

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lurbinectedin (Zepzelca®)

Pharma Mar S.A.

Modul 4A

Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	20
4.2.1 Fragestellung	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
4.2.3 Informationsbeschaffung	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	25
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.3 Metaanalysen	41
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	44
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	50
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	52
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	53
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	55
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	60
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	61
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	62

4.3.1.3.1.1	Mortalität: Gesamtüberleben – RCT	66
4.3.1.3.1.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT	68
4.3.1.3.1.3	Morbidität: Tumoransprechen (ORR, DOR) – RCT	71
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30.....	73
4.3.1.3.1.5	Morbidität: Symptomatik anhand EORTC QLQ-LC13	76
4.3.1.3.1.6	Morbidität: Symptomatik anhand EQ-5D-VAS – RCT	78
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.....	80
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST).....	82
4.3.1.3.1.9	Sicherheit: EORTC IL46 – RCT	89
4.3.1.3.1.10	Sicherheit: NCI PRO-CTCAE - RCT.....	96
4.3.1.3.1.11	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse - RCT	99
4.3.1.3.1.12	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	101
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	121
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	127
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	127
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	127
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	128
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	128
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	128
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	131
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	131
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	131
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	132
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	133
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	133
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	135
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	135
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	135
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	136
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	137
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	137
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	138
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	138
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	138
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	139
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	151
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	152
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	152
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	152

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	152
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	153
4.6 Referenzliste.....	154
Anhang 4-A Suchstrategien – bibliografische Recherche	160
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in	
Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	162
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	
mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....	165
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	
Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	167
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	170
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	173
Anhang 4-G : Unerwünschte Ereignisse	195

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab	14
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab.	23
Tabelle 4-3: Liste der Endpunkte in der RCT IMforte.....	34
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Gesamtüberlebens.....	66
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Progressionsfreien Überlebens	68
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreie Überleben mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Tumoransprechens (ORR, DOR).....	71
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen (ORR, DOR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	71
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30	73
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	74
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Symptomatik anhand EORTC QLQ-LC13.....	76

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-24: Operationalisierung von EQ-5D-VAS.....	78
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	79
Tabelle 4-26: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30	80
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST).....	82
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität (Q-TWiST) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-30: EQ-5D-5L-basierte Utility Weight für die Q-TWiST-Gesundheitszustände nach Behandlungsarm	85
Tabelle 4-31: Mittlere Dauer von PFS, OS und Q-TWiST.....	86
Tabelle 4-32: Operationalisierung von EORTC IL46.....	89
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC IL46 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-34: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC IL46 aus RCT IMforte mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-35: Ergebnisse für EORTC IL46 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, primärer und explorativer Datenschnitt.	93
Tabelle 4-36: Operationalisierung von NCI PRO-CTCAE.....	96
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NCI PRO-CTCAE in RCT mit dem Ozu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....	99
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	100
Tabelle 4-40: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT.....	102
Tabelle 4-41 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	123
Tabelle 4-42: Interaktionstests für EORTC IL46 und SOC- und PT-Kategorien oberhalb des AMNOG-Schwellenwerts nach Patientensubgruppen.....	124
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	128
Tabelle 4-44: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	129
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	129
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	130

Tabelle 4-47: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	130
Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	133
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	133
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	134
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	134
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	137
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	137
Tabelle 4-54: Lurbinectedin + Atezolizumab versus Atezolizumab: Zusammenfassung der Ergebnisse basierend auf der Studie IMforte, primärer und explorativer Datenschnitt.....	141
Tabelle 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	152
Tabelle 4-56: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Lurbinectedin-Atezolizumab Kombinationstherapie in MEDLINE.....	161
Tabelle 4-57: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Lurbinectedin-Atezolizumab Kombinationstherapie in Cochrane	162
Tabelle 4-58: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Lurbinectedin-Atezolizumab Kombinationstherapie auf clinicalTrials.gov.....	164
Tabelle 4-59: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Lurbinectedin-Atezolizumab Kombinationstherapie auf EU Clinical trials Register (EU-CTR)	164
Tabelle 4-60: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Lurbinectedin-Atezolizumab Kombinationstherapie auf der EMA Clinical Data Plattform	164
Tabelle 4-61: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Lurbinectedin-Atezolizumab Kombinationstherapie auf Clinical Trials Information System (CTIS).....	165
Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMforte.....	171
Tabelle 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMforte	174

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	51
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für TOX, TWiST und REL in beiden Behandlungsarmen. IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024.....	87
Abbildung 4-3: Entwicklung der Q-TWiST-Differenz und des relativen Zugewinns über die Nachbeobachtungszeit seit Randomisierung. IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024.....	88
Abbildung 4-4: Schwellenwertanalyse der Utility Weights für TOX und REL. IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024.....	88
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Dyspepsie, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024.....	110
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Periphere Schwellung, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024.....	111
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Thrombophlebitis, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024.....	111
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Neutropenie, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024.....	112
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Thrombozytopenie, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024.....	112
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Leukopenie, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025.....	113
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für UE – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025.....	113
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Dyspepsie, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025.....	114
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Periphere Schwellung, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025.....	114
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Nasopharyngitis, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025.....	115
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025.....	115
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Lymphozytenzahl erniedrigt, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025.....	116
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Hypokalzämie, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025.....	116
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Hypokaliämie, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025.....	117

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Schmerz in einer Extremität, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025	117
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Schlaflosigkeit, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025.....	118
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Pneumonitis, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025.....	118
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Husten mit Auswurf, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025	119
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Ausschlag, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025.....	119
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Thrombophlebitis, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025	120

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Duration of Response (Ansprechdauer)
eCRF	Electronic Case Report Form (Elektronischer Prüfbogen)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13
ES-SCLC	Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EU-CTR	European Union Clinical Trial Regulation

FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IL46	Item List 46
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Unabhängiges Bewertungskomitee
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
IxRS	Interactive Web Response System
JCA	Joint Clinical Assessment
KI	Konfidenz-Intervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCI	Prophylactic Cranial Irradiation (Prophylaktische Schädelbestrahlung)
PFS	Progressionsfreies Überleben

PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcome (Patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q-TWiST	Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Gegenstand des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab als Erhaltungstherapie im Rahmen der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium (Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC).

Lurbinectedin wurde am 26.02.2019 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen (EU/3/19/2143) [1]. Die Europäische Kommission erteilte am 29.05.2026 eine für die gesamte Europäische Union gültige Zulassung (EPAR) [2]. Da es sich bei Lurbinectedin um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Dementsprechend müssen keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V vorgelegt werden. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird für die Bewertung von Lurbinectedin somit nicht benannt. Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass parallel ein EU-HTA-Verfahren (Joint Clinical Assessment, JCA; Verfahrensnummer JCA-MP-2024-16) durchgeführt wurde. Das JCA-Dossier wurde am 16.12.2025 eingereicht [3]. Sofern für einzelne Inhalte oder Abschnitte des vorliegenden Nutzendossiers entsprechende Angaben im JCA-Dossier verfügbar sind, wird im Folgenden explizit darauf hingewiesen.

Datenquellen

Zur Identifikation relevanter Studien von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab im Anwendungsgebiet wurde eine umfassende systematische Literaturrecherche (SLR) in Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Hierbei wurde die pivotale Zulassungsstudie IMforte identifiziert, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zu Atezolizumab bei erwachsenen Patienten mit ES-SCLC in der

Erhaltungstherapie nach Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid untersucht wird.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die herangezogenen Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab zur Behandlung ES-SCLC in der Erhaltungstherapie der Erstlinie sind in Tabelle 4-1 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab

	Nr.	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1/A1	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist.	Patientenpopulation nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt).
Intervention	E2/A2	Erhaltungstherapie mit Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab gemäß Fachinformation	Intervention nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)
Vergleichstherapie	E3/A3	Keine Einschränkung	Vergleichstherapie wurde nicht definiert, da Lurbinectedin gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist.
Endpunkte	E4/A4	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (E4 nicht erfüllt).
Studientyp	E5/A5	RCT	Es handelt sich nicht um eine RCT (E5 nicht erfüllt).
Publikationstyp	E6/A6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch (E6 nicht erfüllt).

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und Synthese von Ergebnissen

Bei der Studie IMforte handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie [4], die damit der Evidenzstufe 1b entspricht. Die Randomisierung erfolgte über ein Interactive Voice/Web Response System (IxRS-System), wodurch eine adäquate

Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine verdeckte Zuteilung gewährleistet waren. Obwohl die Studie offen durchgeführt wurde, wurden die randomisierten Behandlungszuweisungen nicht an Sponsor-Mitarbeitende weitergegeben. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

Die Studie liefert Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie Sicherheit. Die Operationalisierungen der Endpunkte sind als valide einzustufen. Es fanden sich keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder andere potenzielle Verzerrungsfaktoren. Damit ist auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig einzuschätzen.

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab basiert auf den patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Die abschließende Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4 erfolgte unter Berücksichtigung der Validität der erhobenen Endpunkte, der hohen Studienqualität sowie der Evidenzstufe 1b der zugrunde gelegten Studie IMforte.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ableitung des Zusatznutzens von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab für die Erhaltungstherapie erwachsener Patienten mit ES-SCLC basiert auf den Ergebnissen der randomisierten Phase-III-Studie IMforte, in der die Kombination direkt gegenüber der Atezolizumab untersucht wurde [4].

Die Studie liefert Ergebnisse für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit. Es liegen Auswertungen zu zwei Datenschnitten vor. Die primäre Analyse basiert auf dem Datenschnitt vom 29. Juli 2024 und stellt die für die Nutzenbewertung maßgebliche Analyse dar. Die primären Endpunkte der Studie waren das durch ein IRF bewertete PFS sowie das OS in der FAS-Population. Die primäre Analyse des PFS erfolgte zeitgleich mit der geplanten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt vom 29. Juli 2024 und war entsprechend prä-spezifiziert sowie adäquat für multiples Testen kontrolliert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der statistische Schwellenwert für das Gesamtüberleben bereits in der Interimsanalyse zum Datenschnitt vom 29. Juli 2024 erreicht wurde. Nachfolgende Analysen OS sind daher als explorativ zu betrachten; eine formale Hypothesentestung erfolgte für diese Analysen nicht mehr. Der statistisch signifikante Überlebensvorteil in der Interimsanalyse wurde dabei unabhängig von der verwendeten Alpha-Spending-Methode erreicht. Die Ergebnisse überschritten sowohl die im Studienprotokoll verwendete Hwang-Shih-DeCani-Grenze als auch die ursprünglich vorgesehene O'Brien-Fleming-Grenze, sodass die Schlussfolgerung eines statistisch signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben unverändert geblieben wäre.

Zusätzlich liegt eine explorative Analyse auf Basis eines späteren Datenschnitts vom 12. Februar 2025 vor, die ergänzende Informationen zum weiteren Studienverlauf liefert. Mit Ausnahme der OS-Analyse wurden die Auswertungen zu diesem Datenschnitt post hoc durchgeführt und dienen daher vorrangig der unterstützenden Einordnung der Ergebnisse der primären Analyse. Die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts sind insgesamt konsistent mit den

primären Analysen, ersetzen diese jedoch aufgrund methodischer Limitationen und fehlender adjustierter Teststrategie nicht als maßgebliche Grundlage für die Nutzenbewertung. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts befanden sich aufgrund von Krankheitsprogression und Studienabbrüchen nur noch vergleichsweise wenige Patienten in der Studie: 79 Patienten (32,6 %) im Kombinationsarm und 68 Patienten (28,2 %) im Atezolizumab-Arm. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist die Aussagekraft dieser explorativen Analysen entsprechend eingeschränkt. Darüber hinaus kann der beobachtete Behandlungseffekt im OS im späteren Studienverlauf durch den zunehmenden Einsatz nachfolgender systemischer Therapien sowie die geringe Anzahl verbleibender Patienten unter Risiko beeinflusst sein.

Die Integrität und Verlässlichkeit der Studiendaten wurden zudem im Rahmen einer routinemäßigen Good Clinical Practice (GCP)-Inspektion während des EMA-Zulassungsverfahrens überprüft. Dabei ergaben sich keine Hinweise, die die Validität der erhobenen Daten oder die Durchführung der Studie infrage stellen würden.

Eine methodische Stärke der IMforte-Studie liegt im Studiendesign der Erhaltungstherapie. Die Randomisierung erfolgte erst nach Abschluss der standardisierten Induktionstherapie und ermöglichte dadurch eine gezielte Bewertung des Beitrags von Lurbinectedin in der Erhaltungstherapie unabhängig von den Effekten der vorausgehenden Induktionsbehandlung. Im Gegensatz zu früheren Zulassungsstudien im ES-SCLC, in denen Induktions- und Erhaltungseffekte nicht getrennt beurteilt werden konnten, erlaubt IMforte somit eine isolierte Bewertung des Behandlungseffekts in der Erhaltungssituation. Darüber hinaus wurde mit Atezolizumab ein aktiver Kontrollarm entsprechend dem etablierten Therapiestandard gewählt, wodurch die Ergebnisse unmittelbar für die klinische Versorgungspraxis relevant sind.

Für eine detaillierte Darstellung der Studienergebnisse sowie der zugrunde liegenden Analysen wird auf Kapitel 5 des JCA-Dossiers (primäre Analyse) und Appendix C (explorative Analyse) verwiesen [3].

Mortalität – Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (OS) zeigt in der Studie IMforte einen klaren Vorteil zugunsten der Kombination Lurbinectedin + Atezolizumab. In der primären Analyse wurden im Interventionsarm weniger Todesfälle verzeichnet (46,7 %) als im Atezolizumab-Arm (56,4 %). Das stratifizierte Hazard Ratio (HR) von 0,73 (95%-KI: 0,57–0,95; $p = 0,0174$) belegt eine statistisch signifikante Verlängerung des Überlebens unter Lurbinectedin + Atezolizumab. Unter der Kombinationstherapie verlängerte sich das mediane Gesamtüberleben um 2,59 Monate, von 10,65 Monaten im Kontrollarm auf 13,24 Monate.

Damit zeigt die Kombinationstherapie einen relevanten Überlebensvorteil, der sich in dieser schwer zu behandelnden Population als klinisch bedeutsam einordnen lässt. Insgesamt kann für den Endpunkt OS ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Für das progressionsfreie Überleben (PFS) zeigt die Kombination Lurbinectedin + Atezolizumab einen deutlichen Vorteil gegenüber Atezolizumab allein. Zum Zeitpunkt des

primären Datenschnitts hatten 71,9 % der Patienten im Kombinationsarm eine Progression oder waren verstorben, verglichen mit 83,8 % im Kontrollarm. Das Risiko für Progression oder Tod war unter der Kombinationstherapie um 46 % reduziert (HR = 0,54; 95-%-KI: 0,43–0,67; $p < 0,0001$). Das mediane PFS war unter Lurbinectedin + Atezolizumab mit 5,36 Monaten mehr als doppelt so hoch wie unter Atezolizumab allein (2,14 Monate). Die Kombinationstherapie zeigt daher eine deutliche und statistisch signifikante Verzögerung der Krankheitsprogression. Insgesamt kann daher für PFS ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Morbidität – Objektive Ansprechrates

Die Analyse der objektiven Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) basiert auf einer kleinen, nicht randomisierten Teilpopulation von Patienten mit messbarer Erkrankung zu Beginn der Erhaltungstherapie. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Analyse Patienten umfasst, die nach Induktionstherapie mindestens eine stabile Erkrankung oder ein Ansprechen (PR/CR) aufwiesen. Zudem war das Vorliegen einer messbaren Erkrankung kein Einschlusskriterium für die Randomisierung in die Erhaltungstherapie, sodass 126 von 483 Patienten (26 %) zum Zeitpunkt der Randomisierung gemäß IRF keine messbare Erkrankung aufwiesen.

Für die ORR die die Kombination Lurbinectedin + Atezolizumab einen Vorteil gegenüber Atezolizumab allein. Zu Baseline lag die durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRF) gemäß RECIST v1.1 bestätigte ORR bei 19,4 % im Kombinationsarm gegenüber 10,4 % im Kontrollarm. Patienten unter Lurbinectedin + Atezolizumab wiesen eine signifikant höhere ORR auf als Patienten unter Atezolizumab allein (RR = 1,83; 95-%-KI: 1,09–3,07; $p = 0,0198$). Auch in der durch die Prüfarzte gemäß RECIST v1.1 bewerteten Analyse zeigte sich eine höhere ORR im Kombinationsarm (17,1 %) im Vergleich zum Kontrollarm (13,2 %). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (RR = 1,26; 95-%-KI: 0,79–1,99; $p = 0,3318$). Insgesamt lässt sich daher für ORR **kein Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität – Dauer des Ansprechens

Die Analyse der Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) basiert auf einer kleinen, nicht randomisierten Teilpopulation von Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline, die ein bestätigtes objektives Ansprechen erreichten.

In der IRF-gemäß RECIST v1.1 bewerteten Analyse war die mediane DOR im Kombinationsarm länger als im Kontrollarm (9,00 Monate vs. 5,62 Monate). In der durch die Prüfarzte gemäß RECIST v1.1 bewerteten Analyse zeigte sich hingegen eine kürzere mediane DOR im Kombinationsarm im Vergleich zum Kontrollarm (5,75 Monate vs. 11,93 Monate).

Angesichts der widersprüchlichen Ergebnisse zwischen der von der IRF und der vom Prüfarzt bewerteten DOR und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass diese Ergebnisse aus einer kleinen, nicht randomisierten Population von Patienten stammen, ist die Interpretation dieses Endpunkts eingeschränkt. Insgesamt lässt sich aus diesen Gründen **kein Zusatznutzen** für DOR ableiten, da die vorliegenden Ergebnisse keine belastbare Interpretation erlauben.

Morbidität – Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30

Die patientenberichtete Symptomatik wurde anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die kontinuierlichen Analysen bis zum definierten Analysezeitpunkt Zyklus 6 Tag 1 zeigten in beiden Behandlungsarmen nur geringe Veränderungen gegenüber Baseline. Die beobachteten Veränderungen waren insgesamt klein und zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar; statistisch signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet.

In den Time-To-Event-Analysen zur bestätigten Verschlechterung einzelner Symptome ergab sich lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied bei dem Symptom Übelkeit und Erbrechen, das unter Lurbinectedin + Atezolizumab häufiger auftrat.

Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, darunter frühe und unausgeglichene Zensierung in den Time-To-Event-Analysen, fehlende Daten in späteren Visiten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt ergibt sich aus den Analysen der EORTC QLQ-C30-Symptomskalen kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Lurbinectedin + Atezolizumab und Atezolizumab allein [5].

Insgesamt lässt sich aufgrund der methodischen Limitationen sowie geringen, statistisch nicht belastbaren Effekte **kein Zusatznutzen** für diesen patientenberichteten Endpunkt ableiten.

Morbidität – Symptomatik anhand EORTC QLQ-LC13

Die patientenberichtete Symptomatik wurde zudem anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 erhoben. In den kontinuierlichen Analysen bis zum Analysezeitpunkt Zyklus 6 Tag 1 zeigten sich über alle Symptomskalen hinweg keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Interpretation der Ergebnisse ist, analog zu den Analysen des EORTC QLQ-C30, durch methodische Limitationen eingeschränkt, darunter frühe und unausgeglichene Zensierung, fehlende Daten in späteren Visiten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt zeigten die Analysen der EORTC QLQ-LC13-Symptomskalen keine konsistenten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und folglich lässt sich für diesen Endpunkt **kein Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität – EQ-5D-5L Visuelle Analogskala

Patientenberichtete Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden unter anderem anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L (EQ-5D-VAS) erhoben. Bis zum gewählten Analysezeitpunkt Zyklus 6 Tag 1 zeigten sich in beiden Behandlungsarmen nur geringe Veränderungen des EQ-5D-VAS gegenüber Baseline, die deutlich unterhalb der definierten minimal klinisch relevanten Differenz (MID) lagen und somit nicht als klinisch bedeutsam zu bewerten sind. Auch in den Time-to-Event-Analysen zur Verschlechterung des EQ-5D-VAS zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug in beiden Armen etwa 6,2 Monate. Insgesamt ergaben sich somit keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands, gemessen anhand des EQ-5D-VAS. Insgesamt zeigen die Analysen unter

Berücksichtigung methodischer Limitationen keine konsistenten, robusten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse der EQ-5D VAS weisen auf keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hin. Es kann jedoch **kein Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30

Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, zeigen insgesamt keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Veränderungen gegenüber Baseline waren über die betrachteten Zeitpunkte hinweg gering und vergleichbar zwischen der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab und der Atezolizumab-Monotherapie. Die wenigen statistisch signifikanten Ergebnisse (u.a. Übelkeit und Erbrechen) sind vor dem Hintergrund methodischer Limitationen sowie fehlender antiemetischer Prophylaxe bei einem Teil der Patienten im Lurbinectedin-Arm mit Vorsicht zu interpretieren und konnten in Sensitivitätsanalysen nicht konsistent bestätigt werden.

