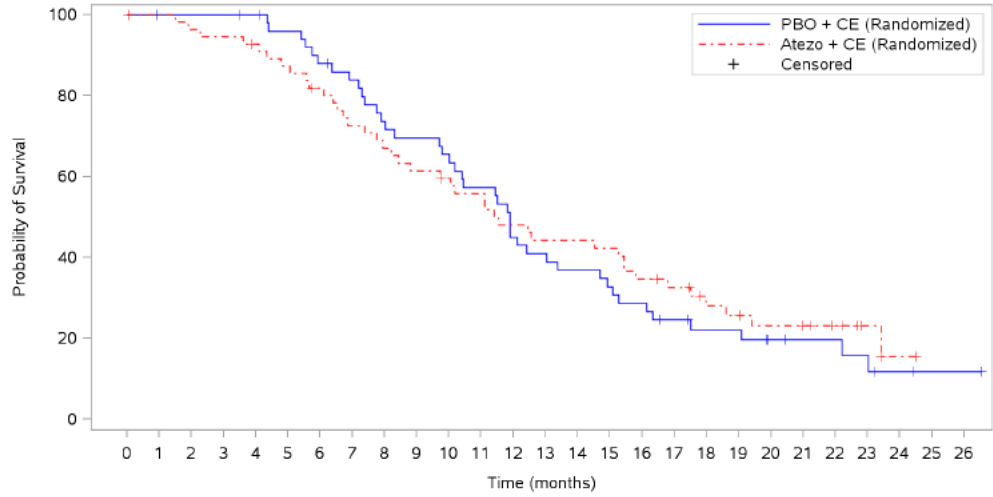


Abbildung 4: Metaanalyse für den Endpunkt SUEs; Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Effektmaß: HR

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

**POPULATION: China cohort, Intent-to-Treat Patients
 ENDPOINT: Overall Survival
 STUDY: GO30081**



Patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
PBO + CE (Randomized)	53	52	52	52	51	48	44	41	36	34	32	28	22	20	18	16	14	11	9	9	6	5	5	4	2	1	1	
Atezo + CE (Randomized)	57	56	54	53	51	48	44	39	36	33	31	29	25	23	23	22	18	16	12	11	9	8	6	3	1			
Patients censored																												
PBO + CE (Randomized)	0	1	1	1	2	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	5	6	6	8	9	9	9	9	10	11	11	
Atezo + CE (Randomized)	0	1	1	1	2	2	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	5	7	7	8	9	9	11	14	15			

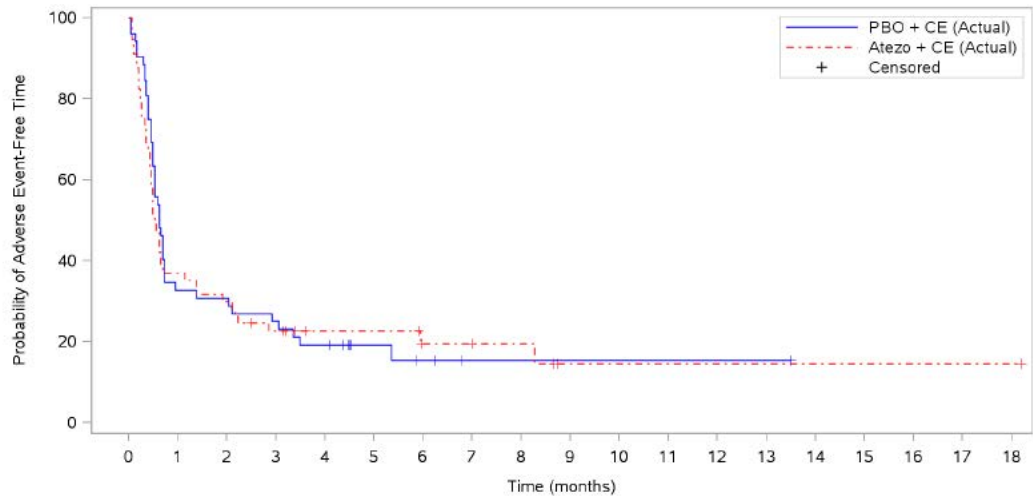
Clinical cut-off: 31.JUL.2019

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Kohorte in China, Datenschnitt 31.07.2019

POPULATION: China cohort, Safety-Evaluable Patients

ENDPOINT: Time to first grade 3/4 adverse event, Complete Study Duration

STUDY: GO30081

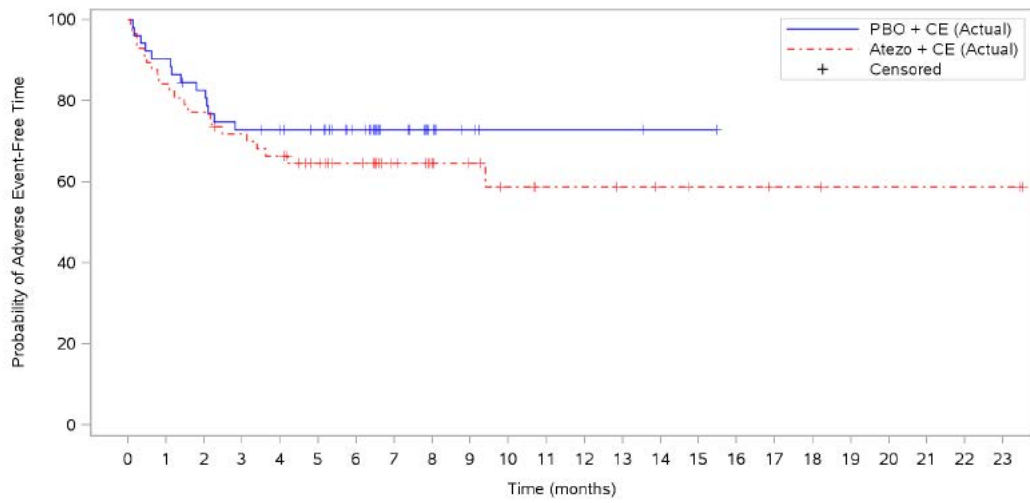


Patients at risk																			
PBO + CE (Actual)	52	17	16	13	10	5	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Atezo + CE (Actual)	57	21	17	12	8	8	5	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Patients censored																			
PBO + CE (Actual)	0	0	0	0	0	5	6	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Atezo + CE (Actual)	0	0	0	1	5	5	7	8	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Clinical cut-off: 31.JUL.2019