Insgesamt ergeben sich aus den patientenberichteten Endpunkten keine Hinweise auf eine Verschlechterung unter der Kombinationstherapie; die Ergebnisse sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Die Interpretation der Ergebnisse ist zudem durch methodische Limitationen eingeschränkt, insbesondere durch frühe und unausgewogene Zensurierung, fehlende Daten zu späteren Erhebungszeitpunkten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt lassen sich keine belastbaren klinisch relevanten Unterschiede ableiten, sodass für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität **kein Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

Sicherheit

In der Endpunktkategorie Sicherheit zeigte sich für die subjektiv berichteten Nebenwirkungsbelastungen, die mit NCI PRO-CTCAE und EORTC IL-46 erfasst wurden, keine konsistenten oder robuste Unterschiede zugunsten oder zulasten eines Behandlungsarms. Die berichteten Effekte waren insgesamt gering, uneinheitlich und statistisch nicht belastbar. Ähnlich zu den anderen PRO-Ergebnissen, muss auch hier auf methodische Limitationen hingewiesen werden, wodurch die Interpretation der Ergebnisse eingeschränkt ist. Weiterhin gab es unter der Kombinationstherapie Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie eine höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE), einschließlich Ereignissen höheren Grades (schwere UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE). Dieses Muster ist jedoch konsistent mit den bekannten hämatologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen von Lurbinectedin sowie mit der längeren Behandlungsdauer im Kombinationsarm. Neue Sicherheitssignale wurden nicht beobachtet und tödliche unerwünschte Ereignisse traten ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf. Trotz der höheren Rate unerwünschter Ereignisse führten diese nicht zu einer erhöhten Rate therapiebedingter Behandlungsabbrüche. Insgesamt zeigt die Kombinationstherapie ein erwartbares und insgesamt beherrschbares Sicherheitsprofil.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zur Sicherheit, dass das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie keine unerwarteten zusätzlichen Risiken erkennen lässt und die beobachteten Befunde im Kontext eines dualen Behandlungsregimes erwartbar sind. Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie Sicherheit **kein Zusatznutzen**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtbewertung der Ergebnisse der Studie IMforte zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im OS für Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zu Atezolizumab. Die Kombination verlängerte das Überleben der Patienten spürbar und weist damit einen klaren patientenrelevanten Nutzen im Bereich Mortalität auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im PFS zugunsten von Lurbinectedin + Atezolizumab. Weitere Morbiditätsendpunkte, insbesondere die ORR sowie die DOR, zeigten keine konsistenten oder statistisch robusten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die ORR zeigte sich jedoch in beiden Auswertungen eine Effektrichtung zugunsten der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab.

Auch in den patientenberichteten Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie und der Atezolizumab-Monotherapie. Dies spricht dafür, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der Kombinationstherapie im Studienverlauf insgesamt erhalten blieb. Die beobachteten Veränderungen gegenüber Baseline waren insgesamt gering und vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Sicherheit zeigte sich unter Lurbinectedin + Atezolizumab eine höhere Inzidenz von UEs und SUEs, was mit der bekannten Toxizität von Lurbinectedin und der längeren Behandlungsdauer im Kombinationsarm vereinbar ist. Neue Sicherheitssignale wurden nicht beobachtet, und tödliche unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen traten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf.

Unter Einbezug aller patientenrelevanten Endpunkte sowie der hohen Studienqualität ergibt sich insgesamt ein **geringer Zusatznutzen** von Lurbinectedin + Atezolizumab in der Erhaltungstherapie erwachsener Patienten mit ES-SCLC im Vergleich zu Atezolizumab-Monotherapie.

4.2 Methodik

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

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Lurbinectedin (Zepzelca®) ist indiziert in Kombination mit Atezolizumab für die Erhaltungstherapie des ES-SCLC bei erwachsenen Patienten deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist. Die Zulassung durch die Europäische Kommission für Lurbinectedin erfolgte am 29.05.2026 [2]. Ergänzend ist zu berücksichtigen, dass parallel ein EU-HTA-Verfahren (Joint Clinical Assessment, JCA; Verfahrensnummer JCA-MP-2024-16) durchgeführt wurde. Das JCA-Dossier wurde am 16.12.2025 eingereicht. Sofern für einzelne Inhalte oder Abschnitte des vorliegenden Nutzendossiers entsprechende Angaben im JCA-Dossier verfügbar sind, wird im Folgenden explizit darauf hingewiesen.

Lurbinectedin wurde als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU durch die Europäische Kommission zugelassen. Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen von Lurbinectedin durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden damit als belegt. Nachweise für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zVT gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V sind nicht erforderlich.

Die Fragestellung für dieses Dossier lautet daher:

Was ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab in der Erhaltungstherapie des ES-SCLC bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist?

Die einzelnen Komponenten der hier aufgeführten Fragestellung werden im Folgenden erläutert:

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in Erhaltungstherapie, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist.

Intervention

Die empfohlene Dosis beträgt 3,2 mg/m² als 60-minütige intravenöse Infusion alle 21 Tage. Zusätzlich wird Atezolizumab als i.v. Infusion in einer fixen Dosis von 1200 mg an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus verabreicht. Die Behandlung erfolgt bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität [6].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lurbinectedin hat am 26.02.2019 eine Orphan Drug Designation von der Europäischen Kommission erhalten (EU/3/19/2143) [1]. Gemäß § 35a (1) S. 11 SGB V und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung des G-BA gilt der Zusatznutzen von Lurbinectedin durch die Zulassung als Orphan Drug damit als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT sind nicht zu erbringen.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Studiendesign

Zur Nutzenbewertung von Lurbinectedin soll die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Da RCTs generell die bestmögliche Ergebnissicherheit für die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens eines Arzneimittels liefern, werden ausschließlich RCTs für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab.

	#	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Population	E1/A1	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist.	Patientenpopulation nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt).
Intervention	E2/A2	Erhaltungstherapie mit Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab gemäß Fachinformation	Intervention nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)

	#	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Vergleichstherapie	E3/A3	Keine Einschränkung	Vergleichstherapie wurde nicht definiert, da Lurbinectedin gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist.
Endpunkte	E4/A4	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (E4 nicht erfüllt).
Studientyp	E5/A5	RCT	Es handelt sich nicht um eine RCT (E5 nicht erfüllt).
Publikationstyp	E6/A6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Keine Primärpublikation, kein Studienbericht, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch (E6 nicht erfüllt).

Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien

Patientenpopulation E1/A1

Patienten ohne Krankheitsprogression nach Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid

Intervention E2/A2

Die Verabreichung und Dosierung von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab muss in den einzuschließenden Studien den Angaben der Fachinformation entsprechen [6].

Vergleichstherapie E3/A3

Angaben zu einer zVT entfallen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und VerfO des G-BA, da Lurbinectedin ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist.

Endpunkte E4/A4

Im hier vorliegenden Dossier sollen nur Studien berücksichtigt werden, in deren Rahmen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit erfasst wurde.

Studientyp E5/A5

Die Nutzenbewertung soll auf Basis der bestverfügbaren klinischen Evidenz erfolgen. Daher sollen, falls möglich, ausschließlich RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab berücksichtigt werden.

Publikationstyp E6/A6

Die Publikation muss die Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements mehrheitlich erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen.

Hinsichtlich der Studiendauer wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Da empfohlen wird die Behandlung mit Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder einer nicht kontrollierbaren Toxizität fortzuführen, wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

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

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere

Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

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

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Um alle relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Lurbinectedin zu identifizieren, wurde am 17.04.2026 eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Hierfür wurde eine Suche in den Datenbanken MEDLINE sowie der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Für MEDLINE wurde zur Selektion von RCT der validierte Wong-Filter verwendet [7].

Die Suchstrategie wurde jeweils an die durchsuchte Datenbank angepasst und entsprechend in Anhang 4-B dokumentiert, ausgeschlossenen Treffer wurden in Anhang 4-C abgelegt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in

Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) erfolgte am 17.04.2026.

Im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie im Arzneimittel-Informationssystem AMIce (ehemals AMIS) wurde nach ergänzenden Einträgen und Ergebnisberichten zu bereits zuvor

identifizierten Studien gesucht. Die Suche innerhalb des Clinical Data Suchportals der EMA und im Arzneimittel-Informationssystem AMIce wurde am 17.04.2026 durchgeführt.

Für die Suche wurde der Wirkstoffname sowie entsprechende Synonyme und Schreibweisen verwendet, dabei wurde die Suchstrategie jeweils im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Studienregister angepasst und in Anhang 4-B dokumentiert. Alle Recherchen wurden, soweit möglich, über die jeweilige Basic Search durchgeführt und es wurden keine weiteren Einschränkungen in den Datenbanken vorgenommen. Aus den exportierten Ergebnissen wurden anschließend die Studien gemäß den Tabelle 4-2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Eine Übersicht der ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-D.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde für Einträge zu Studien durchgeführt, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden.

Die Suche wurde am 17.04.2026 durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Selektion relevanter Studien, die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern identifiziert wurden, erfolgte in mehreren Schritten.

Nach Abschluss der Recherche wurden zunächst sämtliche Duplikate eliminiert. Anschließend kamen die in Tabelle 4-2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Anwendung, um die relevanten Publikationen zu bestimmen. Hierfür wurden zuerst Titel und Abstracts gescreent; offensichtlich irrelevante Arbeiten wurden sofort ausgeschlossen. Bei Treffern mit unklarer Relevanz erfolgte zusätzlich die Prüfung der Volltexte. Die Auswahl der Studien erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Bei divergierenden Bewertungen wurde so lange diskutiert, bis Einigkeit erzielt wurde; ließ sich kein Konsens finden, wurde eine dritte Person hinzugezogen. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

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

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

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

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

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

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Beurteilung der Aussagekraft der im Dossier eingereichten Nachweise wurden potenzielle Verzerrungsquellen sowohl auf Studienebene als auch getrennt für jeden patientenrelevanten Endpunkt untersucht. Die Ergebnisse sind im Bewertungsbogen in Anhang 4-F zusammengefasst. Grundlage der Bewertung bildeten der klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR; Studie GO43104, Version 7), das Studienprotokoll (Protocol; Studie GO43104, Version 7) sowie der statistische Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP; Studie GO43104, Version 1).

A. Verzerrungsaspekte auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelten Ärztin / des behandelnden Arztes
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B. Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils als „niedrig“ oder „hoch“ bewertet. Ein niedriges Verzerrungspotenzial bedeutet, dass die Studienergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht wesentlich beeinflusst sind; ein hohes Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass sich die Aussage der Ergebnisse bei Beseitigung der Verzerrungen verändern könnte. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial gelten als qualitativ verlässlich. Die Bewertung erfolgte zunächst auf Studienebene und anschließend endpunktspezifisch. Ergaben beide Ebenen eine niedrige Einstufung, wurde der Endpunkt insgesamt als „niedrig“ bewertet; lag auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor, galt dies auch für den jeweiligen Endpunkt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Design und die Methodik, der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen IMforte-Studie werden gemäß den Vorgaben des G-BA beschrieben. Da es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie handelt, entspricht die Darstellung den Anforderungen des CONSORT-Statements.

Alle relevanten Informationen zum Studiendesign, zur Methodik, zu den durchgeführten Analysen sowie zum Patientenfluss sind im Appendix A.1 des JCA-Dossiers dargestellt (Tabelle 2, CONSORT Statement und Abbildung 1, Flow Chart der IMforte-Studie) und bilden die Grundlage der vorliegenden Bewertung.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten

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

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

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

(Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab wird eingesetzt zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit ES-SCLC, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist [6].

Für die in die Evidenzsynthese einbezogenen Studien berücksichtigte Patientencharakteristika sind im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.1 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanten Endpunkte

Tabelle 4-3 gibt einen tabellarischen Überblick über die in dieser Bewertung berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit der Studie IMforte.

Tabelle 4-3: Liste der Endpunkte in der RCT IMforte

Endpunktkategorie
Endpunkt
Mortalität
Gesamtüberleben (OS)
Morbidität
Progressionsfreies Überleben (PFS)
Gesamtansprechen (ORR)
Dauer des Ansprechens (DOR)
Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30
Symptomatik anhand EORTC QLQ-LC13
EQ-5D-5L Visual analogue scale (VAS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität (Q-TWiST)
Sicherheit
NCI PRO-CTCAE
EORTC IL46
Unerwünschte Ereignisse (UE)
Schwerwiegende UE (SUE)
Tod durch UE
Therapieabbruch aufgrund UE
Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of response); EORTC IL46: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Item List 46; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; NCI PRO-CTCAE: National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; ORR: Objektive Ansprechrage (Objective response rate); OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival); Q-TWiST: Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität (Quality-adjusted time without symptoms or toxicity); VAS: Visuelle Analogskala, UE: Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Lebenszeit steht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem therapierelevanten Nutzen. Gerade in onkologischen Indikationen ohne Aussicht auf Heilung gilt dieser objektive und weit verbreitete Endpunkt bei der EMA als Goldstandard zur Bewertung neuer Therapieansätze [8]. Auch der G-BA betrachtet das Gesamtüberleben als patientenrelevanten Endpunkt [9, 10].

Operationalisierung

Die Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes OS ist im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.1, dargestellt und wird für die vorliegende Nutzenbewertung entsprechend herangezogen.

Morbidität

PFS

Patientenrelevanz

Das PFS ist ein zentraler Endpunkt bei Erkrankungen wie dem ES-SCLC, bei denen häufig frühzeitige lokale Progressionen, Rezidive oder Fernmetastasen auftreten. Diese Krankheitsverläufe führen in der Regel zu einer Verschlechterung der Symptome und der Lebensqualität der Patienten [11].

PFS ist ein objektiver Endpunkt, der anhand klar definierter Kriterien, wie den RECIST-Kriterien, zuverlässig messbar ist [12]. Die EMA betrachtet das progressionsfreie Überleben als unverzerrten, direkt mit Tumorwachstum und Wirksamkeit einer anti-Tumor-Therapie verbundenen Endpunkt und somit als Maß für den klinischen Nutzen [13]. Die Verlängerung des PFS ist insbesondere beim ES-SCLC von hoher Relevanz, da Patienten nach initialem Ansprechen auf die Induktionstherapie typischerweise rasch eine Krankheitsprogression erfahren und therapeutische Optionen begrenzt sind. Nach erfolgreicher Induktionstherapie stellt die Erhaltungsphase ein zentrales therapeutisches Zeitfenster dar, in dem durch eine möglichst lange Krankheitskontrolle das Auftreten einer frühen Krankheitsprogression hinausgezögert werden soll. Da eine Fortführung der intensivierten Induktionstherapie aufgrund kumulativer Toxizitäten langfristig nicht möglich ist, kommt einer wirksamen Erhaltungstherapie besondere Bedeutung zu. Eine Verlängerung des PFS kann damit den Krankheitsverlauf stabilisieren, eine Verschlechterung des Gesundheitszustands verzögern und den Zugang zu weiteren Therapien ermöglichen. Trotz der Einführung von Checkpoint-Inhibitor-basierten Chemo-Immuntherapien kommt es bei einem Großteil der Patienten bereits während der Erhaltungsphase zu einer frühen Krankheitsprogression [14-16]. Diese Krankheitsprogression beim ES-SCLC ist häufig mit einer raschen Zunahme der Tumorlast sowie einer deutlichen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden [17, 18]. Insbesondere Symptome wie Müdigkeit, eingeschränkte körperliche

Funktion und Appetitverlust nehmen im Progress deutlich zu, was die klinische Relevanz einer Verzögerung der Progression zusätzlich unterstreicht [18]. Darüber hinaus erreicht ein erheblicher Anteil der Patienten nach Progress unter Erstlinientherapie keine weitere Therapielinie, unter anderem aufgrund der hohen Krankheitslast und einer schnellen Verschlechterung des Allgemeinzustandes [19-21]. Vor diesem Hintergrund kommt der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens eine besondere Bedeutung zu, da therapeutische Effekte in späteren Linien häufig nicht mehr realisiert werden können. Darüber hinaus konnte für das SCLC gezeigt werden, dass das PFS in der Erstlinientherapie in engem Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben steht und somit einen klinisch relevanten Prädiktor für langfristige Behandlungsergebnisse darstellt [22]. Das PFS einen wertvollen Endpunkt in fortgeschrittenen Tumorerkrankungen dar, da er die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie direkt abbildet und im Vergleich zum Gesamtüberleben weniger durch nachfolgende Therapien beeinflusst wird [23, 24]. Darüber hinaus kann PFS den klinischen Nutzen widerspiegeln, indem sowohl Tumorverkleinerung als auch Krankheitsstabilisierung erfasst werden [25].

Insgesamt ist das PFS als hoch patientenrelevant einzustufen, da im palliativen Setting das Hinauszögern des Krankheitsfortschreitens von besonderer Bedeutung ist.

Operationalisierung

Die Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes PFS ist im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.2, dargestellt und wird für die vorliegende Nutzenbewertung entsprechend herangezogen.

Tumoransprechen

Patientenrelevanz

Das Gesamtansprechen (ORR) und die Dauer des Ansprechens (DOR) sind in der Onkologie wichtige Endpunkte, die die direkte Reduktion der Tumorlast während einer Behandlung messen. Ein erfolgreiches Tumoransprechen ermöglicht eine frühzeitige Einschätzung der Wirksamkeit einer Therapie und kann zu einer Linderung der Symptome sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führen [26]. Die zugrunde liegenden Parameter des Tumoransprechens erlauben eine objektive Bewertung der Ansprechrates und können zusätzliche therapeutische Optionen eröffnen, die den weiteren Krankheitsverlauf positiv beeinflussen und somit selbst als Therapieziel gelten können. Darüber hinaus hat das Tumoransprechen einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose und kann, bei einem positiven Verlauf, das Vertrauen der Patienten in die Behandlung stärken. Ein gutes Ansprechen wirkt sich somit nicht nur klinisch, sondern auch emotional positiv aus [27, 28]. Daher besitzt dieser Parameter eine hohe patientenbezogene Relevanz und sollte als entsprechender Endpunkt in der Bewertung berücksichtigt werden. Das Erreichen eines Tumoransprechens sowie dessen Dauer kann dabei wichtige Informationen zum Krankheitsverlauf und zur Prognose der Patienten liefern [29, 30].

Die Bewertung der ORR erfolgte in der IMforte-Studie ausschließlich bei Patienten mit messbarer Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Erhaltungstherapie. Da das

Vorliegen einer messbaren Erkrankung kein Einschlusskriterium für die Randomisierung war, weist dieser Endpunkt für die Gesamtpopulation der Studie nur eine eingeschränkte Relevanz auf.

Operationalisierung

Die Informationen zur Operationalisierung der Endpunktes ORR und DOR sind im JCA-Dossier, in den Abschnitten 4.3.2.2.3 (ORR) und 4.3.2.2.4 (DOR), dargestellt und werden für die vorliegende Nutzenbewertung entsprechend herangezogen.

Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Der EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire - Core 30) ist ein validierter, patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten unter onkologischer Therapie [31]. Dieser Fragebogen wurde in der Vergangenheit vom G-BA zur Nutzenbewertung herangezogen [10]. Für die Bewertung der Morbidität werden insbesondere die Symptomskalen Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit/Erbrechen sowie die Einzel-Items Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe herangezogen. Diese Symptome sind typische Beschwerden bei ES-SCLC Patienten und können sowohl durch die Erkrankung selbst als auch durch die Therapie verursacht werden. Die Erfassung dieser patientenberichteten Symptome ermöglicht daher eine Bewertung der krankheits- und therapiebedingten Morbidität.

Operationalisierung

Die Informationen zur Operationalisierung der Endpunktes EORTC QLQ-C30 sind im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.6, dargestellt und werden für die vorliegende Nutzenbewertung entsprechend herangezogen.

Symptomatik anhand EORTC QLQ-LC13

Patientenrelevanz

Der EORTC QLQ-LC13 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire - Core 30) ist ein validierter, patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung von krankheits- und therapiebedingten Symptomen speziell bei Patienten mit Lungenkrebs. Er ergänzt den allgemeinen Krebsfragebogen EORTC QLQ-C30 um lungenspezifische Beschwerden wie Dyspnoe, Husten, Hämoptysen, Schmerzen im Brustbereich, Schmerzen in Arm oder Schulter, Schmerzen an anderen Stellen, periphere Neuropathie, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden sowie Alopezie. Diese Symptome spiegeln sowohl die Krankheitslast des Lungenkarzinoms als auch mögliche therapiebedingte Nebenwirkungen wider und stellen daher unmittelbar patientenrelevante Aspekte der Morbidität dar. Die Erfassung dieser Symptome ermöglicht eine Bewertung der durch die Erkrankung oder Behandlung bedingten Beeinträchtigung der Patienten und wird daher der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet [10, 32].

Operationalisierung

Die Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes EORTC QLQ-LC13 sind im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.7, dargestellt und werden für die vorliegende Nutzenbewertung entsprechend herangezogen.

Symptomatik anhand EQ-5D-5L VAS

Die EQ-5D VAS ist ein validiertes, patientenberichtetes Instrument zur Bewertung des subjektiv wahrgenommenen allgemeinen Gesundheitszustands. Patienten geben ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 an. Die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes stellt ein patientenrelevantes Maß für Morbidität dar, da sie die individuelle Wahrnehmung von Krankheit, Symptombelastung und funktionellen Einschränkungen abbildet. Die EQ-5D VAS wird daher häufig in onkologischen Studien eingesetzt und ermöglicht eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf einer Erkrankung und dem Gesamtüberleben und wird in onkologischen Studien eingesetzt [33]. Vom G-BA wird der EQ-5D-5L VAS regelmäßig zur Nutzenbewertung herangezogen [10, 34].

Operationalisierung

Die Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes EQ-5D-5L VAS sind im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.5, dargestellt und werden für die vorliegende Nutzenbewertung entsprechend herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**EORTC QLQ-C30***Patientenrelevanz*

Der EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire - Core 30) ist ein validierter, patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten unter onkologischer Therapie [31]. Dieser Fragebogen wird regelmäßig vom G-BA zur Nutzenbewertung herangezogen [10]. In der vorliegenden Analyse wird der globale Gesundheitsstatus sowie die folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 unter der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt: körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion.

Operationalisierung

Die Informationen zur Operationalisierung der Endpunktes EORTC QLQ-C30 sind im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.6, dargestellt und werden für die vorliegende Nutzenbewertung entsprechend herangezogen.

Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität (Q-TWiST)*Patientenrelevanz*

Der Endpunkt „qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität“ (Quality-adjusted Time Without Symptoms or Toxicity, Q-TWiST) beschreibt die qualitätsadjustierte Überlebenszeit

von Patienten unter Berücksichtigung sowohl der Wirksamkeit als auch der Verträglichkeit einer Therapie [38]. Hierbei werden Gesamtüberleben, Krankheitsprogression, therapiebedingte Toxizität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität in einem gemeinsamen Endpunkt zusammengeführt. Dadurch ermöglicht Q-TWiST eine integrierte Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles einer onkologischen Therapie aus Patientensicht [39]. Q-TWiST wird seit vielen Jahren in der Onkologie als ergänzende Methode zur Nutzen-Risiko-Bewertung eingesetzt und wurde bereits in klinischen Studien verschiedener Tumorerkrankungen angewendet [40-42]. Der Endpunkt berücksichtigt nicht nur die Dauer des Überlebens, sondern auch die Qualität der verbrachten Lebenszeit. Insbesondere in palliativen Therapiesituationen kann eine Verlängerung der Überlebenszeit nur dann als patientenrelevant angesehen werden, wenn diese nicht mit einer unverhältnismäßigen Belastung durch Nebenwirkungen oder einer frühen Krankheitsprogression einhergeht. Q-TWiST erlaubt eine solche differenzierte Betrachtung, indem Zeiträume mit relevanter Toxizität, Zeit ohne Symptome oder Toxizität sowie Zeit nach Krankheitsprogression getrennt betrachtet und anhand patientenberichteter Utility Weights gewichtet werden.

Operationalisierung

Zur weiteren Charakterisierung des Nutzen-Risiko-Profiles von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab wurde auf Basis der IMforte-Studie eine Post-hoc-Q-TWiST-Analyse durchgeführt [39]. Die Analyse erfolgte bei allen randomisierten Patienten mit ES-SCLC, die nach einer Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid ohne Krankheitsprogression in die Erhaltungstherapie randomisiert wurde. Die Überlebenszeit wurde entsprechend der etablierten Q-TWiST-Methodik in die drei Gesundheitszustände TOX (Zeit mit Toxizität vor Progression), TWiST (Zeit ohne Symptome oder relevante Toxizität vor Progression) und REL (Zeit nach Progression bis zum Tod) unterteilt. Dabei entsprach TWiST der progressionsfreien Überlebenszeit abzüglich der Zeit mit Toxizität ($\text{TWiST} = \text{PFS} - \text{TOX}$), während REL als Differenz zwischen Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben definiert war ($\text{REL} = \text{OS} - \text{PFS}$). Zur Berechnung des Q-TWiST wurden die einzelnen Gesundheitszustände mit Utility Weights gewichtet, die aus den patientenberichteten EQ-5D-5L-Daten abgeleitet wurden. Der EQ-5D-5L wurde während der Behandlung sowie in der Nachbeobachtung zu präspezifizierten Zeitpunkten erhoben [4]. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der bereits unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 2 als Toxizität berücksichtigt wurden.

Sicherheit

NCI PRO-CTCAE

Patientenrelevanz

Der Patient-Reported Outcome – Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) erfasst therapiebedingte Nebenwirkungen aus Patientensicht und bewertet diese anhand der Dimensionen Auftreten, Häufigkeit, Schweregrad und Beeinträchtigung im Alltag. Dadurch wird die subjektive Belastung durch Behandlungstoxizitäten bei onkologischen Therapien abgebildet, die sich unmittelbar auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität der

Patienten auswirken. In der IMforte-Studie wurden gezielt zwölf Symptome erhoben, die unter der Behandlung mit Lurbinectedin und Atezolizumab am häufigsten auftreten: Wunde oder offene Stellen im Mund und Hals, verminderter Appetit, Kurzatmigkeit, Schwindel, Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie, Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost, Nasenbluten, Diarrhö, abdominale Schmerzen sowie Auftreten von blauen Flecken bekommen. Die erhobenen Angaben sind somit direkt patientenrelevant, da sie die wahrgenommene Verträglichkeit der Therapie widerspiegeln. Der G-BA erkennt diesen Fragebogen als patientenrelevant an [35].

Operationalisierung

Die Informationen zur Operationalisierung der Endpunktes NCI PRO-CTCAE sind im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.8, dargestellt und werden für die vorliegende Nutzenbewertung entsprechend herangezogen.

EORTC IL46

Patientenrelevanz

Das EORTC IL46 (IL46) ist ein einzelnes patientenberichtetes Item, das das Ausmaß der empfundenen Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen erfasst. Der Endpunkt spiegelt die subjektive Wahrnehmung der Verträglichkeit wider und liefert damit ein direktes Maß für die patientenrelevante Belastung im Therapieverlauf. Der Fragebogen wurde nach EORTC-Methodik entwickelt und in einer Studie bei Patienten mit Lungenkarzinom zur Erfassung der behandlungsbedingten Symptomlast eingesetzt [36]. Die standardisierte Erhebung vor der Arzt-Patienten-Interaktion minimiert potenzielle Verzerrungen. Ein Beispiel für ein patientenberichtetes Instrument, das ebenfalls auf einem einzelnen Item basiert, ist das Item GP5 des Fragebogens FACT-G („*I am bothered by side effects of treatment*“). Dieses erfasst die durch die Behandlung verursachte Nebenwirkungsbelastung aus Patientensicht. In der Nutzenbewertung zu Sotorasib wurde dieses Item vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt [37]. Dies zeigt, dass auch patientenberichtete Instrumente, die auf einem einzelnen Item zur Erfassung der Nebenwirkungsbelastung basieren, grundsätzlich als patientenrelevant anerkannt werden können. Insgesamt ist der EORTC IL46 als valides patientenrelevantes Instrument zur Erfassung der therapiebedingten Nebenwirkungsbelastung anzusehen.

Operationalisierung

Das Instrument IL46 erfasst die subjektiv wahrgenommene Belastung durch Nebenwirkungen der Behandlung. Es handelt sich um ein einzelnes Item, welches das Ausmaß der durch die Therapie verursachten Beeinträchtigung bewertet („*To what extent have you been troubled with side effects from your treatment*“). Für die Auswertung wurden die Antwortkategorien zu den Gruppen „überhaupt nicht/nur wenig“ und „ziemlich stark/sehr stark“ zusammengefasst. Die Ergebnisse werden für jeden Erhebungszeitpunkt separat dargestellt. Der Fragebogen wurde zu vordefinierten Zeitpunkten im Studienverlauf erhoben. Die Erfassung erfolgte jeweils zu Beginn des Klinikbesuchs und vor der Besprechung des Gesundheitszustands, von Laborwerten oder medizinischen Befunden sowie vor der Gabe der Studienmedikation oder anderen studienbezogenen Untersuchungen, die die Antworten beeinflussen könnten. In der

Erhaltungsphase erfolgte die Erhebung zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1), in den Zyklen 2 bis 5 jeweils an Tag 1 sowie ab Zyklus 6 an jedem zweiten Behandlungszyklus (z. B. Zyklus 6, 8, 10). Zusätzlich wurde der Fragebogen beim Abbruch der Studientherapie erhoben. Die Beantwortung erfolgte durch die Patienten selbstständig über ein elektronisches PRO-System (ePRO) am Studienzentrum oder in Ausnahmefällen auch remote.

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) umfassen ein breites Spektrum von milden bis hin zu schweren oder lebensbedrohlichen Reaktionen und können erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität, Morbidität und Lebenserwartung der Patienten haben. Zu den relevanten Sicherheitsaspekten zählen schwere UE (Grad ≥ 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Todesfälle aufgrund von UE sowie Therapieabbrüche infolge von UE, die insbesondere bei immunonkologischen Therapien auftreten können. Das Auftreten solcher Ereignisse kann den Krankheitsverlauf und die Therapiefortsetzung maßgeblich beeinflussen und in einigen Fällen einen Wechsel oder Abbruch der Behandlung erforderlich machen.

Sowohl der G-BA als auch das IQWiG bewerten daher das Auftreten und die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse als patientenrelevante Sicherheitsendpunkte, die wesentlich zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie beitragen [33, 43].

Operationalisierung

Die Informationen zur Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse sind im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.9, dargestellt und werden für die vorliegende Nutzenbewertung entsprechend herangezogen.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf

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

Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse der primären Endpunkte zu überprüfen. Insbesondere für den Endpunkt OS wurden relevante ergänzende Analysen durchgeführt, um die Stabilität der beobachteten Effekte unter unterschiedlichen Analyseannahmen zu prüfen. Für den Endpunkt OS wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den potenziellen Einfluss nachfolgender antitumoraler Therapien (NPT) auf die Überlebenszeit zu untersuchen. Hierbei wurde der Zeitraum, in dem Patienten eine NPT erhielten, bis zum OS-Ereignis bzw. bis zur Zensurierung schrittweise um 10 %, 20 % und 30 % reduziert, um zu prüfen, inwieweit die OS-Ergebnisse durch nachfolgende Therapien beeinflusst sein könnten.

Für die PROs EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um potenzielle Verzerrungen durch unterschiedliche Behandlungsdauern, unausgewogene Zensurierung sowie fehlende Daten zu adressieren und die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen. Hierzu wurde zum einen eine Analyse durchgeführt, die auf Daten bis Zyklus 6 Tag 1 beschränkt war, um der hohen Zensurierungsrate zu späteren Zeitpunkten Rechnung zu tragen. Zum anderen wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Tod zusätzlich als Ereignis berücksichtigt wurde (Zeit bis zur bestätigten klinisch bedeutsamen Verschlechterung oder Tod innerhalb von 6 Wochen nach der letzten nicht klinisch bedeutsamen Verschlechterung infolge Krankheitsprogression, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen wurden nur berichtet, sofern in der Hauptanalyse statistisch signifikante Unterschiede vorlagen.

Die Informationen zu den in der IMforte-Studie durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.5., beschrieben und wurden für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen zu den im Rahmen des JCA-Dossiers durchgeführten Subgruppenanalysen und Untersuchungen zu möglichen Effektmodifikationen sind in Abschnitt 4.3.6 des JCA-Dossiers beschrieben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daraus ausschließlich die Subgruppenanalysen zu Alter, Geschlecht, Region, Rasse, Ethnie sowie den Stratifikationsfaktoren ECOG PS bei Randomisierung, Erhalt einer PCI vor Randomisierung, LDH bei Randomisierung und Präsenz von Lebermetastasen bei Induktionsbeginn herangezogen und entsprechend berücksichtigt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades) [44-47]. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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

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

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
IMforte	ja	nein ¹	laufend	<u>Primärer Datenschnitt:</u> 29. Juli 2024 ¹ <u>Explorativer Datenschnitt:</u> 12. Februar 2025 ²	<u>Intervention:</u> Lurbinectedin + Atezolizumab <u>Kontrolle:</u> Atezolizumab
1: Sponsor der Studie ist F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2: Für OS waren zwei Analysen vorgesehen, eine Interimsanalyse und eine finale Analyse. Da bei der Interimsanalyse die präspezifizierte statistische Grenze überschritten wurde (Datenschnitt: 29. Juli 2024), wird die nach Studienprotokoll vorgesehene finale OS-Analyse (12. Februar 2025) als exploratorisch eingestuft; eine formale Hypothesentestung wurde hierfür nicht durchgeführt.					

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

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die in Tabelle 4-4 dargestellten Informationen bilden den Studienstatus zum 20.04.2026 ab.

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

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von

Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

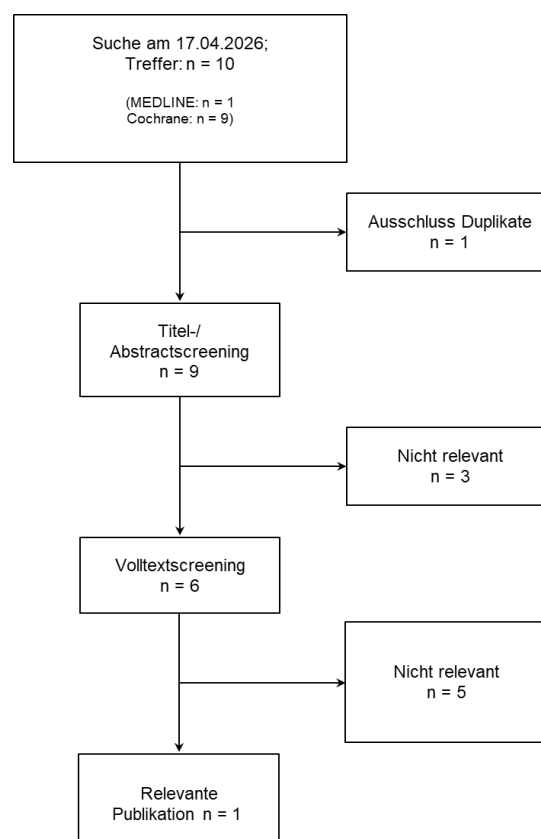


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Am 17.04.2026 wurde eine bibliographische Literaturrecherche für RCT mit der Lurbinectedin-Atezolizumab Kombinationstherapie durchgeführt. Die für die jeweiligen Datenbanken angepasste Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert.

Es wurden insgesamt 10 Treffer identifiziert (siehe Abbildung 4-1). Hiervon wurde eine Publikation als Duplikat ausgeschlossen. Drei weitere Treffer wurden nach dem Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen, da es sich um Registereinträge handelte [48-50]. Von den weiteren 6 Studien wurde nach einem Screening der Volltexte eine Studie als relevant identifiziert. Dabei handelt es sich um die Publikation der pivotalen Studie IMforte [4]. Bei den übrigen Treffern handelt es sich um Konferenzbeiträge [51-54].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
IMforte	Clinicaltrials.gov: NCT05091567 [55] EU-CTR: 2021-001930-20 [56] CTIS: 2023-503868-00 [57]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 17.04.2026 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche nach relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA wurde am 17.04.2026 durchgeführt. Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche

für relevante Studien konnten keine relevanten Treffer zu den bereits identifizierten Studien identifiziert werden.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
IMforte	ja	nein	ja ^e	ja [58]	ja [55]	ja [4]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses. e: Sponsor der Studie ist F. Hoffmann-La Roche Ltd.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Siehe JCA-Dossier, Kapitel 5, Tabelle 5-10.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Siehe JCA-Dossier, Kapitel 5, Tabelle 5-11.			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter	Geschlecht	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Gruppe		(Jahre)	w/m (%)	
Siehe JCA-Dossier, Kapitel 5, Tabelle 5-13.				

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

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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

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

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT IMforte (GO43104, NCT05091567) ist im JCA-Dossier in Abschnitt 5.2 ausführlich beschrieben; eine tabellarische Übersicht der Studieninformation findet sich in Tabellen 5-10 bis 5-13.

IMforte ist eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit ES-SCLC. Als Vergleichsarm diente Atezolizumab als Monotherapie. Die Erhaltungstherapie schloss an eine standardisierte Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid an [2]. Die Randomisierung erfolgte dabei erst zu Beginn der Erhaltungsphase und nicht bereits zu Beginn der Induktionstherapie. Dadurch konnte der spezifische Beitrag von Lurbinectedin in der Erhaltungstherapie gezielt untersucht und unabhängig von den Effekten der vorausgehenden Induktionstherapie bewertet werden. Im Gegensatz zu früheren Phase-III-Studien in der Erstlinienbehandlung des ES-SCLC, wie IMpower133 oder CASPIAN, bei denen die Effekte der Induktions- und Erhaltungsphase methodisch nicht getrennt beurteilt werden konnten, ermöglicht das Studiendesign von IMforte eine isolierte Bewertung der Erhaltungstherapie [14-16]. Darüber hinaus wurde mit Atezolizumab ein aktiver Kontrollarm entsprechend dem etablierten Therapiestandard gewählt [14].

Zwischen Abschluss der Induktion und der Randomisierung in die Erhaltungsphase konnte nach Ermessen des Prüfarztes eine PCI erfolgen; alternativ war ein MRT-basiertes Monitoring gemäß NCCN-Leitlinien zulässig.

Für die Randomisierung in die Erhaltungsphase mussten die Patienten nach Abschluss der Induktionstherapie ein anhaltendes Ansprechen oder eine stabile Erkrankung gemäß RECIST v1.1 aufweisen. Patienten mit Krankheitsprogression oder mit weniger bzw. mehr als vier Induktionszyklen wurden ausgeschlossen. Die randomisierten Patienten erhielten anschließend entweder Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab oder Atezolizumab allein. Beide Behandlungen wurden an Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität verabreicht. Die primären Endpunkte der Studie waren das OS sowie das PFS, bewertet durch ein unabhängiges Bewertungskomitee gemäß RECIST v1.1.

IMforte bildet die zentrale Evidenzgrundlage für die Zulassung von Lurbinectedin in der Erhaltungstherapie von Patienten mit ES-SCLC. Für die Wirksamkeitsbewertung liegen Analysen aus zwei Datenschnitten vor, die gemäß Studienprotokoll und SAP vorab vorgesehen waren. Der 29. Juli 2024 stellte den geplanten Datenschnitt für die finale Analyse des IRF-bewerteten PFS sowie für die Interimsanalyse des OS dar. Da bei dieser Interimsanalyse die vordefinierte statistische Signifikanzgrenze überschritten wurde, gilt diese als die primäre Analyse und die im Studienprotokoll vorgesehene abschließende OS-Analyse zum 12. Februar 2025 als exploratorisch; formale Hypothesentests wurden hierfür nicht durchgeführt.

Die Ergebnisse der primären Analyse basierend auf dem ersten Datenschnitt (29. Juli 2024) sind im JCA-Dossier in Kapitel 5 dargestellt, während die exploratorische Analyse auf Basis des zweiten Datenschnitts (12. Februar 2025) in Appendix C des JCA-Dossiers berichtet wird. In diesem Dokument wird die Analyse zum Datenschnitt 29. Juli 2024 als primäre Analyse bezeichnet und stellt die für die Nutzenbewertung relevante Analyse dar. Die Analyse mit Datenschnitt 12. Februar 2025 ist explorativ und nur der Vollständigkeit halber aufgeführt.

Alle randomisierten Patienten der Studie IMforte sind der Full Analysis Set (FAS)-Population zugeordnet und wurden entsprechend der Randomisierung den jeweiligen Behandlungsarmen zugeteilt. Die demografischen sowie allgemeinen Patientencharakteristika der Studienpopulation sind ausführlich im JCA-Dossier in Abschnitt 5.3.1.1 dargestellt; eine tabellarische Übersicht findet sich in Tabelle 5-13.

Die Studienpopulation der IMforte-Studie war zwischen dem Lurbinectedin + Atezolizumab-Arm und dem Atezolizumab-Arm insgesamt gut ausgewogen. Die Patienten waren überwiegend älteren Alters, wobei der Anteil männlicher Patienten etwas höher war (62 % in Kombinationsarm, 63 % in der Kontrollgruppe), und repräsentierten eine internationale Population mit Schwerpunkt in Europa und dem Mittleren Osten (80 % bzw. 79 % aller Studienteilnehmer). Der überwiegende Teil der Studienteilnehmenden war weiß (81 % bzw. 83 %); andere ethnische Gruppen waren in geringerem Umfang vertreten.

Hinsichtlich klinischer Merkmale zeigte sich ebenfalls eine hohe Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsarmen. Die Mehrheit der Studienteilnehmer wies einen ECOG PS von 1 auf (58,3 % im Lurbinectedin + Atezolizumab-Arm und 61,4 % im Atezolizumab-Arm). Lungenmetastasen lagen bei über 90 % der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen vor, während Lebermetastasen bei etwa 40 % der Studienteilnehmer beobachtet wurden (41,3 % vs. 39 %). Die meisten Patienten hatten LDH-Werte im Normbereich. Eine prophylaktische Schädelbestrahlung wurde bei 14 % der Studienteilnehmer im Kombinationsarm sowie bei 15,4 % im Kontrollarm durchgeführt. Das Ansprechen auf die vorangegangene Induktionstherapie war in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägt: Die Mehrzahl der Patienten erreichte ein komplettes oder partielles Ansprechen (87 % vs. 89 %) oder eine stabile Erkrankung (12 % vs. 10 %), während komplette Remissionen nur selten beobachtet wurden. Insgesamt stellt die eingeschlossene Population eine für die klinische Praxis relevante ES-SCLC-Patientengruppe dar und erlaubt einen belastbaren Vergleich der beiden Erhaltungstherapien.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der IMforte-Studie sind in hohem Maße auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die untersuchte Patientenpopulation entspricht der in Deutschland behandelten Zielpopulation erwachsener Patienten ES-SCLC, deren Erkrankung nach einer standardisierten Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid nicht progredient ist. Die in der Studie untersuchte Induktionstherapie stellt sowohl in Deutschland als auch international den etablierten Therapiestandard dar; das Studiendesign mit klar definierter Induktions- und anschließender Erhaltungsphase spiegelt damit die klinische Versorgungssituation in Deutschland realitätsnah wider und ermöglicht zudem eine gezielte Bewertung des Beitrags der Erhaltungstherapie zum Behandlungseffekt [4].