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4); Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Kohorte in China, Datenschnitt 31.07.2019

POPULATION: China cohort, Safety-Evaluable Patients
ENDPOINT: Time to first serious adverse event, Complete Study Duration
STUDY: GO30081



Patients at risk																								
PBO + CE (Actual)	52	47	42	37	35	33	26	16	9	4	2	2	2	2	1	1								
Atezo + CE (Actual)	57	48	44	40	37	31	27	19	14	12	9	7	7	6	5	4	4	3	3	2	2	2	2	2
Patients censored																								
PBO + CE (Actual)	0	0	1	1	3	5	12	22	29	34	36	36	36	36	37	37								
Atezo + CE (Actual)	0	0	0	1	1	6	10	18	23	25	27	29	29	30	31	32	32	33	33	34	34	34	34	34

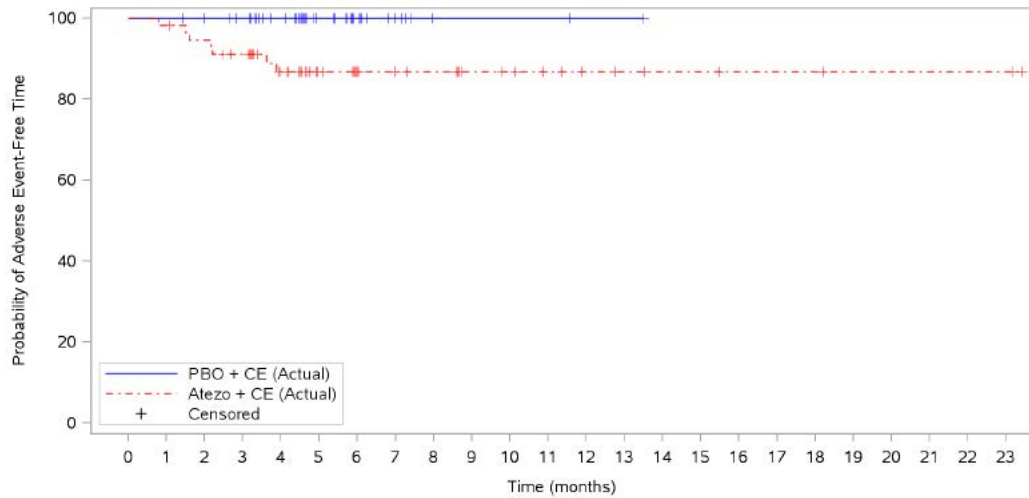
Clinical cut-off: 31JUL2019

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs; Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Kohorte in China, Datenschnitt 31.07.2019

POPULATION: China cohort, Safety-Evaluable Patients

ENDPOINT: Time to first adverse event leading to treatment discontinuation, Complete Study Duration

STUDY: GO30081



Patients at risk																							
PBO + CE (Actual)	52	52	51	48	41	23	14	6	2	2	2	2	1	1									
Atezo + CE (Actual)	57	56	53	48	38	25	20	16	15	11	10	8	6	5	4	4	3	3	3	2	2	2	2
Patients censored																							
PBO + CE (Actual)	0	0	1	4	11	29	38	46	50	50	50	50	51	51									
Atezo + CE (Actual)	0	0	1	4	12	25	30	34	35	39	40	42	44	45	46	46	47	47	47	48	48	48	48

Clinical cut-off: 31.JUL.2019

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie IMpower133: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid; Kohorte in China, Datenschnitt 31.07.2019

Anhang C – Subgruppenanalysen nach Merkmal Alter für den Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 8: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid

Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Studie 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
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Alter						
IMpower133 (24.01.2019)						
< 65 Jahre	111	12,1 [9,7; 15,4] 78 (70,3)	106	11,5 [9,5; 13,5] 79 (74,5)	0,94 [0,68; 1,28]	0,678
≥ 65 Jahre	90	14,4 [10,6; 17,8] 64 (71,1)	96	9,6 [8,4; 10,7] 81 (84,4)	0,59 [0,42; 0,82]	0,002
IMpower133 – China (31.07.2019)						
< 65 Jahre	41	11,4 [8,4; 15,4] 29 (70,7)	35	11,5 [8,3; 14,9] 26 (74,3)	0,93 [0,54; 1,57]	0,775
≥ 65 Jahre	16	15,4 [7,4; 18,0] 12 (75,0)	18	12,4 [9,7; 15,3] 15 (83,3)	0,86 [0,39; 1,86]	0,696
Gesamt					Interaktion ^c :	0,053
< 65 Jahre ^d					0,94 [0,71; 1,23]	0,641
≥ 65 Jahre ^d					0,63 [0,46; 0,85]	0,003
a. unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell						
b. p-Wert für die Effektschätzung aus Log-Rank-Test						
c. eigene Berechnungen: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität						
d. eigene Berechnungen: Metaanalyse mit festem Effekt						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						