Einschluss- und Ausschlusskriterien, Behandlungsregime, Dosierungen sowie das Management von Nebenwirkungen entsprechen den in Deutschland geltenden Leitlinien und der klinischen Routine. Die Möglichkeit einer PCI sowie eines MRT-Monitorings gemäß Leitlinienempfehlungen ist ebenfalls mit der deutschen Versorgungspraxis vereinbar [59]. Darüber hinaus war Deutschland mit elf Studienzentren an der IMforte-Studie beteiligt, was die externe Validität und die Übertragbarkeit der Ergebnisse zusätzlich stärkt. 9,9 % der Patienten im Lurbinectedin + Atezolizumab Arm sowie 9,5 % der Patienten im Kontrollarm kamen aus Deutschland [4]. Die beobachteten Effekte auf Wirksamkeit und Sicherheit wurden in einer multinationalen Population erzielt, ohne Hinweise auf relevante regionale Unterschiede, sodass keine Einschränkungen für die Anwendung im deutschen Gesundheitssystem abzuleiten sind.

Insgesamt sind die Ergebnisse der IMforte-Studie daher gut geeignet, den klinischen Nutzen von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab als Erhaltungstherapie bei ES-SCLC im deutschen Versorgungskontext abzubilden. Dies ist insbesondere aufgrund der begrenzten therapeutischen Optionen in späteren Behandlungslinien sowie der hohen Rezidivraten beim ES-SCLC von klinischer Relevanz.

Weitere ergänzende Informationen zum primären Datenschnitt der IMforte Studie finden sich im JCA-Dossier, Abschnitt 5.2. Detaillierte Informationen zu demografischen und allgemeinen Patientenmerkmalen der IMforte Studie finden sich im JCA-Dossier, Abschnitt 5.3.1.1. Eine Übersicht über die Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer sowie Angaben zu Studien- und Therapieabbrüchen sind in Tabelle 5-13 dargestellt. Details zur tatsächlich verabreichten Studienmedikation und zur Behandlungsdauer sind in Tabelle 5-14 zusammengefasst. Informationen zu verabreichten prophylaktischen Begleitmedikationen finden sich in Tabelle 5-15. Angaben zu nach Abbruch der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien, einschließlich Strahlentherapie, chirurgischer Maßnahmen und systemischer antitumoraler Therapien, sind in Tabelle 5-16 dargestellt. Angaben zur ersten nach Abbruch der Studienmedikation eingeleiteten Folgetherapien sind in Appendix C, Tabelle 5, des JCA-Dossiers zu finden.

Ergänzende Analysen zur explorativen Analyse (Datenschnitt: 12. Februar 2025) sind in Appendix C des JCA-Dossiers dargestellt. Diese umfassen Informationen zu Therapie- und Studienabbrüchen (Tabelle 1 und 2), zur tatsächlichen Exposition gegenüber der Studienmedikation (Tabelle 5) sowie zu Begleitmedikationen und nachfolgenden antitumoralen Therapien (Tabelle 4). Darüber hinaus werden Angaben zur Beobachtungszeit sowie zu Wirksamkeitsendpunkten, einschließlich OS, prüfartzbewertetem PFS, ORR und DOR, berichtet.

Zusätzlich enthält Appendix C Analysen zu patientenberichteten Endpunkten, darunter der EQ-5D-5L, der EORTC QLQ-C30, der EORTC QLQ-LC13 sowie der NCI PRO-CTCAE. Des Weiteren werden umfassende Sicherheitsanalysen dargestellt, einschließlich Auswertungen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT.

Subgruppenanalysen werden ebenfalls für alle Endpunkte berichtet.

Die genauen Verweise auf Abschnitte, Tabellen und Abbildungen des JCA-Dossiers sind jeweils in den Operationalisierungstabellen der einzelnen Endpunkte dargestellt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
IMforte	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Randomisierung der Studie IMforte erfolgte mittels eines IxRS. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenteilung ausgegangen werden. Die Studie IMforte wurde als offene Studie konzipiert, da aufgrund des bekannten Sicherheitsprofils von Lurbinectedin verpflichtende prophylaktische Begleitmedikationen (u. a. G-CSF und Antiemetika) ausschließlich im Kombinationsarm erforderlich waren. Eine Verblindung hätte zusätzliche Placebos für diese Maßnahmen erfordert und damit eine erhebliche Mehrbelastung für Patienten und Prüfzentren dargestellt. Zur Sicherstellung der Validität der Ergebnisse wurden etablierte RECIST-v1.1-Kriterien angewendet, identische Untersuchungsintervalle in beiden Armen festgelegt und das PFS durch ein IRF bewertet. Die Auswertungsstrategie wurde vorab definiert. Zudem wurden die randomisierten Behandlungszuweisungen aus dem IxRS für Mitarbeitende des Sponsors, einschließlich Medical Monitor, Studienstatistiker, Programmierer und Datenmanager, nicht offengelegt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	Kategorie	Endpunkt
IMforte	Mortalität	Gesamtüberleben (OS)
	Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS) Tumoransprechen (ORR, DOR) Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30 Symptomatik anhand EORTC QLQ-LC13 Symptomatik anhand der EQ-5D VAS
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
	Sicherheit	EORTC IL46 NCI PRO-CTCAE Unerwünschte Ereignisse (UE)
Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of response); EORTC IL46: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Item List 46; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; NCI PRO-CTCAE: National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; ORR: Objektive Ansprechrates (Objective response rate); OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival); VAS: Visuelle Analogskala, UE: Unerwünschte Ereignisse		

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

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

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

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

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten. Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-

Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Gesamtüberlebens

Studie	Operationalisierung
IMforte	Die Definition des Endpunktes OS, die Erhebungszeitpunkte, sowie weitere Informationen zur Analysepopulation und der Zensierung finden sich im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.1. Darstellung im JCA-Dossier <u>Primäre Analyse (Datenschnitt 29.07.2024)</u> In Abschnitt 5.3.1.2.1, Tabelle 5-19 des JCA-Dossiers sind die folgenden Analysen dargestellt: • OS • Ergänzende Analyse (<i>Supplementary Analysis</i>) des OS (10 %) • Ergänzende Analyse (<i>Supplementary Analysis</i>) des OS (20 %) • Ergänzende Analyse (<i>Supplementary Analysis</i>) des OS (30 %) Die Kaplan-Meier-Kurven zu den jeweiligen Analysen finden sich unter Abbildung 5-3 bis 5-6. In Abschnitt 5.3.1.2.1, Tabelle 5-20 des JCA-Dossiers sind folgende weitere Analysen dargestellt: • OS-Rate 12 Monate • OS-Rate 24 Monate <u>Explorative Analyse (Datenschnitt 12.02.2025)</u> Folgende Analysen für die explorativen Analyse finden sich in Appendix C, Tabelle 6, die jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven werden dargestellt in Abbildungen 1 bis 4. • OS • Ergänzende Analyse (<i>Supplementary Analysis</i>) des OS (10 %) • Ergänzende Analyse (<i>Supplementary Analysis</i>) des OS (20 %) • Ergänzende Analyse (<i>Supplementary Analysis</i>) des OS (30 %)

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMforte	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren zwar nicht verblindet, der Endpunkt OS stellt jedoch ein objektives, eindeutig definiertes Ereignis dar, dessen Erhebung nicht durch das offene Studiendesign beeinflusst wird. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse zu OS werden im JCA-Dossier sowohl für die primäre Analyse als auch für die explorative Analyse dargestellt. Ein detaillierter Verweis auf relevante Analysen und Abbildungen findet sich in Tabelle 4-14.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt vom 29.07.2024) wurden im Interventionsarm Lurbinectedin + Atezolizumab weniger Todesfälle dokumentiert (46,7 %) als im Atezolizumab-Arm (56,4 %). Die stratifizierte HR betrug 0,73 (95-%-KI: 0,57–0,95; $p = 0,0174$) und zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Lurbinectedin + Atezolizumab, entsprechend einer Reduktion des Sterberisikos um etwa 27 %. Unter der Kombinationstherapie verlängerte sich das mediane OS damit um 2,59 Monate, von 10,65 Monaten im Kontrollarm auf 13,24 Monate.

Die Ergebnisse der explorativen Analyse bestätigen die Befunde der primären Analyse und zeigen weiterhin einen klinisch relevanten Vorteil im OS zugunsten von Lurbinectedin + Atezolizumab gegenüber Atezolizumab allein. Das stratifizierte HR betrug 0,81 (95%-KI: 0,65–1,01; $p_{\text{Log-Rank}} = 0.0605$, $p_{\text{Gehan-Breslow-Wilcoxon}} = 0,0137$, $p_{\text{Tarone-Ware}} = 0,0265$). Das mediane Gesamtüberleben war unter Lurbinectedin + Atezolizumab um 2,8 Monate länger als unter der Monotherapie (13,9 vs. 11,1 Monate). Neben dem Log-Rank-Test wurden der Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test und der Tarone-Ware-Test als gewichtete Varianten des Log-Rank-Tests durchgeführt, da zu späteren Zeitpunkten nur noch wenige Patienten im Risiko waren und sich die Überlebenskurven spät im Studienverlauf (nach ca. 20 Monaten) kreuzten; beide Tests gewichten frühe Ereignisse im Studienverlauf stärker und eignen sich daher besonders zur Detektion früh einsetzender Behandlungseffekte. Beide Tests zeigen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der Kombinationstherapie und bestätigen damit die Robustheit des Überlebensvorteils durch Lurbinectedin + Atezolizumab gegenüber Atezolizumab als Monotherapie.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Progressionsfreien Überlebens

Studie	Operationalisierung
IMforte	Die Definition des Endpunktes PFS, die Erhebungszeitpunkte, sowie weitere Informationen zur Analysepopulation und der Zensierung finden sich im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.2. Darstellung im JCA-Dossier <u>Primäre Analyse (Datenschnitt 29.07.2024)</u> In Abschnitt 5.3.1.2.2, Tabelle 5-21 des JCA-Dossiers sind folgende, für die Nutzenbewertung relevanten Analysen, dargestellt: • IRF-basiertes PFS ○ Sensitivitätsanalyse (<i>Sensitivity Analysis</i>) ○ Ergänzende Analyse (<i>Supplementary Analysis</i>) • Prüfarzt-basiertes PFS ○ Sensitivitätsanalyse (<i>Sensitivity Analysis</i>) ○ Ergänzende Analyse (<i>Supplementary Analysis</i>) Die dazugehörigen Kaplan-Meier Kurven finden sich unter Abbildungen 5-7 bis 5-12. In Abschnitt 5.3.1.2.2, Tabelle 5-22 des JCA-Dossiers sind folgende, für die Nutzenbewertung relevanten Analysen, dargestellt: • IRF-basierte PFS-Rate 6 Monate • IRF-basierte PFS-Rate 12 Monate • Prüfarzt-bewertete PFS-Rate 6 Monate • Prüfarzt-bewertete PFS-Rate 12 Monate <u>Explorative Analyse (Datenschnitt 12.02.2025)</u> Die Ergebnisse der explorativen Analyse finden sich in Appendix C des JCA-Dossiers. • Prüfarzt-basierte PFS (Tabelle 8) • Kaplan-Meier Kurve für Prüfarzt-basierte PFS (Abbildung 5)

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreie Überleben mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMforte	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt PFS wurde in der Studie IMforte anhand der etablierten und international anerkannten RECIST-Kriterien erhoben. Diese klar definierten Bewertungskriterien ermöglichen eine standardisierte, reproduzierbare und weitgehend objektive Beurteilung des Tumorverlaufs und reduzieren damit das Risiko subjektiver Einflussnahme auf die Endpunkterhebung.

Darüber hinaus erfolgte die primäre Auswertung des PFS durch ein unabhängiges, zentrales IRF, das gegenüber der Behandlungszuordnung verblindet war. Durch die zentrale, unabhängige Bewertung der radiologischen Befunde wird ein potenzieller Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Erfassung der Krankheitsprogression zusätzlich minimiert.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren offen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige methodische Aspekte vor, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen könnten. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben als niedrig einzustufen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse zu PFS werden im JCA-Dossier sowohl für die primäre Analyse als auch für die explorative Analyse dargestellt. Ein detaillierter Verweis auf relevante Analysen und Abbildungen findet sich in Tabelle 4-16.

Bei der primären Analyse für das IRF-basierte PFS zeigten 71,9 % der Patienten im Kombinationsarm Lurbinectedin + Atezolizumab eine Progression oder waren verstorben, verglichen mit 83,8 % im Atezolizumab-Arm. Das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod war im Kombinationsarm im Vergleich zur Monotherapie um 46 % reduziert (HR = 0,54; 95-%-KI: 0,43–0,67; $p < 0,0001$). Das mediane IRF-basierte PFS war unter Lurbinectedin + Atezolizumab mit 5,36 Monaten mehr als doppelt so lang wie unter Atezolizumab allein (2,14 Monate) und zeigt damit eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung zugunsten der Kombinationstherapie. Diese Ergebnisse werden durch die prüfarztbasierte Analyse bestätigt: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten im Kombinationsarm 73,6 % der Patienten eine Progression, verglichen mit 85,5 % im Atezolizumab-Arm. Das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod war mit der Kombination Lurbinectedin + Atezolizumab um 45 % reduziert (HR = 0,55; 95-%-KI: 0,45–0,68; $p < 0,0001$). In Übereinstimmung mit der IRF-basierten Analyse war auch das mediane prüfarztbasierte PFS im Kombinationsarm länger (5,36 Monate) als im Atezolizumab-Arm (2,73 Monate).

Die Analyse des explorativen Datenschnitts bestätigte den primären Datenschnitt: Im Vergleich zur Monotherapie war das Risiko für Progression (Prüfarzt-basierte PFS) oder Tod im Kombinationsarm um 44 % reduziert (HR = 0.56; 95-%-KI: 0, 46–0,69; $p < 0,0001$).

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Tumoransprechen (ORR, DOR) – RCT

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Tumoransprechens (ORR, DOR)

Studie	Operationalisierung
IMforte	Die Definition der Endpunkte ORR und DOR, die Erhebungszeitpunkte, sowie weitere Informationen zur Analysepopulation und der Zensierung finden sich im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.3 (ORR) und 4.3.2.2.4 (DOR). Darstellung im JCA-Dossier <u>Primäre Analyse (Datenschnitt 29.07.2024)</u> In Abschnitt 5.3.1.2.3, Tabelle 5-23 des JCA-Dossiers sind folgende, für die Nutzenbewertung relevante Analysen dargestellt: • IRF-bewertetes ORR • Prüfarzt-basiertes ORR In Abschnitt 5.3.1.2.4, Tabelle 5-24 des JCA-Dossiers sind die folgenden Analysen dargestellt: • IRF-bewertetes DOR • Prüfarzt-basiertes DOR Die Kaplan-Meier-Kurven für diese Analysen finden sich unter den Abbildungen 5-13 sowie 5-14. <u>Explorative Analyse (Datenschnitt 12.02.2025)</u> Die Analysen des explorativen Datenschnitts (12.Februar 2025) finden sich in Appendix C des JCA-Dossiers. • ORR (Tabelle 9) • DOR (Tabelle 10). • Die Kaplan-Meier-Kurve für Prüfarzt-basiertes DOR (Abbildung 6).

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen (ORR, DOR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMforte	Niedrig	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkte ORR und DOR wurden gemäß den international anerkannten und standardisierten RECIST-Kriterien erhoben. Die Bewertung des Tumoransprechens sowie der Krankheitsprogression erfolgte zentral und unabhängig durch eine IRF, wodurch eine einheitliche, reproduzierbare und vom offenen Studiendesign unbeeinflusste Beurteilung gewährleistet wurde.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren offen. Die Auswertungen der Endpunkte basieren auf klar definierten, bildgebenden Kriterien. Dadurch ist die Erhebung beider Endpunkte methodisch robust und weitgehend frei von subjektiven Einflüssen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige methodische Aspekte vor, die die Validität der Ergebnisse beeinflussen könnten. Da der Endpunkt definitionsgemäß nur bei Respondern erhoben werden kann, handelt es sich um eine nicht randomisierte Subpopulation, sodass das ITT-Prinzip für diese Analysen nicht anwendbar ist. Aus der eingeschränkten Anwendbarkeit des ITT-Prinzips ergibt sich kein relevantes erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte ORR und DOR als niedrig eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse zur prüfarztbewerteten ORR und DOR werden im JCA-Dossier sowohl für die primäre Analyse als auch für die explorative Analyse dargestellt. Die Bewertung durch das IRF wurde nach dem ersten Datenschnitt eingestellt. Die IRF-bewerteten Ergebnisse zu ORR und DOR liegen daher ausschließlich für den 1. Datenschnitt vor. Ein detaillierter Verweis auf relevante Analysen und Abbildungen findet sich in Tabelle 4-18.

ORR, bewertet durch IRF gemäß RECIST v1.1, war bei Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline im Kombinationsarm höher als unter Atezolizumab allein (19,4 % vs. 10,4 %). Damit war die Wahrscheinlichkeit für ein objektives Ansprechen unter Lurbinectedin + Atezolizumab um den Faktor 1,83 erhöht (RR 1,83; 95%-KI: 1,09–3,07; $p = 0,0198$). Auch die vom Prüfarzt bewertete ORR lag höher im Kombinationsarm (17,1 % vs. 13,2 %), der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (RR 1,26; 95%-KI: 0,79–1,99; $p = 0,3318$).

DOR wurde bei den Patienten analysiert, die ein bestätigtes objektives Ansprechen nach Induktionstherapie erzielt hatten. In dieser kleinen, nicht randomisierten Subpopulation war die

mediane DOR bei IRF-Bewertung im Kombinationsarm länger als im Kontrollarm (9,00 Monate vs. 5,62 Monate). In der prüfartzbasierten Bewertung zeigte sich hingegen eine kürzere mediane DOR unter Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zu Atezolizumab allein (5,75 Monate vs. 11,93 Monate). Angesichts der widersprüchlichen Ergebnisse zwischen der von der IRF und der vom Prüfarzt bewerteten DOR und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass diese Ergebnisse aus einer kleinen, nicht randomisierten Population von Patienten stammen, ist die Interpretation dieses Endpunkts eingeschränkt.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
IMforte	Die Definition des Endpunktes Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, die Erhebungszeitpunkte, sowie weitere Informationen zur Analysepopulation und der Zensierung finden sich im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.6 sowie in Tabelle 4-9. Darstellung im JCA-Dossier <u>Primäre Analyse (Datenschnitt 29.07.2024)</u> Die relevanten Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 sind im Abschnitt 5.3.1.2.6, sowie in den Tabellen 5-29 bis 5-32 des JCA-Dossiers dargestellt: • Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 (Tabelle 5-29) • Kontinuierliche Analysen der Veränderungen gegenüber Baseline der EORTC QLQ-C30-Skalen (Tabelle 5-31) • Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 (Tabelle 5-32) • Sensitivitätsanalysen ○ Zeit bis zur bestätigten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) oder Tod, beschränkt auf Daten bis Zyklus 6 Tag) (Tabelle 5-32) ○ Zeit bis zur bestätigten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) oder Tod (Tabelle 5-32) • Die Kaplan-Meier Kurven für die Ergebnisse finden sich in Abbildung 5-27 bis 5-62 Für die vorliegende Nutzenbewertung werden insbesondere die Time-to-event-Analysen zur Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung von ≥ 10 Punkten herangezogen, da diese Schwelle der etablierten MID für die EORTC-Skalen entspricht (Tabelle 5-32). <u>Explorative Analyse (Datenschnitt 12.02.2025)</u> Die Analysen der explorativen Analyse (12. Februar 2025) finden sich in Abschnitt 1.12, Tabellen 15-18, Appendix C des JCA-Dossiers. • Rücklaufquoten EORTC QLQ-C30 (Tabelle 15) • Kontinuierliche Analysen der Veränderungen gegenüber Baseline der EORTC QLQ-C30-Skalen (Tabelle 17) • Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 (Tabelle 18). Die Kaplan-Meier Kurven für die Ergebnisse finden sich in Abbildung 19 bis 48.

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMforte	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren offen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich beim EORTC QLQ-C30 um einen patientenberichteten Endpunkt handelt, kann grundsätzlich ein Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Antworten nicht ausgeschlossen werden. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bestehen jedoch nicht. Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, darunter frühe und unausgeglichene Zensierung in den Time-To-Event-Analysen, fehlende Daten in späteren Visiten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des offenen Studiendesigns und den beschriebenen methodischen Limitationen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die PRO-Analysen des EORTC QLQ-C30 zur patientenberichteten Symptomatik zeigten keine konsistenten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In den kontinuierlichen Analysen bis zum definierten Analysezeitpunkt Zyklus 6 Tag 1 waren die Veränderungen gegenüber Baseline in beiden Behandlungsarmen gering und weitgehend vergleichbar; statistisch signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. Für die Symptomskalen (Müdigkeit/Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und Einzelsymptomen (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall, Finanzielle Belastung) zeigten sich bis Zyklus 6 keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen [5]. Die Darstellung der Ergebnisse bis Zyklus 6 Tag 1 erfolgt, da über diesen Zeitpunkt hinaus nur noch ein geringer Anteil auswertbarer Patienten

(< 25 % der randomisierten Population) insbesondere im Atezolizumab-Arm in der Monotherapie verblieb und die Rücklaufquoten während Therapieabbruch und Follow-up deutlich abnahmen, wodurch die Interpretierbarkeit der Daten in späteren Zeitpunkten eingeschränkt ist [5].

In den Time-to-Event-Analysen zur bestätigten Verschlechterung einzelner Symptome ergab sich lediglich für Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter Unterschied zulasten der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab. Sensitivitätsanalysen, die auf Daten bis Zyklus 6 beschränkt waren, zeigten jedoch keine statistische Signifikanz mehr und deuten damit auf eine fehlende Robustheit der beobachteten Effekte hin. Für die übrigen Symptomskalen zeigten sich keine konsistenten oder statistisch robusten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, insbesondere durch frühe, hohe und zwischen den Behandlungsarmen unausgewogene Zensierung in den Time-to-Event-Analysen, substanzielle fehlende Daten zu späteren Erhebungszeitpunkten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen, die insgesamt ein potenzielles Verzerrungsrisiko darstellen.

Insgesamt lassen sich unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen keine belastbaren Hinweise auf einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Analysen der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ableiten.

Die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 werden im JCA-Dossier sowohl für die primäre Analyse als auch für die explorative Analyse dargestellt. Ein detaillierter Verweis auf relevante Analysen und Abbildungen findet sich in Tabelle 4-20.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: Symptomatik anhand EORTC QLQ-LC13

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Symptomatik anhand EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
IMforte	Die Definition des Endpunktes EORTC QLQ-LC13, die Erhebungszeitpunkte, sowie weitere Informationen zur Analysepopulation und der Zensierung finden sich im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.7 sowie in Tabelle 4-10. Darstellung im JCA-Dossier <u>Primäre Analyse (Datenschnitt 29.07.2024)</u> Die relevanten Ergebnisse zum EORTC QLQ-LC13 sind im Abschnitt 5.3.1.2.7, sowie in den Tabellen 5-33 bis 5-36 des JCA-Dossiers dargestellt: • Rücklaufquoten des EORTC QLQ-LC13 (Tabelle 5-33) • Kontinuierliche Analysen der Veränderungen gegenüber Baseline der EORTC QLQ-LC13-Skalen (Tabelle 5-35) • Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 (Tabelle 5-36) • Sensitivitätsanalysen ○ Zeit bis zur bestätigten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) oder Tod, beschränkt auf Daten bis Zyklus 6 Tag) (Tabelle 5-36) ○ Zeit bis zur bestätigten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) oder Tod (Tabelle 5-36) • Die Kaplan-Meier Kurven für die Ergebnisse finden sich in Abbildung 5-63 bis 5-84. • Die Subgruppen Analysen für EORTC QLQ-LC13 finden sich im Annex zum JCA-Report, Factual Accuracy Check [60]. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden insbesondere die Time-to-event-Analysen zur Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung von ≥ 10 Punkten herangezogen, da diese Schwelle der etablierten MID für die EORTC-Skalen entspricht (Tabelle 5-36). <u>Explorative Analyse (Datenschnitt 12.02.2025)</u> Die Analysen der explorativen Analyse (12.Februar 2025) finden sich in Abschnitt 1.13, Tabellen 19-22, Appendix C des JCA-Dossiers. • Rücklaufquoten EORTC QLQ-LC13 (Tabelle 19) • Kontinuierliche Analysen der Veränderungen gegenüber Baseline der EORTC QLQ-LC13-Skalen (Tabelle 21) • Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-LC13 (Tabelle 22). Die Kaplan-Meier Kurven für die Ergebnisse finden sich in Abbildung 49 bis 68.

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMforte	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren offen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich beim EORTC QLQ-LC13 um einen patientenberichteten Endpunkt handelt, kann grundsätzlich ein Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Antworten nicht ausgeschlossen werden. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bestehen jedoch nicht. Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, darunter frühe und unausgeglichene Zensierung in den Time-To-Event-Analysen, fehlende Daten in späteren Visiten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des offenen Studiendesigns und den beschriebenen methodischen Limitationen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC QLQ-LC13 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Auswertungen der lungenkrebspezifischen Symptome anhand des EORTC QLQ-LC13 zeigten keine konsistenten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In den kontinuierlichen Analysen bis zum Analysezeitpunkt Zyklus 6 Tag 1 waren die Veränderungen der Symptomskalen gegenüber Baseline gering und zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar; statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich nicht. Wie schon bei EORTC QLQ-C30 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse bis Zyklus 6 Tag 1, da über diesen Zeitpunkt hinaus nur noch ein geringer Anteil auswertbarer Patienten (< 25 % der randomisierten Population) insbesondere im Atezolizumab-Arm in der Monotherapie verblieben sind und die Rücklaufquoten während Therapieabbruch und Follow-up deutlich abnahmen, wodurch die Interpretierbarkeit der Daten in späteren Zeitpunkten eingeschränkt ist [5].

In den Time-to-Event-Analysen zur bestätigten Verschlechterung einzelner Symptome ergab sich lediglich für Alopezie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie (HR = 0,52; 95-%-KI: 0,27–1,00; p = 0,0453). Dieser Effekt wurde in einer Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung von Tod als konkurrierendem Ereignis bestätigt. Für die übrigen Symptomskalen zeigten sich keine konsistenten oder statistisch robusten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, insbesondere durch frühe und zwischen den Behandlungsarmen unausgewogene Zensierung, fehlende Daten zu späteren Erhebungszeitpunkten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer, die ein potenzielles Verzerrungsrisiko mit sich bringen.

Insgesamt lassen sich unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen keine belastbaren Hinweise auf einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Analysen der EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen ableiten.

Die Ergebnisse zum EORTC QLQ-LC13 werden im JCA-Dossier sowohl für die primäre Analyse als auch für die explorative Analyse dargestellt. Ein detaillierter Verweis auf relevante Analysen und Abbildungen findet sich in Tabelle 4-22.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: Symptomatik anhand EQ-5D-VAS – RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung von EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
IMforte	Die Definition des Endpunktes EQ-5D VAS, die Erhebungszeitpunkte, sowie weitere Informationen zur Analysepopulation und der Zensierung finden sich im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.5 sowie in Tabelle 4-8. Darstellung im JCA-Dossier <u>Primäre Analyse (Datenschnitt 29.07.2024)</u> Im Abschnitt 5.3.1.2.5 des JCA-Dossiers sind folgende, für die Nutzenbewertung relevante Analysen dargestellt: • Rücklaufquoten des EQ-5D-5L (Tabelle 5-25) • Kontinuierliche Analysen der Veränderungen gegenüber Baseline der EQ-5D-VAS (Tabelle 5-27) • Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im EQ-5D-VAS (Tabelle 5-28) inklusive Kaplan-Meier Kurven (Abbildung 5-21 bis 5-26) <u>Explorative Analyse (Datenschnitt 12.02.2025)</u> In Abschnitt 1.11 des Appendix C des JCA-Dossiers sind folgende, für die Nutzenbewertung relevante Analysen dargestellt: • Rücklaufquoten des EQ-5D-5L (Tabelle 11) • Kontinuierliche Analysen der Veränderungen gegenüber Baseline der EQ-5D-5L-Skalen (Tabelle 13) • Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im EQ-5D-VAS (Tabelle 14) inklusive Kaplan-Meier Kurven (Abbildung 13-18)

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMforte	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren offen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich beim EQ-5D-VAS um einen patientenberichteten Endpunkt handelt, kann grundsätzlich ein Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Antworten nicht ausgeschlossen werden. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bestehen jedoch nicht. Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, darunter frühe und unausgeglichene Zensierung in den Time-To-Event-Analysen, fehlende Daten in späteren Visiten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des offenen Studiendesigns und den beschriebenen methodischen Limitationen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EQ-5D-VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der patientenberichteten Endpunkt der Kategorie Morbidität wurden zudem anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L (EQ-5D-VAS) erhoben. In den kontinuierlichen Analysen bis zum gewählten Analysezeitpunkt Zyklus 6 Tag 1 zeigten sich in beiden

Behandlungsarmen nur geringe Veränderungen gegenüber Baseline. Die LS-Mean-Veränderung betrug –5,4 Punkte im Arm mit Lurbinectedin + Atezolizumab und –4,55 Punkte im Arm mit Atezolizumab allein. Unter Berücksichtigung der vom IQWiG empfohlenen MID von 15 Punkten sind diese Veränderungen nicht als klinisch bedeutsam zu bewerten [61]. Die Darstellung der Ergebnisse bis Zyklus 6 Tag 1 erfolgte aus denselben Gründen wie schon in den Abschnitten für EORTC QLQ-C30 und EORTC LC13 beschrieben [5]. Auch in den Time-to-Event-Analysen zur Verschlechterung des EQ-5D-VAS zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug in beiden Behandlungsarmen etwa 6,2 Monate.

Insgesamt ergeben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands, gemessen anhand des EQ-5D-VAS. Die beobachteten Effekte waren gering und zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Die Ergebnisse zu EQ-5D VAS werden im JCA-Dossier sowohl für die primäre Analyse als auch für die explorative Analyse dargestellt. Ein detaillierter Verweis auf relevante Analysen und Abbildungen findet sich in Tabelle 4-24.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-26: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
IMforte	Die Definition des Endpunktes EORTC QLQ-C30, die Erhebungszeitpunkte, sowie weitere Informationen zur Analysepopulation und der Zensierung finden sich im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.6 sowie in Tabelle 4-9. Darstellung im JCA-Dossier <u>Primäre Analyse (Datenschnitt 29.07.2024)</u> Die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 sind im Abschnitt 5.3.1.2.6, in den Tabellen 5-29 bis 5-32 des JCA-Dossiers dargestellt. Folgende, für die Nutzenbewertung relevante Analysen sind dargestellt: • Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 (Tabelle 5-29) • Kontinuierliche Analysen der Veränderungen gegenüber Baseline der EORTC QLQ-C30-Skalen (Tabelle 5-31) • Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 (Tabelle 5-32) inklusive Kaplan-Meier Kurven (Abbildung 5-42 bis 5-62). • Sensitivitätsanalysen ○ Zeit bis zur bestätigten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) oder Tod, beschränkt auf Daten bis Zyklus 6 Tag) (Tabelle 5-32) ○ Zeit bis zur bestätigten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) oder Tod (Tabelle 5-32) • Die Subgruppen Analysen für EORTC QLQ-C30 finden sich im Annex zum JCA-Report, Factual Accuracy Check [60] Für die vorliegende Nutzenbewertung werden insbesondere die Time-to-event-Analysen zur Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung von ≥ 10 Punkten herangezogen, da diese Schwelle der etablierten MID für die EORTC-Skalen entspricht [62].

	<u>Explorative Analyse (Datenschnitt 12.02.2025)</u> Die Ergebnisse der explorativen Analyse finden sich in Abschnitt 1.12 im Appendix C des JCA-Dossiers. • Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 (Tabelle 15) • Kontinuierliche Analysen der Veränderungen gegenüber Baseline der EORTC QLQ-C30-Skalen (Tabelle 17) • Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 (Tabelle 18) sowie die dazugehörigen Kaplan-Meier Kurven (Abbildungen 34 bis 48).
--	---

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMforte	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren offen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da es sich beim EORTC QLQ-C30 um einen patientenberichteten Endpunkt handelt, kann grundsätzlich ein Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Antworten nicht ausgeschlossen werden. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bestehen jedoch nicht. Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, darunter frühe und unausgeglichene Zensierung in den Time-To-Event-Analysen, fehlende Daten in späteren Visiten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des offenen Studiendesigns und den beschriebenen methodischen Limitationen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde unter anderem anhand des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Analysen zeigten insgesamt keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In den kontinuierlichen Analysen waren die Veränderungen der Skalenwerte gegenüber Baseline über die betrachteten Zeitpunkte hinweg gering und zwischen der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab und der Atezolizumab-Monotherapie weitgehend vergleichbar.

In den Time-to-Event-Analysen zur bestätigten Verschlechterung einzelner Dimensionen zeigten sich vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede, unter anderem für Übelkeit und Erbrechen, mit einem Nachteil für die Kombinationstherapie. Diese Effekte waren jedoch nicht konsistent über verschiedene Analysen hinweg und konnten in Sensitivitätsanalysen nicht bestätigt werden.

Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, insbesondere durch frühe und zwischen den Behandlungsarmen unausgewogene Zensierung, fehlende Daten zu späteren Erhebungszeitpunkten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer. Insgesamt ergeben sich keine konsistenten oder belastbaren Hinweise auf einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 werden im JCA-Dossier sowohl für die primäre Analyse als auch für die explorative Analyse dargestellt. Ein detaillierter Verweis auf relevante Analysen und Abbildungen findet sich in Tabelle 4-26.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST)

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST)

Studie	Operationalisierung
IMforte	Definition Der Endpunkt „qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität“ (Quality-adjusted Time Without Symptoms or Toxicity, Q-TWiST) beschreibt die qualitätsadjustierte Überlebenszeit von Patienten unter Berücksichtigung sowohl der Wirksamkeit als auch der Verträglichkeit einer Therapie [38]. Ziel des Endpunkts ist es, den klinischen Nutzen einer Behandlung umfassender abzubilden, indem Überlebenszeit, Krankheitskontrolle, Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität in einem gemeinsamen Maß zusammengeführt werden [38, 39]. Im Gegensatz zu einer isolierten Betrachtung von Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkten integriert Q-TWiST sowohl Überlebenszeit als auch therapiebedingte Toxizität und gesundheitsbezogene Lebensqualität in einem gemeinsamen Endpunkt. Q-TWiST wird seit vielen Jahren in der Onkologie als ergänzende Methode zur Nutzen-Risiko-Bewertung von

	Therapien eingesetzt und wurde bereits in klinischen Studien verschiedener Tumorerkrankungen angewendet [40-42]. Zur Charakterisierung des Nutzen-Risiko-Profiles von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab wurde auf Basis der IMforte-Studie eine Post-hoc-Q-TWiST-Analyse durchgeführt [39, 63]. Dabei wurde untersucht, ob der beobachtete Vorteil im Gesamtüberleben mit einer Verbesserung der qualitätsadjustierten Überlebenszeit einhergeht. Hierzu wurde die Überlebenszeit der Patienten entsprechend der etablierten Q-TWiST-Methodik in drei Gesundheitszustände unterteilt: OS = TOX + TWiST + REL Dabei bezeichnete: • TOX (Toxicity) die Zeit mit unerwünschten Ereignissen vom Grad ≥ 3 vor Krankheitsprogression. In einer Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 2 berücksichtigt. • TWiST (Time Without Symptoms or Toxicity) die Zeit ohne relevante Toxizität vor Krankheitsprogression. TWiST entspricht der progressionsfreien Überlebenszeit abzüglich der Zeit mit Toxizität: $\text{TWiST} = \text{PFS} - \text{TOX}$ • REL (Relapse) die Zeit zwischen Krankheitsprogression und Tod. REL entspricht der Differenz aus Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben: $\text{REL} = \text{OS} - \text{PFS}$ Die durchschnittliche Zeit in den einzelnen Gesundheitszuständen wurde mithilfe der eingeschränkten mittleren Überlebenszeit (Restricted Mean Survival Time, RMST) bestimmt. Die Berechnung erfolgte als Fläche unter den jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven. Zur Berücksichtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die einzelnen Gesundheitszustände mit Utility Weights gewichtet. Diese basierten auf den patientenberichteten Ergebnissen des EQ-5D-5L-Fragebogens, der während der Behandlung sowie in der Nachbeobachtung erhoben wurde. Der Q-TWiST-Gesamtwert wurde anschließend wie folgt berechnet: Q-TWiST = (TOX × Utility TOX) + (TWiST × Utility TWiST) + (REL × Utility REL) Zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse wurde zusätzlich eine Schwellenwertanalyse durchgeführt, in der unterschiedliche Utility Weights für die Zustände TOX und REL angenommen wurden. Die statistische Unsicherheit wurde mittels nichtparametrischem Bootstrapping mit 1.000 Wiederholungen bestimmt und durch 95-%-Konfidenzintervalle dargestellt. Erhebungszeitpunkt Die Utility Weights für die Q-TWiST-Berechnung wurden aus EQ-5D-5L-Daten abgeleitet. Die Erhebung erfolgte an: - Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 - anschließend in jedem zweiten Behandlungszyklus sowie bei Therapieende - Nachbeobachtung: nach 3 bzw. 6 Monaten. Analysepopulation Q-TWiST wurde in der SAS aufgenommen. Darstellung im Dossier <u>Primäre Analyse (Datenschnitt 29.07.2024)</u> • EQ-5D-5L-basierte Utility Weight für die Q-TWiST-Gesundheitszustände nach Behandlungsarm (Tabelle 4-30) • Mittlere Dauer von PFS, OS und Q-TWiST (Tabelle 4-31) • Kaplan-Meier-Kurven für TOX, TWiST und REL in beiden Behandlungsarmen (Abbildung 4-2)
--	---

	- Entwicklung der Q-TWiST-Differenz und des relativen Zugewinns über die Nachbeobachtungszeit seit Randomisierung (Abbildung 4-3) - Schwellenwertanalyse der Utility Weights für TOX und REL (Abbildung 4-4).
--	--

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität (Q-TWiST) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMforte	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität“ (Q-TWiST) ergibt sich aus den Verzerrungspotenzialen der in die Berechnung einfließenden Einzelendpunkte OS, PFS, EQ-5D.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität (Q-TWiST) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-30: EQ-5D-5L-basierte Utility Weight für die Q-TWiST-Gesundheitszustände nach Behandlungsarm

IMforte Gesundheitszustand	Utility weight ¹ Mittelwert [95%-KI]	
	Lurbinectedin + Atezolizumab n = 242	Atezolizumab n = 241
TOX	0,83 [0,80; 0,87]	0,83 [0,77; 0,89]
TWiST	0,84 [0,82; 0,86]	0,83 [0,80; 0,85]
REL	0,78 [0,74; 0,82]	0,76 [0,73; 0,80]
1 Basierend auf den Regressionskoeffizienten eines linearen Mixed-Effects-Modells mit Gesundheitszustand (TOX, TWiST, REL), geplanter Behandlung und der Interaktion zwischen Gesundheitszustand und geplanter Behandlung als festen Effekten sowie Interzept und Steigung als zufälligen Effekten. Zur Modellierung der Korrelation innerhalb eines Patienten wurde eine autoregressive Kovarianzmatrix verwendet.		

Die Q-TWiST-Analyse wurde auf Basis aller randomisierten Patienten der IMforte-Studie zum Datenschnitt vom 29. Juli 2024 durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Analyse betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 15,0 Monate. Bei 174 Patienten (72 %) im Lurbinectedin + Atezolizumab-Arm sowie bei 202 Patienten (84 %) im Atezolizumab-Arm war eine Krankheitsprogression oder ein Todesfall eingetreten. Die aus den EQ-5D-5L-Daten abgeleiteten Utility Weights waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und fielen für den Gesundheitszustand nach Progression (REL) numerisch niedriger aus als für die Zustände TWiST und TOX (siehe Tabelle 4-30).

Unter Lurbinectedin + Atezolizumab zeigte sich eine längere qualitätsadjustierte Überlebenszeit als unter Atezolizumab allein. Der mittlere Q-TWiST-Wert betrug 12,2 Monate im Kombinationsarm gegenüber 10,2 Monaten im Kontrollarm. Dies entspricht einem Zugewinn an qualitätsadjustierter Überlebenszeit von 14,9 %, welcher gemäß den Kriterien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) als klinisch relevant angesehen wird (siehe Tabelle 4-31 [64]).

Die Patienten im Kombinationsarm verbrachten zudem einen größeren Anteil ihrer Überlebenszeit im Zustand ohne Symptome oder relevante Toxizität (TWiST). Der Anteil der Überlebenszeit im TWiST-Zustand betrug 66 % unter Lurbinectedin + Atezolizumab gegenüber 50 % unter Atezolizumab. Die mittlere Dauer des TWiST-Zustands lag bei 9,8 Monaten im Kombinationsarm und bei 6,4 Monaten im Kontrollarm. Patienten unter Lurbinectedin + Atezolizumab verbrachten damit durchschnittlich 3,4 Monate länger ohne Krankheitsprogression und ohne relevante therapiebedingte Toxizität.

Tabelle 4-31: Mittlere Dauer von PFS, OS und Q-TWiST

Monate Mittelwert [95-%-KI]	Lurbinectedin + Atezolizumab n = 242	Atezolizumab n = 242	Differenz	Relativer Zugewinn ¹
PFS ²	10,5 [9,1; 11,9]	6,8 [5,4; 8,1]	3,7 [1,8; 5,6]	
OS ²	14,8 [13,5; 16,1]	12,9 [11,6; 14,2]	2,0 [0,1; 3,8]	
TWiST % Überlebenszeit	9,8 [8,4; 11,2] 66 %	6,4 [5,2; 7,7] 50 %	3,4 [1,5; 5,2] 16 %	
TOX % Überlebenszeit	0,7 [0,5; 0,9] 5 %	0,3 [0,1; 0,5] 2 %	0,4 [0,1; 0,6] 3 %	
REL % Überlebenszeit	4,4 [2,8; 6,0] 29 %	6,1 [4,6; 7,6] 47 %	-1,8 [-4,0; 0,4] -18 %	
Q-TWiST	12,2 [11,1; 13,2]	10,2 [9,2; 11,3]	1,9 [0,5; 3,4]	14,9 %
1 Berechnet als Quotient aus der Differenz und dem mittleren Gesamtüberleben (OS) im Atezolizumab-Arm. 2 Das mediane PFS und das mediane OS betrugen im Lurbinectedin- plus Atezolizumab-Arm 5,4 bzw. 13,2 Monate und im Atezolizumab-Arm 2,1 bzw. 10,2 Monate.				

In einer Sensitivitätsanalyse, in der bereits unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 2 als Toxizität berücksichtigt wurden, zeigte sich weiterhin ein konsistenter Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie. Der Unterschied im Q-TWiST betrug 1,9 Monate (95-%-KI: 0,5; 3,4) und entsprach einem relativen Zugewinn an qualitätsadjustierter Überlebenszeit von 15,0 %.

Der größte Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde zum maximalen Nachbeobachtungszeitpunkt von 26,1 Monaten beobachtet. Darüber hinaus zeigte sich, dass der relative Zugewinn an qualitätsadjustierter Überlebenszeit mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer weiter zunahm (siehe Abbildung 4-3).

Die Robustheit der Ergebnisse wurde zusätzlich im Rahmen einer Schwellenwertanalyse untersucht. Über sämtlichen analysierten Kombinationen von Utility Weights hinweg zeigte

sich ein konsistenter Vorteil zugunsten von Lurbinectedin + Atezolizumab (siehe Abbildung 4-4). Unter Verwendung standardisierter Utility Weights (TOX = 0,5; TWiST = 1,0; REL = 0,5) war die qualitätsadjustierte Überlebenszeit unter der Kombinationstherapie um 2,7 Monate länger als unter Atezolizumab allein (95%-KI: 1,2; 4,2), entsprechend einem relativen Zugewinn von 21 %. Es wurde die maximale Nachbeobachtungszeit von 26,1 Monaten verwendet. Für den Gesundheitszustand TWiST wurde ein Utility Weight von 1,0 angenommen. Die statistische Signifikanz wurde anhand eines nominalen p-Werts von $< 0,05$ bestimmt.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Q-TWiST-Analyse einen klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Lurbinectedin + Atezolizumab. Patienten verbrachten unter der Kombinationstherapie einen größeren Anteil ihrer Überlebenszeit ohne Krankheitsprogression und ohne relevante Toxizität, was auf eine Verbesserung der qualitätsadjustierten Überlebenszeit und ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil der Kombinationstherapie in der Erhaltungstherapie des ES-SCLC hinweist.

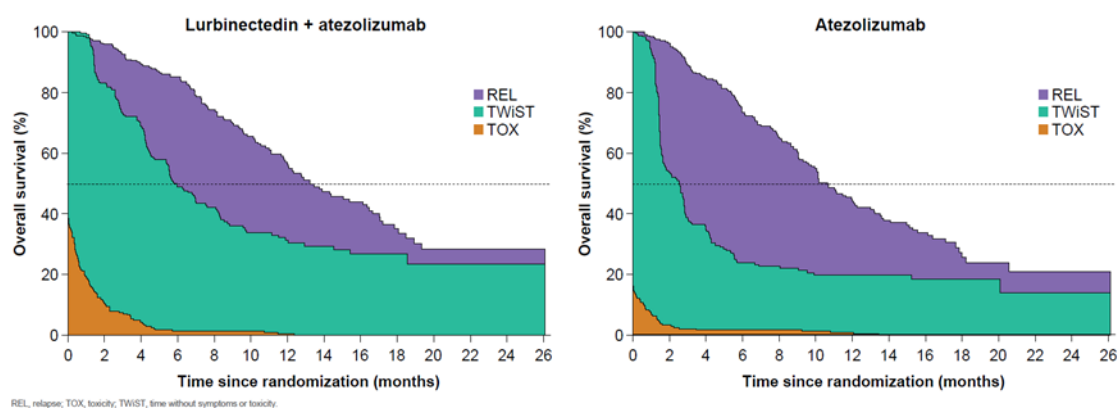


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für TOX, TWiST und REL in beiden Behandlungsarmen. IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024

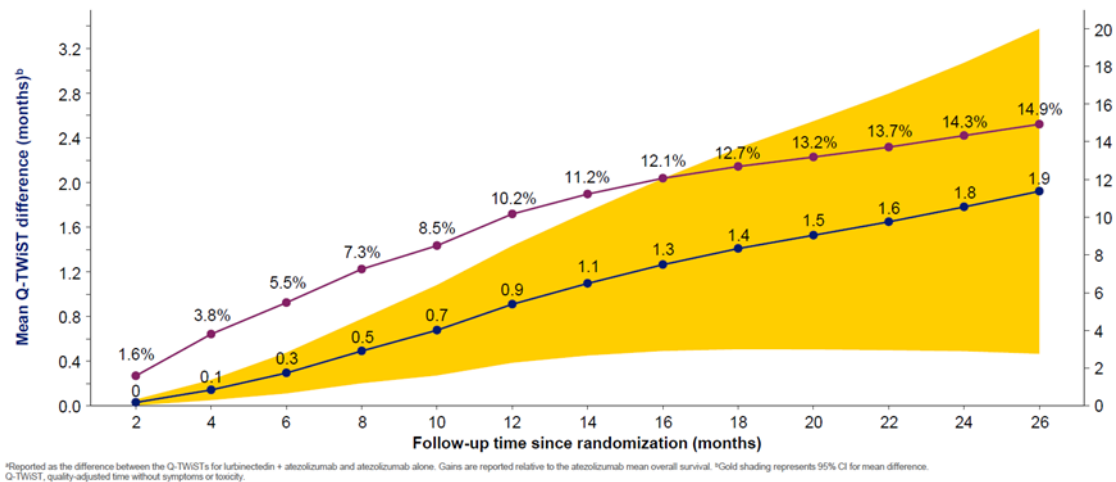


Abbildung 4-3: Entwicklung der Q-TWiST-Differenz und des relativen Zugewinns über die Nachbeobachtungszeit seit Randomisierung. IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024

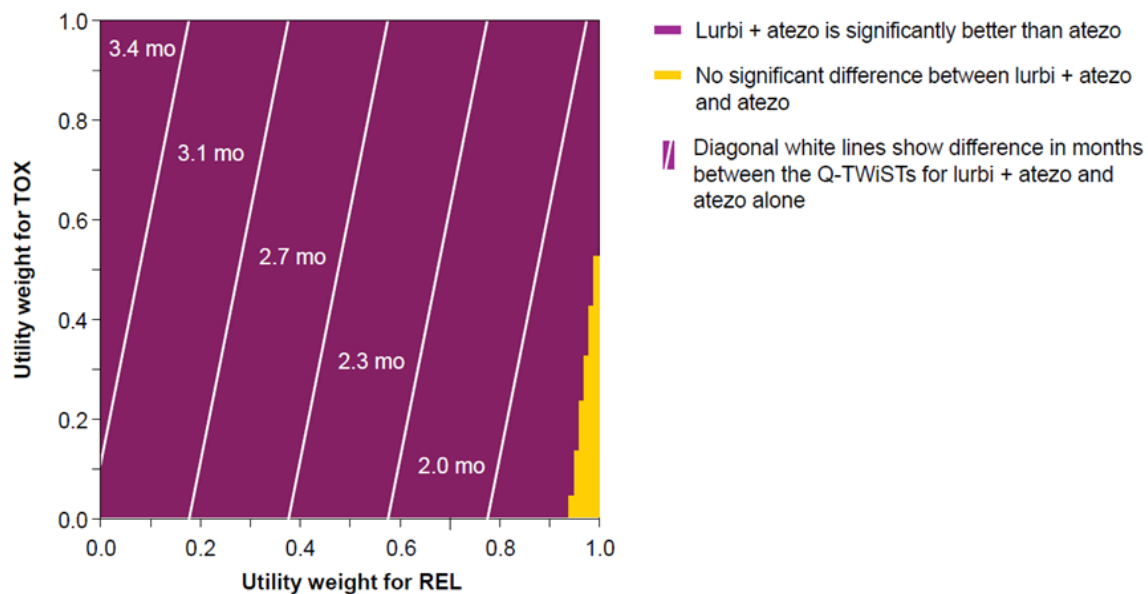


Abbildung 4-4: Schwellenwertanalyse der Utility Weights für TOX und REL. IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024

4.3.1.3.1.9 Sicherheit: EORTC IL46 – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von EORTC IL46

Studie	Operationalisierung
IMforte	Definition Der EORTC IL46 ist ein einzelnes Item zur Erfassung der subjektiven Belastung durch therapiebedingte Nebenwirkungen. Der Fragebogen leitet mit der Aussage ein, dass Patienten gelegentlich verschiedene Symptome oder Probleme berichten, und bittet darum anzugeben, in welchem Ausmaß diese in der vergangenen Woche aufgetreten sind. Die zentrale Frage lautet: „To what extent have you been troubled with side-effects from your treatment?“ Die Antwort erfolgt auf einer 4-stufigen Likert-Skala, die den Grad der empfundenen Belastung abbildet: 1 = not at all, 2 = a little, 3 = quite a bit, 4 = very much. Damit erfasst das Instrument die subjektive Gesamtbelastung durch Nebenwirkungen, als patientenberichteten Endpunkt. Für die Auswertung des EORTC IL46 wurden die Antwortkategorien 1 und 2 sowie 3 und 4 der Likert-Skala jeweils zusammengefasst. Erhebungszeitpunkt Der Fragebogen EORTC IL46 wurde zu fest definierten Zeitpunkten im Studienverlauf erhoben. Die Erfassung erfolgte jeweils zu Beginn des Klinikbesuchs, vor der Diskussion des Gesundheitszustands des Patienten, vor der Besprechung von Laborwerten oder medizinischen Unterlagen sowie vor der Gabe der Studienmedikation und vor allen weiteren studienbezogenen Untersuchungen, die die Antworten beeinflussen könnten. Sofern Laboruntersuchungen an einem anderen Tag oder in einer anderen Einrichtung durchgeführt wurden, konnten diese vor der PRO-Erhebung erfolgen, sofern die Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt noch nicht mit dem Patienten besprochen worden waren. Wurde ein Fragebogen ausgefüllt, die Studienmedikation jedoch am selben Tag aus medizinischen Gründen nicht verabreicht, blieb der ausgefüllte Fragebogen für diesen Zeitpunkt gültig und wurde nicht erneut erhoben. Die Erhebung des EORTC IL46 erfolgte: - während der Erhaltungsphase an Zyklus 1, Tag 1 (Baseline), Zyklus 2–5 jeweils an Tag 1, - ab Zyklus 6 an jedem zweiten Behandlungszyklus (z. B. Zyklus 6, 8, 10 etc.), jeweils vor Gabe der Studienmedikation, - zusätzlich beim Abbruch der Studientherapie. Der Fragebogen wurde vom Patienten selbstständig über ein elektronisches PRO-System (ePRO) am Studienzentrum oder – in Ausnahmefällen – auch remote ausgefüllt. Analysepopulation

	Der EORTC IL46 wurde in der SAS aufgenommen. Darstellung in diesem Dossier • Rücklaufquoten EORTC IL46 (Tabelle 4-34) • Ergebnisse EORTC IL46 (Tabelle 4-35) Das Instrument umfasst ein einzelnes Item zur Bewertung der durch die Behandlung empfundenen Belastung („In welchem Ausmaß waren Sie in der vergangenen Woche durch Nebenwirkungen Ihrer Behandlung beeinträchtigt?). Die Auswertung erfolgte als binäre Analyse, bei der der Anteil der Studienteilnehmer mit geringer bzw. keiner Nebenwirkungsbelastung („überhaupt nicht/nur wenig“) zwischen den Behandlungsarmen verglichen wurde. Der Endpunkt EORTC-IL46 wurde im JCA-Dossier nicht dargestellt und wird daher ausschließlich im vorliegenden Dossier berichtet.
--	---

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC IL46 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMforte	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkts EORTC IL46 erfolgte im offenen Studiendesign, sodass ein Einfluss auf die Antworten grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bestehen jedoch nicht. Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt. Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, insbesondere die unterschiedliche Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des offenen Studiendesigns und den beschriebenen methodischen Limitationen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC IL46 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Rücklaufquote des Fragebogens war in der Erhaltungsphase zunächst hoch. In der Kombinationstherapie lag sie durchgehend über 80 %, während in der Kontrollgruppe mit Atezolizumab der niedrigste Rücklaufwert bei 91,9 % zu Zyklus 8, Tag 1 beobachtet wurde (siehe Tabelle 4-34). In den späteren Erhebungen nahm die Zahl der auswertbaren Fragebögen jedoch deutlich ab. Bei den Follow-Up-Besuchen lagen die Rücklaufquoten nur noch bei 19,8 % bzw. 28,8 % im Monat 3 sowie bei 11 % bzw. 14 % im Monat 6. Damit ist die Aussagekraft der Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten erheblich eingeschränkt und die Ergebnisse sind insgesamt mit Vorsicht zu interpretieren.

Tabelle 4-34: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC IL46 aus RCT IMforte mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Zeitpunkt	Lurbinectedin + Atezolizumab		Atezolizumab	
	Anzahl der für die Erhebung verfügbaren Patienten n (% zu Baseline) ¹	Anzahl der Patienten mit ausgefülltem IL46 (% der dafür berechtigten Patienten) ²	Anzahl der für die Erhebung verfügbaren Patienten n (% zu Baseline) ¹	Anzahl der Patienten mit ausgefülltem IL46 (% der dafür berechtigten Patienten) ²
Primäre Analyse (Datenschnitt 29.07.2024)				
Baseline	227 (100)	205 (90,3)	215 (100)	200 (93,0)
Zyklus 2 Day 1	211 (93,0)	177 (83,9)	211 (98,1)	194 (91,9)
Zyklus 3 Day 1	192 (84,6)	155 (80,7)	168 (78,1)	160 (95,2)
Zyklus 4 Day 1	174 (76,7)	147 (84,5)	134 (62,3)	124 (92,5)
Zyklus 5 Day 1	149 (65,6)	128 (85,9)	95 (44,2)	91 (95,8)
Zyklus 6 Day 1	141 (62,1)	121 (85,8)	69 (32,1)	65 (94,2)
Zyklus 8 Day 1	107 (47,1)	93 (86,9)	49 (22,8)	45 (91,8)
Zyklus 10 Day 1	80 (35,2)	72 (90,0)	37 (17,2)	35 (94,6)
Follow-Up Monat 3	45 (19,8)	39 (86,7)	62 (28,8)	53 (85,5)

Follow-Up Monat 6	25 (11)	24 (96,0)	30 (14)	24 (80,0)
Explorative Analyse (Datenschnitt 12.02.2025)				
Baseline	228 (100)	206 (90,4)	214 (100)	199 (93,0)
Zyklus 2 Day 1	212 (93,0)	178 (84,0)	212 (99,1)	195 (92,0)
Zyklus 3 Day 1	191 (83,8)	156 (81,7)	167 (78,0)	161 (96,4)
Zyklus 4 Day 1	174 (76,3)	147 (84,5)	134 (62,6)	124 (92,5)
Zyklus 5 Day 1	150 (65,8)	128 (85,3)	96 (44,9)	92 (95,8)
Zyklus 6 Day 1	145 (63,6)	125 (86,2)	72 (33,6)	68 (94,4)
Zyklus 8 Day 1	119 (52,2)	104 (87,4)	55 (25,7)	51 (92,7)
Zyklus 10 Day 1	97 (42,5)	88 (90,7)	45 (21,0)	43 (95,6)
Follow-Up Monat 3	51 (22,4)	44 (86,3)	73 (34,1)	62 (84,9)
Follow-Up Monat 6	29 (12,7)	28 (96,6)	40 (18,7)	34 (85,0)
EORTC IL46: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Item List 46; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt 1: Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben. 2: Mindestens eine Frage wurde beantwortet. Es wurden alle von den Patienten ausgefüllten Fragebögen berücksichtigt, einschließlich solcher aus Visiten, bei denen die Studienmedikation nicht mehr verabreicht wurde. Im CSR der Studie IMforte wurden Fragebögen, die nach Beendigung der Erhaltungstherapie ausgefüllt wurden, jedoch als nicht vollständig gekennzeichnet und nicht in die Analyse einbezogen (mit Ausnahme der Follow-up-Erhebungen nach 3 und 6 Monaten).				

Über alle Erhebungszeitpunkte hinweg berichtete der überwiegende Teil der Patienten in beiden Behandlungsarmen, „überhaupt nicht“ oder „nur wenig“ durch Nebenwirkungen beeinträchtigt zu sein (Anteile zwischen 80–95 %, Tabelle 4-35). Zu Baseline bestanden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ab Zyklus 3 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zulasten der Kombinationstherapie gegenüber der Atezolizumab-Monotherapie. Diese Unterschiede sind vor dem Hintergrund der im Studienverlauf deutlich abnehmenden Patientenzahlen zu interpretieren. Aufgrund der kürzeren Behandlungsdauer im Atezolizumab-Arm standen in späteren Zyklen deutlich weniger Studienteilnehmer für PRO-Erhebungen zur Verfügung. Während die Rücklaufquoten unter den jeweils verfügbaren Patienten in beiden Armen hoch waren, reduzierte sich die absolute Zahl der auswertbaren Fragebögen insbesondere im Kontrollarm deutlich. In späteren Erhebungen ab Zyklus 8 sowie in den Follow-up-Erhebungen zeigten sich keine konsistenten Unterschiede mehr zwischen den Behandlungsarmen. Dadurch ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten eingeschränkt.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse des primären Datenschnitts, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten die therapieassoziierten Nebenwirkungen sowohl unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab als auch unter der Atezolizumab-Monotherapie als gering belastend bewertete. Im EORTC IL46-Fragebogen berichteten zu Beginn der Erhaltungstherapie 90,3 % der Patienten im Kombinationsarm sowie 93,0 % im Monotherapiearm, durch Nebenwirkungen „überhaupt nicht“ oder nur „ein wenig“ beeinträchtigt zu sein. Auch im weiteren Verlauf bis Zyklus 6 blieb dieser Anteil in beiden Behandlungsarmen auf einem hohen Niveau [5]. Insgesamt weist dies trotz einer tendenziell höheren subjektiv berichteten Nebenwirkungsbelastung unter der Kombinationstherapie auf eine insgesamt gute Handhabbarkeit der Behandlung hin und steht im Einklang mit den Ergebnissen zu ärztlich berichteten unerwünschten Ereignissen.

Die Ergebnisse der explorativen Analyse (Datenschnitt 12.02.2025) bestätigen die Befunde des primären Datenschnitts. Auch im explorativen Datenschnitt zeigten sich in den frühen Behandlungszyklen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Kombinationstherapie, während in späteren Erhebungszeitpunkten keine konsistenten Unterschiede mehr zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurden. Insgesamt ergibt sich somit kein verändertes Bild, und die Ergebnisse stützen weiterhin die Einschätzung einer nur geringen und nicht über den Studienverlauf hinweg konsistenten Erhöhung der patientenberichteten Nebenwirkungsbelastung unter der Kombinationstherapie (siehe Tabelle 4-35).

Die Interpretation der PRO-Ergebnisse ist insgesamt durch methodische Limitationen sowie substanzielle fehlende Daten in den Follow-Up-Erhebungen sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer eingeschränkt. Zudem zeigten sich über die verschiedenen Erhebungszeitpunkte hinweg keine konsistenten oder belastbaren Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse einen leichten Nachteil für die Kombinationstherapie hinsichtlich der patientenberichteten Nebenwirkungsbelastung; das Ausmaß der Unterschiede ist jedoch insgesamt gering.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für EORTC IL46 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, primärer und explorativer Datenschnitt.

EORTC IL46: „In welchem Ausmaß waren Sie in der vergangenen Woche durch Nebenwirkungen Ihrer Behandlung beeinträchtigt?“					
Angabe: Überhaupt nicht/nur wenig					
Behandlung	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Primäre Analyse (Datenschnitt 29.07.2024)					
Erhebung: Baseline					
Lurbinectedin + Atezolizumab	227	205 (90,3)	0,70 [0,35; 1,39] 0,3035	0,97 [0,92; 1,03] 0,3014	-2,71 [-8,31; 2,88] 0,3444
Atezolizumab	215	200 (93)			

Erhebung: Zyklus 2 Tag 1					
Lurbinectedin + Atezolizumab	211	177 (83,9)	0,46 [0,25; 0,85]	0,91 [0,85; 0,98]	-8,06 [-14,70; -1,41]
Atezolizumab	211	194 (91,9)	0,0112	0,0118	0,0138
Erhebung: Zyklus 3 Tag 1					
Lurbinectedin + Atezolizumab	192	155 (80,7)	0,21 [0,09; 0,46]	0,85 [0,78; 0,92]	-14,51 [-21,51; -7,51]
Atezolizumab	168	160 (95,2)	<0,0001	<0,0001	0,0000
Erhebung: Zyklus 4 Tag 1					
Lurbinectedin + Atezolizumab	174	147 (84,5)	0,44 [0,20; 0,94]	0,91 [0,84; 0,99]	-8,05 [-15,70; -0,41]
Atezolizumab	134	124 (92,5)	0,0314	0,0253	0,0380
Erhebung: Zyklus 5 Tag 1					
Lurbinectedin + Atezolizumab	149	128 (85,9)	0,27 [0,09; 0,81]	0,90 [0,83; 0,97]	-9,88 [-17,64; -2,13]
Atezolizumab	95	91 (95,8)	0,0132	0,0059	0,0167
Erhebung: Zyklus 6 Tag 1					
Lurbinectedin + Atezolizumab	141	121 (85,8)	0,37 [0,12; 1,14]	0,91 [0,83; 1,00]	-8,39 [-17,44; 0,66]
Atezolizumab	69	65 (94,2)	0,0734	0,0401	0,0865
Erhebung: Zyklus 8 Tag 1					
Lurbinectedin + Atezolizumab	107	93 (86,9)	0,59 [0,18; 1,90]	0,95 [0,85; 1,06]	-4,92 [-16,39; 6,55]
Atezolizumab	49	45 (91,8)	0,3734	0,3319	0,4205
Erhebung: Zyklus 10 Tag 1					
Lurbinectedin + Atezolizumab	80	72 (90,0)	0,51 [0,10; 2,55]	0,95 [0,86; 1,06]	-4,59 [-16,38; 7,20]
Atezolizumab	37	35 (94,6)	0,4105	0,3579	0,4770
Erhebung: Langzeit Follow-Up Monat 3					
Lurbinectedin + Atezolizumab	45	39 (86,7)	1,10 [0,36; 3,36]	1,01 [0,87; 1,18]	1,18 [-13,98; 16,35]
Atezolizumab	62	53 (85,5)	0,8625	0,8610	0,9561
Erhebung: Langzeit Follow-Up Monat 6					
Lurbinectedin + Atezolizumab	25	24 (96,0)	6,00	1,20	16,00

Atezolizumab	30	24 (80,0)	[0,67; 53,68] 0,0790	[0,99; 1,46] 0,0683	[-3,91; 35,91] 0,1156
Explorative Analyse (Datenschnitt 12.02.2025)					
Erhebung: Baseline					
Lurbinectedin + Atezolizumab	228	206 (90,4)	0,71 [0,36; 1,40]	0,97 [0,92; 1,03]	-2,64 [-8,23; 2,95]
Atezolizumab	214	199 (93,0)	0,3172	0,3148	0,3590
Erhebung: Zyklus 2 Tag 1					
Lurbinectedin + Atezolizumab	212	178 (84,0)	0,46 [0,25; 0,85]	0,91 [0,85; 0,98]	-8,02 [-14,64; -1,40]
Atezolizumab	212	195 (92,0)	0,0112	0,0118	0,0139
Erhebung: Zyklus 3 Tag 1					
Lurbinectedin + Atezolizumab	191	156 (81,7)	0,17 [0,07; 0,41]	0,85 [0,79; 0,91]	-14,73 [-21,46; -8,00]
Atezolizumab	167	161 (96,4)	<0,0001	<0,0001	0,0000
Erhebung: Zyklus 4 Tag 1					
Lurbinectedin + Atezolizumab	174	147 (84,5)	0,44 [0,20; 0,94]	0,91 [0,84; 0,99]	-8,05 [-15,70; -0,41]
Atezolizumab	134	124 (92,5)	0,0314	0,0253	0,0380
Erhebung: Zyklus 5 Tag 1					
Lurbinectedin + Atezolizumab	150	128 (85,3)	0,25 [0,08; 0,76]	0,89 [0,82; 0,96]	-10,50 [-18,28; -2,72]
Atezolizumab	96	92 (95,8)	0,0091	0,0037	0,0116
Erhebung: Zyklus 6 Tag 1					
Lurbinectedin + Atezolizumab	145	125 (86,2)	0,37 [0,12; 1,12]	0,91 [0,84; 0,99]	-8,24 [-16,99; 0,52]
Atezolizumab	72	68 (94,4)	0,0691	0,0373	0,0816
Erhebung: Zyklus 8 Tag 1					
Lurbinectedin + Atezolizumab	119	104 (87,4)	0,54 [0,17; 1,72]	0,94 [0,85; 1,04]	-5,33 [-15,75; 5,09]
Atezolizumab	55	51 (92,7)	0,2958	0,2489	0,3355
Erhebung: Zyklus 10 Tag 1					
Lurbinectedin + Atezolizumab	97	88 (90,7)	0,45 [0,09; 2,20]	0,95 [0,87; 1,04]	-4,83 [-14,80; 5,13]
Atezolizumab	45	43 (95,6)	0,3178	0,2559	0,3721
Erhebung: Langzeit Follow-Up Monat 3					
Lurbinectedin + Atezolizumab	51	44 (86,3)	1,12 [0,40; 3,10]	1,02 [0,88; 1,18]	1,34 [-12,83; 15,52]
Atezolizumab	73	62 (84,9)	0,8352	0,8332	0,9188

Erhebung: Langzeit Follow-Up Monat 6					
Lurbinectedin + Atezolizumab	29	28 (96,6)	4,94 [0,56; 43,51]	1,14 [0,98; 1,32]	11,55 [-4,33; 27,43]
Atezolizumab	40	34 (85,0)	0,1194	0,0898	0,1649

4.3.1.3.1.10 Sicherheit: NCI PRO-CTCAE - RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von NCI PRO-CTCAE

Studie	Operationalisierung
IMforte	Die Definition des Endpunktes NCI PRO-CTCAE, die Erhebungszeitpunkte, sowie weitere Informationen zur Analysepopulation und der Zensierung finden sich im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.2.2.8 sowie in Tabelle 4-11. Darstellung im JCA-Dossier <u>Primäre Analyse (Datenschnitt 29.07.2024)</u> Die Ergebnisse zum NCI PRO-CTCAE sind im Abschnitt 5.3.1.2.8, sowie in den Tabellen 5-37 bis 5-39 des JCA-Dossiers dargestellt. • Rücklaufquoten NCI PRO-CTCAE (Tabelle 5-37) • Veränderung in NCI PRO-CTCAE Symptome (Tabelle 5-38 und 5-39 (Responder-Analyse)) <u>Explorative Analyse (Datenschnitt 12.02.2025)</u> Die Analysen des explorativen Datenschnitts finden sich in Abschnitt 1.14, Tabellen 23-25 im Appendix C des JCA-Dossiers. • Rücklaufquoten NCI PRO-CTCAE (Tabelle 23) • Veränderung in NCI PRO-CTCAE (Tabelle 24 und 25 (Responder-Analyse))
NCI PRO-CTCAE: National Cancer Institute's Patient-Reported Outcome Common Terminology Criteria for Adverse Events;	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NCI PRO-CTCAE in RCT mit dem Ozu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMforte	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte im offenen Studiendesign, sodass ein Einfluss auf die Antworten nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bestehen jedoch nicht. Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, insbesondere die unterschiedliche Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des offenen Studiendesigns und den beschriebenen methodischen Limitationen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Analysen des NCI PRO-CTCAE zur patientenberichteten Symptomlast zeigten insgesamt keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Über die analysierten Symptomdomänen hinweg berichtete der überwiegende Anteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen keine Verschlechterung der Symptomatik. Unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab blieben mehrere symptomatische unerwünschte Ereignisse, darunter Blutergüsse, Schüttelfrost, Schwindel, Mund- oder Rachenschmerzen, Nasenbluten und Kurzatmigkeit, im Verlauf weitgehend unverändert gegenüber Baseline. Für einzelne Symptome wie Bauchschmerzen, verminderter Appetit, Diarrhö, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen zeigte sich unter der Kombinationstherapie vorübergehend eine Zunahme der Symptomlast, die sich im weiteren Verlauf zwischen Zyklus 3 und Zyklus 6 wieder auf das Ausgangsniveau zurückentwickelte. Die größten Veränderungen betrafen Übelkeit, verminderten Appetit und Erbrechen. Insgesamt waren die beobachteten Effekte gering ausgeprägt und zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Hohe Symptomraten für Fatigue und Kurzatmigkeit wurden bereits zu Baseline sowie im weiteren

Verlauf bis Zyklus 6 in beiden Behandlungsarmen berichtet, was die hohe krankheitsbedingte Symptomlast in der untersuchten Population widerspiegelt [5].

Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, insbesondere durch frühe und zwischen den Behandlungsarmen unausgewogene Zensierung, substanzielle fehlende Daten in den Follow-up-Erhebungen sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer. Insgesamt ergeben sich keine konsistenten oder belastbaren Hinweise auf einen klinisch relevanten Unterschied in der patientenberichteten Symptomlast.

Die Ergebnisse zum NCI PRO-CTCAE werden im JCA-Dossier sowohl für die primäre Analyse als auch für die explorative Analyse dargestellt. Ein detaillierter Verweis auf relevante Analysen und Abbildungen findet sich in Tabelle 4-36.

4.3.1.3.1.11 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse - RCT

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
IMforte	Die Definition des Endpunktes unerwünschte Ereignisse, die Erhebungszeitpunkte, sowie weitere Informationen zur Analysepopulation und der Zensierung finden sich im Abschnitt 4.3.2.2.9 sowie in Tabelle 4-12. Darstellung im JCA-Dossier <u>Primäre Analyse (Datenschnitt 29.07.2024)</u> Im Appendix A2 des JCA-Dossiers sind folgende, für die Nutzenbewertung relevante Analysen dargestellt: • Gesamtraten UE (Tabelle 2, Abbildung 1 bis 9) • Jegliche UE nach SOC und PT (Tabelle 3, Abbildung 10 bis 36). • Schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Tabelle 4, Abbildung 37 bis 45) • SUE nach SOC und PT (Tabelle 8, Abbildung 57 bis 60) • Todesfälle aufgrund von UE (Grad 5) (Tabelle 7) • Behandlungsabbrüche aufgrund von UE (Tabelle 10) Jegliche UE nach SOC und PT werden dargestellt, wenn sie bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind. SOC und PT für schwere UE, SUE, Todesfälle aufgrund von UE, sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, werden unabhängig ihrer Inzidenz aufgeführt. Für alle Gesamtraten sowie jegliche UE nach SOC und PT werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Für die weiteren Analysen werden Kaplan-Meier-Kurven nur für statistisch signifikante SOC und PTs dargestellt. <u>Explorative Analyse (Datenschnitt 12.02.2025)</u> Die Analysen zum Endpunkt Sicherheit des explorativen Datenschnitts (12. Februar 2025) finden sich in Abschnitt 1.15 in Appendix C des JCA-Dossiers. • Gesamtraten UE (Tabelle 26, Abbildungen 69 bis 77) • Jegliche UE nach SOC und PT (Tabelle 27, Abbildungen 78 bis 105) • Schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Tabelle 28, Abbildung 106 bis 114) • Todesfälle aufgrund von UE (Grad 5) (Tabelle 31) • SUE nach SOC und PT (Tabelle 32, Abbildungen 127 bis 131) • Behandlungsunterbrüche nach SOC und PT (Tabelle 34) Aufgrund der voraussichtlichen Schwärzung der entsprechenden Informationen im EU-Dossier (JCA-Dossier) werden die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Darstellung in diesem Dossier <u>Primäre Analyse (Datenschnitt 29.07.2024)</u> UE nach SOC/PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind oder die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, sofern diese nicht bereits im JCA-Dossier abgebildet sind. <u>Explorative Analyse (Datenschnitt 12.02.2025)</u> UE nach SOC/PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind oder die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in

Studie	Operationalisierung
	einem Studienarm aufgetreten sind, sofern diese nicht bereits im JCA-Dossier abgebildet sind.

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMforte	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Erhebung dieses Endpunkts erfolgte offen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bestehen jedoch nicht. Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, darunter frühe und unausgeglichene Zensierung in den Time-To-Event-Analysen, fehlende Daten in späteren Visiten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des offenen Studiendesigns und den beschriebenen methodischen Limitationen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet.

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

Insgesamt zeigten die Daten aus IMforte, dass die Erhaltungstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab gut verträglich war und ein akzeptables, gut beherrschbares Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitssignale oder überlappende Toxizität über die bekannten Sicherheitsprofile der Einzelwirkstoffe hinaus aufwies.

Wie bei einer Kombinationstherapie mit zwei Wirkstoffen mit längerer Behandlungsdauer (mediane Behandlungsdauer 4,2 Monate vs. 2,1 Monate bei Atezolizumab Monotherapie) sowie einer höheren Anzahl verabreichter Dosen (Median: 7,0 vs. 4,0 Dosen) zu erwarten war, war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen über alle Kategorien hinweg (einschließlich UEs aller Grade, schweren UEs und SUEs) höher im Atezolizumab + Lurbinectedin-Arm als im Atezolizumab-Arm.

Die meisten unerwünschten Ereignisse von Grad ≥ 3 traten bei weniger als 5 % der Patienten auf, und die Sicherheitsbefunde entsprachen den bekannten Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe. UE, die zum Tode führten, traten bei 5,0 % der Studienteilnehmer im Lurbinectedin + Atezolizumab-Arm und bei 2,5 % im Atezolizumab-Arm auf, ohne statistisch signifikanten Unterschied. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten insgesamt selten auf und waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Im Lurbinectedin + Atezolizumab-Arm überwogen im ersten Behandlungsjahr nicht-schwere UE, während schwere und Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten, erst zu späteren Zeitpunkten auftraten. Dies spiegelt sich in einer medianen Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE vom Grad ≥ 3 sowie bis zur ersten Therapieunterbrechung von 343 Tagen wider. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von SUE sowie bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE war nicht schätzbar.

Für die primäre Analyse (Datenschnitt: 29.07.2024) sind die für die Nutzenbewertung relevanten Sicherheitsanalysen im Appendix A2 des JCA-Dossiers dokumentiert. Dort werden die Gesamtraten der UE in Tabelle 2 sowie die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in den Abbildungen 1 bis 9 dargestellt. Analysen zu jeglichen UE nach SOC und PT finden sich in Tabelle 3 mit den entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven in den Abbildungen 10 bis 36. Schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT sind in Tabelle 4 sowie den Abbildungen 37 bis 45 dargestellt. SUE nach SOC und PT finden sich in Tabelle 8 mit den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in den Abbildungen 57 bis 60. Todesfälle aufgrund von UE (Grad 5) sind in Tabelle 7 berichtet. Jegliche UE nach SOC und PT werden dargestellt, wenn sie bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind. SOC und PT für schwere UE, SUE, Todesfälle von UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, werden unabhängig von ihrer Inzidenz aufgeführt. Für die Gesamtraten sowie für jegliche UE nach SOC und PT werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt; für die weiteren Analysen werden Kaplan-Meier-Kurven nur für statistisch signifikante SOC- und PT-Kategorien berichtet.

Die für die Nutzenbewertung relevanten Sicherheitsanalysen der primären Analyse (Datenschnitt: 29. Juli 2024) sind im Appendix A2 des JCA-Dossiers dokumentiert. Ergänzend werden Ergebnisse der explorativen Analyse zum späteren Datenschnitt (12. Februar 2025) berichtet, die im Appendix C des JCA-Dossiers, Abschnitt 1.15, dargestellt sind. Ein detaillierter Verweis auf relevante Analysen und Abbildungen findet sich in Tabelle 4-38.

4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Im Appendix A2 des JCA-Dossiers werden UE nach SOC und PT umfassend dargestellt. Entsprechend der dortigen Methodik werden alle UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz

von $\geq 5\%$ in mindestens einem Behandlungsarm berücksichtigt. Für diese Ereignisse werden zusätzlich Kaplan-Meier Kurven dargestellt, unabhängig davon, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorliegen.

In Tabelle 4-40 werden ausschließlich jene SOC- und PT-Ereignisse dargestellt, die gemäß den Vorgaben des G-BA für die Berichterstattung relevant sind und nicht bereits im JCA-Dossier abgebildet sind. Konkret betrifft dies SOC und PT-Ereignisse für UE jeglichen Schweregrades, die bei $< 5\%$ der Studienteilnehmer, aber bei mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.

Tabelle 4-40: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT.

IMforte	Lurbinectedin+Atezolizumab		Atezolizumab		Behandlungseffekt
	N/Ncen	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N/Ncen	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] p-wert
Primäre Datenanalyse (29.07.2024)					
Gesamt UE					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT: Leukopenie	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,353 [0,74; 7,52] 0,1368
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
PT: Dyspepsie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/239	NE [NE; NE] 1 (0,4)	10,417 [1,35; 83,33] 0,0052
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
PT: Periphere Schwellung	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/238	610 [610; NE] 2 (0,8)	4,367 [0,95; 20,00] 0,0386
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
PT: Hypokalzämie	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/237	NE [NE; NE] 3 (1,3)	2,941 [0,81; 10,75] 0,0868
PT: Hypokalämie	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/232	NE [NE; NE] 8 (3,3)	1,019 [0,40; 2,60] 0,9681
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					
PT: Husten mit Auswurf	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,247 [0,70; 7,19] 0,1622
SOC Gefäßerkrankungen					
PT: Thrombophlebitis	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/240	NE [NE; NE] 0 (0,0)	0,000 [0,000; NE] 0,0023

Schwere UE (CTCAE ≥ 3)					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT: Neutropenie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/239	NE [NE; NE] 1 (0,4)	10,101 [1,30; 76,92] 0,0064
PT: Thrombozytopenie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/239	NE [NE; NE] 1 (0,4)	10,000 [1,30; 76,92] 0,0066
Explorative Datenanalyse (12.02.2025)					
Gesamt UE					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT: Leukopenie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,523 [0,800; 7,953] 0,1019
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamt UE	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/233	NE [NE; NE] 7 (2,9)	1,260 [0,485; 3,273] 0,6341
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
PT: Dyspepsie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/239	NE [NE; NE] 1 (0,4)	10,456 [1,349; 81,051] 0,0052
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
PT: Periphere Schwellung	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/237	NE [NE; NE] 3 (1,3)	3,176 [0,881; 11,452] 0,0624
SOC Infektionen und parasitären Erkrankungen					
PT: Nasopharyngitis	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,133 [0,665; 6,840] 0,1925
SOC Untersuchungen					
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/230	NE [NE; NE] 10 (4,2)	0,883 [0,366; 2,135] 0,7833
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/234	NE [NE; NE] 6 (2,5)	1,493 [0,540; 4,127] 0,4363
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
PT: Hypokalzämie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/237	NE [NE; NE] 3 (1,3)	3,135 [0,869; 11,311] 0,0660
PT: Hypokaliämie	242/231	NE [746; NE] 11 (4,5)	240/232	NE [NE; NE] 8 (3,3)	1,119 [0,447; 2,802] 0,8099
SOC Erkrankungen der Muskulatur, des Bindegewebes und der Knochen					
PT: Schmerz in einer Extremität	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/232	NE [NE; NE] 8 (3,3)	1,104 [0,440; 2,768] 0,8328
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
PT: Schlaflosigkeit	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/233	NE [NE; NE] 7 (2,9)	1,288 [0,488; 3,398] 0,6086

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					
PT: Pneumonitis	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/237	NE [NE; NE] 3 (1,3)	2,891 [0,800; 10,449] 0,0903
PT: Produktiver Husten	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,243 [0,700; 7,186] 0,1626
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
PT: Ausschlag	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/232	NE [NE; NE] 8 (3,3)	1,025 [0,402; 2,617] 0,9583
SOC Gefäßerkrankungen					
PT: Thrombophlebitis	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/240	NE [NE; NE] 0 (0,0)	NE [0,000; NE] 0,0018
HR: Hazard Ratio, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, Ncen: Anzahl der zensierten Patienten NE: keine Angabe, UE: Unerwünschte Ereignisse,					

IMforte	Lurbinectedin+Atezolizumab		Atezolizumab		Behandlungseffekt
	N/Ncen	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N/Ncen	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] p-wert
Primäre Datenanalyse (29.07.2024)					
Gesamt UE					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT: Leukopenie	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,353 [0,74; 7,52] 0,1368
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
PT: Dyspepsie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/239	NE [NE; NE] 1 (0,4)	10,417 [1,35; 83,33] 0,0052
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
PT: Periphere Schwellung	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/238	610 [610; NE] 2 (0,8)	4,367 [0,95; 20,00] 0,0386
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
PT: Hypokalzämie	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/237	NE [NE; NE] 3 (1,3)	2,941 [0,81; 10,75] 0,0868
PT: Hypokalämie	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/232	NE [NE; NE] 8 (3,3)	1,019 [0,40; 2,60] 0,9681
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					
PT: Husten mit Auswurf	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,247 [0,70; 7,19] 0,1622
SOC Gefäßerkrankungen					
PT: Thrombophlebitis	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/240	NE [NE; NE] 0 (0,0)	0,000 [0,000; NE] 0,0023

Schwere UE (CTCAE ≥ 3)					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT: Neutropenie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/239	NE [NE; NE] 1 (0,4)	10,101 [1,30; 76,92] 0,0064
PT: Thrombozytopenie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/239	NE [NE; NE] 1 (0,4)	10,000 [1,30; 76,92] 0,0066
Explorative Datenanalyse (12.02.2025)					
Gesamt UE					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT: Leukopenie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,523 [0,800; 7,953] 0,1019
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamt UE	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/233	NE [NE; NE] 7 (2,9)	1,260 [0,485; 3,273] 0,6341
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
PT: Dyspepsie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/239	NE [NE; NE] 1 (0,4)	10,456 [1,349; 81,051] 0,0052
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
PT: Periphere Schwellung	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/237	NE [NE; NE] 3 (1,3)	3,176 [0,881; 11,452] 0,0624
SOC Infektionen und parasitären Erkrankungen					
PT: Nasopharyngitis	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,133 [0,665; 6,840] 0,1925
SOC Untersuchungen					
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/230	NE [NE; NE] 10 (4,2)	0,883 [0,366; 2,135] 0,7833
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/234	NE [NE; NE] 6 (2,5)	1,493 [0,540; 4,127] 0,4363
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
PT: Hypokalzämie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/237	NE [NE; NE] 3 (1,3)	3,135 [0,869; 11,311] 0,0660
PT: Hypokaliämie	242/231	NE [746; NE] 11 (4,5)	240/232	NE [NE; NE] 8 (3,3)	1,119 [0,447; 2,802] 0,8099
SOC Erkrankungen der Muskulatur, des Bindegewebes und der Knochen					
PT: Schmerz in einer Extremität	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/232	NE [NE; NE] 8 (3,3)	1,104 [0,440; 2,768] 0,8328
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
PT: Schlaflosigkeit	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/233	NE [NE; NE] 7 (2,9)	1,288 [0,488; 3,398] 0,6086

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					
PT: Pneumonitis	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/237	NE [NE; NE] 3 (1,3)	2,891 [0,800; 10,449] 0,0903
PT: Produktiver Husten	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,243 [0,700; 7,186] 0,1626
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
PT: Ausschlag	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/232	NE [NE; NE] 8 (3,3)	1,025 [0,402; 2,617] 0,9583
SOC Gefäßerkrankungen					
PT: Thrombophlebitis	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/240	NE [NE; NE] 0 (0,0)	NE [0,000; NE] 0,0018
HR: Hazard Ratio, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, Ncen: Anzahl der zensierten Patienten NE: keine Angabe, UE: Unerwünschte Ereignisse,					

IMforte	Lurbinectedin+Atezolizumab		Atezolizumab		Behandlungseffekt
	N/Ncen	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N/Ncen	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] p-wert
Primäre Datenanalyse (29.07.2024)					
Gesamt UE					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT: Leukopenie	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,353 [0,74; 7,52] 0,1368
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
PT: Dyspepsie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/239	NE [NE; NE] 1 (0,4)	10,417 [1,35; 83,33] 0,0052
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
PT: Periphere Schwellung	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/238	610 [610; NE] 2 (0,8)	4,367 [0,95; 20,00] 0,0386
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
PT: Hypokalzämie	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/237	NE [NE; NE] 3 (1,3)	2,941 [0,81; 10,75] 0,0868
PT: Hypokalämie	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/232	NE [NE; NE] 8 (3,3)	1,019 [0,40; 2,60] 0,9681
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					
PT: Husten mit Auswurf	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,247 [0,70; 7,19] 0,1622
SOC Gefäßerkrankungen					
PT: Thrombophlebitis	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/240	NE [NE; NE] 0 (0,0)	0,000 [0,000; NE] 0,0023

Schwere UE (CTCAE ≥ 3)					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT: Neutropenie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/239	NE [NE; NE] 1 (0,4)	10,101 [1,30; 76,92] 0,0064
PT: Thrombozytopenie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/239	NE [NE; NE] 1 (0,4)	10,000 [1,30; 76,92] 0,0066
Explorative Datenanalyse (12.02.2025)					
Gesamt UE					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT: Leukopenie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,523 [0,800; 7,953] 0,1019
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamt UE	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/233	NE [NE; NE] 7 (2,9)	1,260 [0,485; 3,273] 0,6341
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
PT: Dyspepsie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/239	NE [NE; NE] 1 (0,4)	10,456 [1,349; 81,051] 0,0052
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
PT: Periphere Schwellung	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/237	NE [NE; NE] 3 (1,3)	3,176 [0,881; 11,452] 0,0624
SOC Infektionen und parasitären Erkrankungen					
PT: Nasopharyngitis	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,133 [0,665; 6,840] 0,1925
SOC Untersuchungen					
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/230	NE [NE; NE] 10 (4,2)	0,883 [0,366; 2,135] 0,7833
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/234	NE [NE; NE] 6 (2,5)	1,493 [0,540; 4,127] 0,4363
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
PT: Hypokalzämie	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/237	NE [NE; NE] 3 (1,3)	3,135 [0,869; 11,311] 0,0660
PT: Hypokaliämie	242/231	NE [746; NE] 11 (4,5)	240/232	NE [NE; NE] 8 (3,3)	1,119 [0,447; 2,802] 0,8099
SOC Erkrankungen der Muskulatur, des Bindegewebes und der Knochen					
PT: Schmerz in einer Extremität	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/232	NE [NE; NE] 8 (3,3)	1,104 [0,440; 2,768] 0,8328
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
PT: Schlaflosigkeit	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/233	NE [NE; NE] 7 (2,9)	1,288 [0,488; 3,398] 0,6086

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					
PT: Pneumonitis	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/237	NE [NE; NE] 3 (1,3)	2,891 [0,800; 10,449] 0,0903
PT: Produktiver Husten	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/236	NE [NE; NE] 4 (1,7)	2,243 [0,700; 7,186] 0,1626
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
PT: Ausschlag	242/232	NE [NE; NE] 10 (4,1)	240/232	NE [NE; NE] 8 (3,3)	1,025 [0,402; 2,617] 0,9583
SOC Gefäßerkrankungen					
PT: Thrombophlebitis	242/231	NE [NE; NE] 11 (4,5)	240/240	NE [NE; NE] 0 (0,0)	NE [0,000; NE] 0,0018
HR: Hazard Ratio, N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, Ncen: Anzahl der zensierten Patienten NE: keine Angabe, UE: Unerwünschte Ereignisse,					

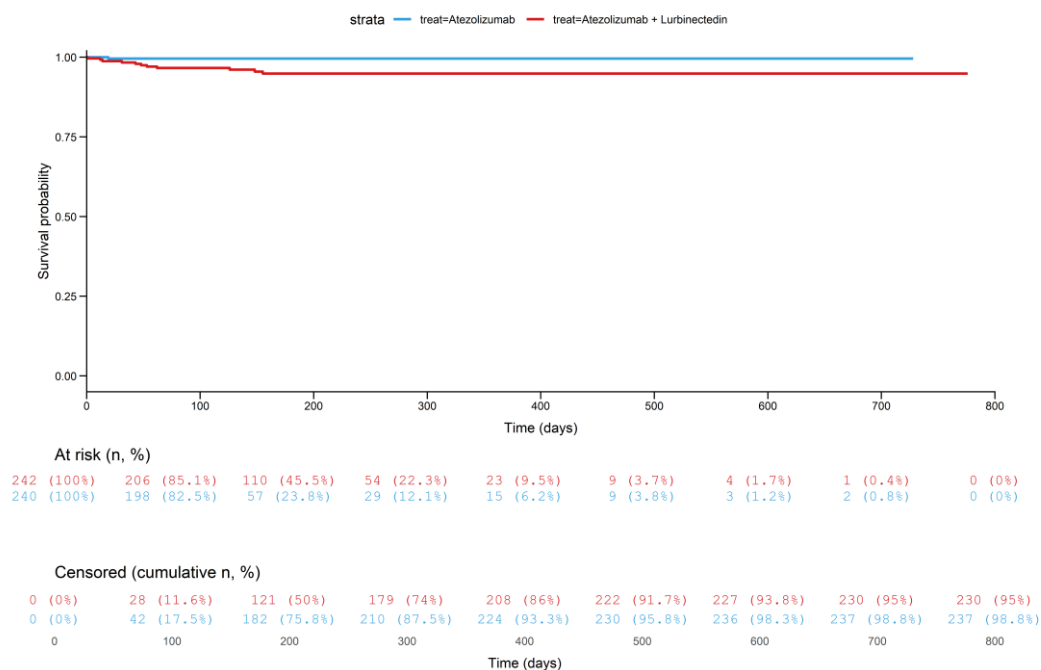


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Dyspepsie, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024

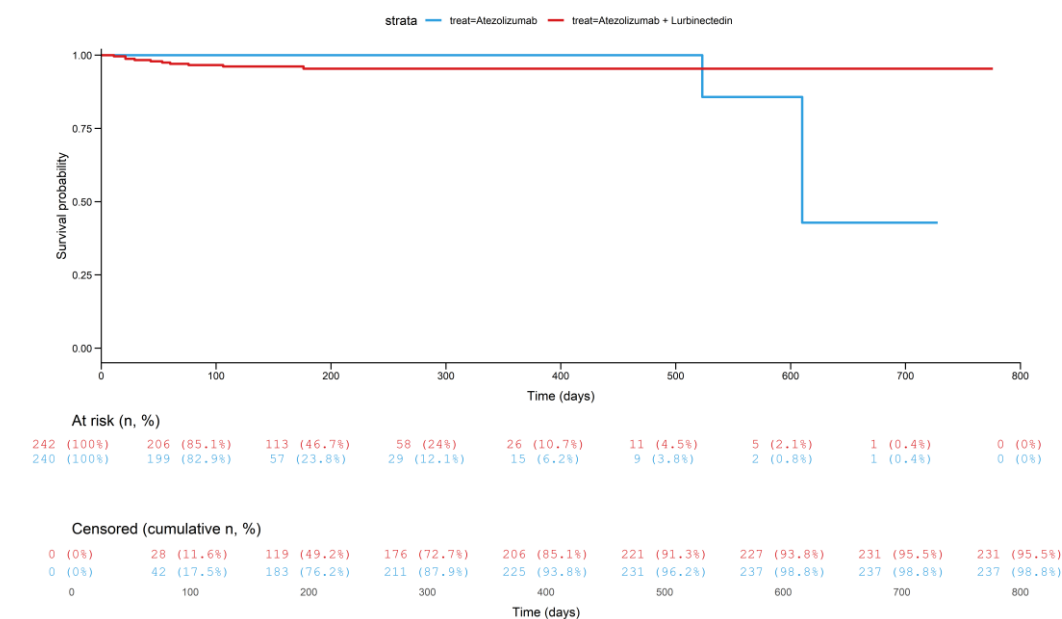


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Periphere Schwellung, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024

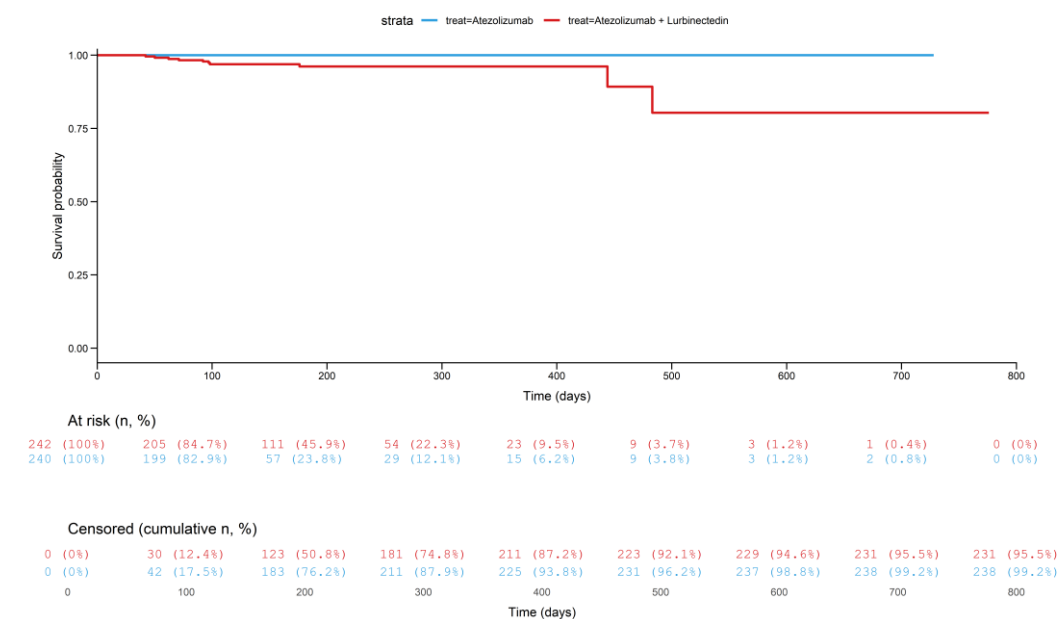


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Thrombophlebitis, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024

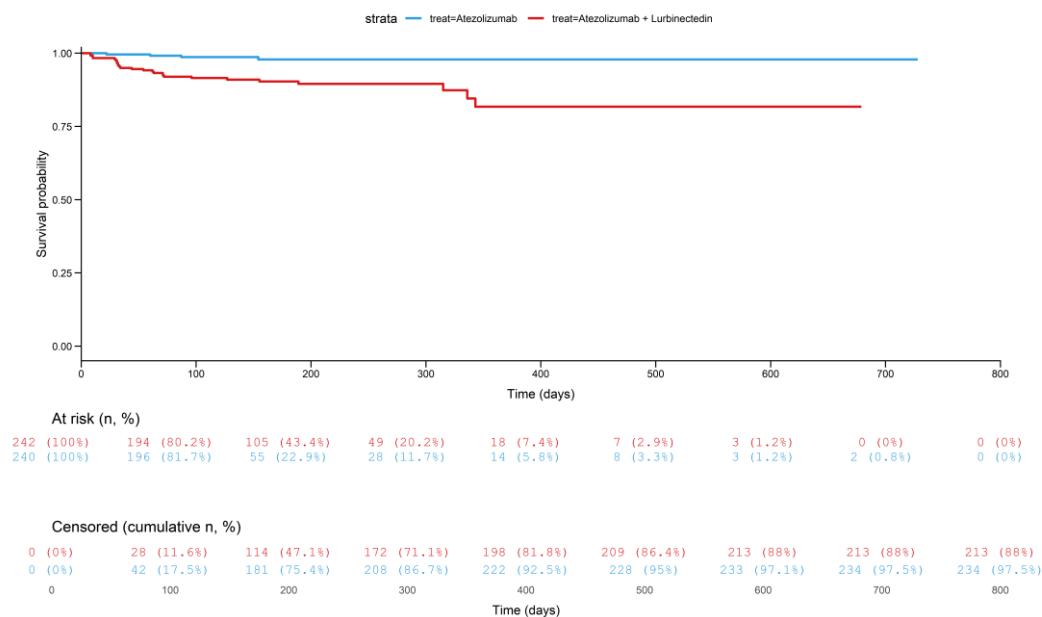


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Neutropenie, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024

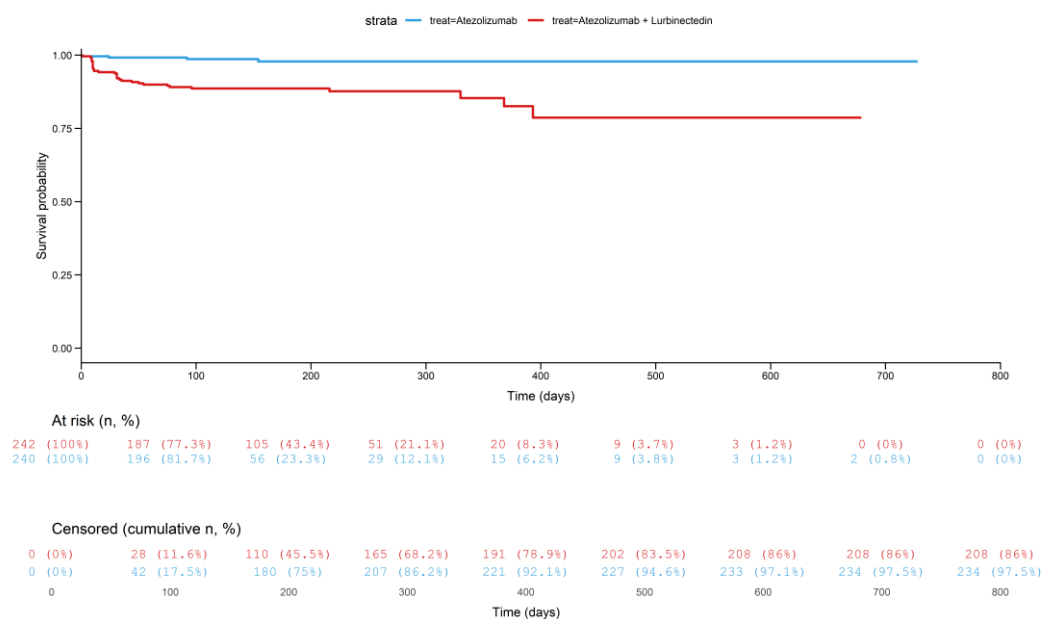


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Thrombozytopenie, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 29.07.2024

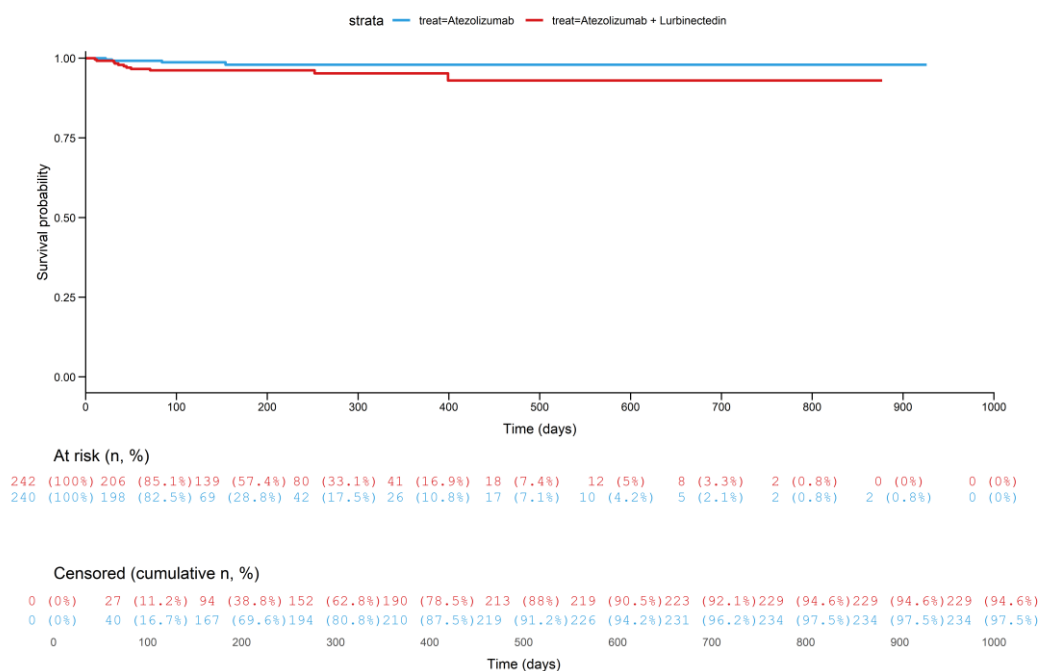


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Leukopenie, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

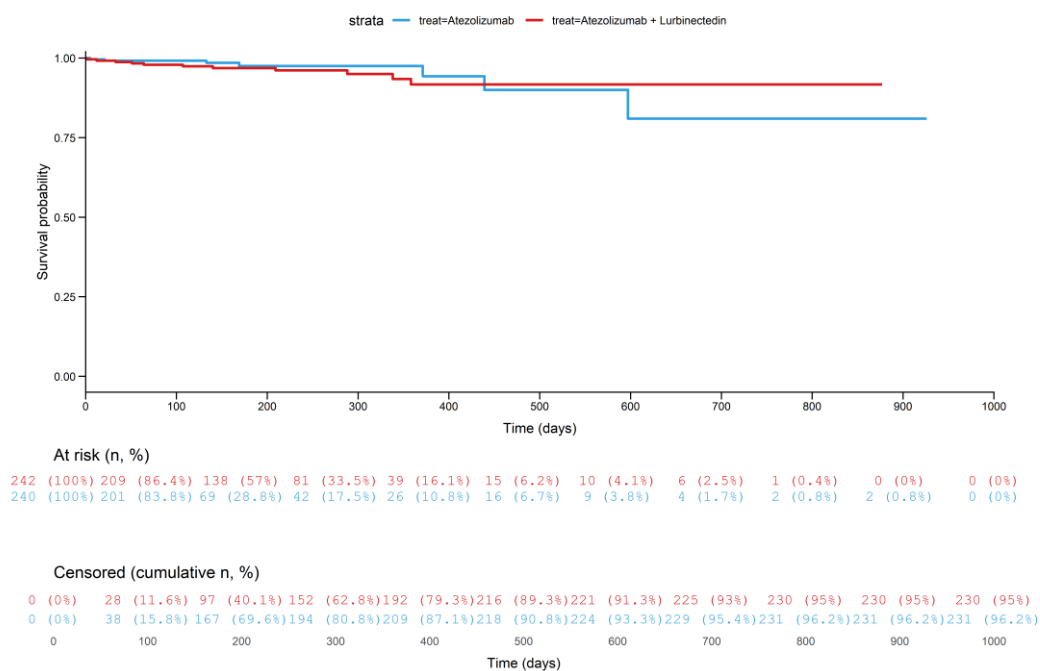


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für UE – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

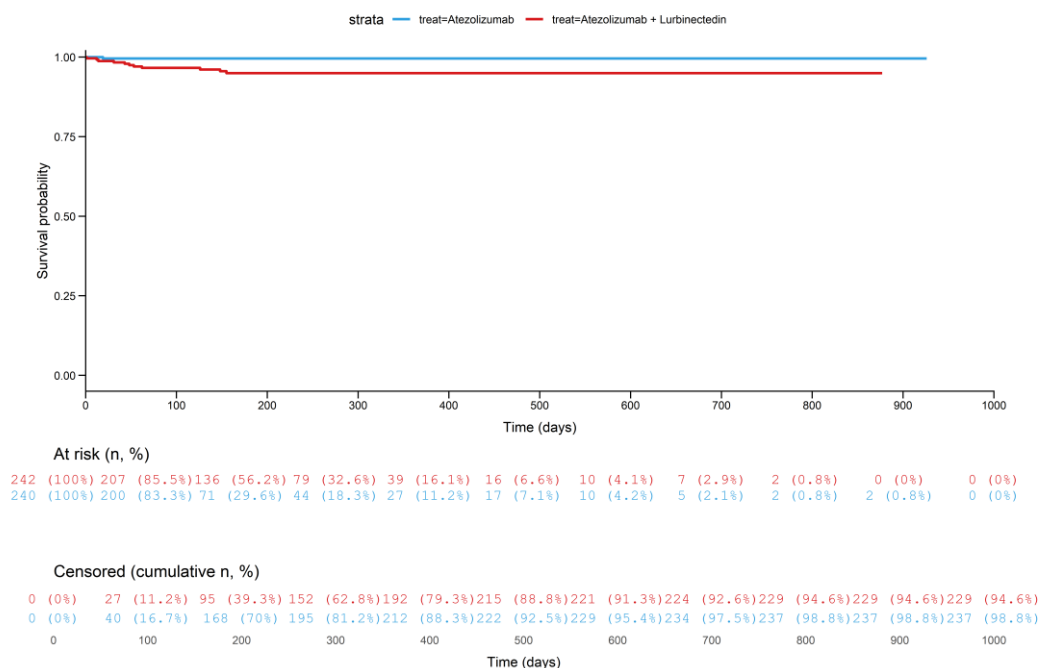


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Dyspepsie, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

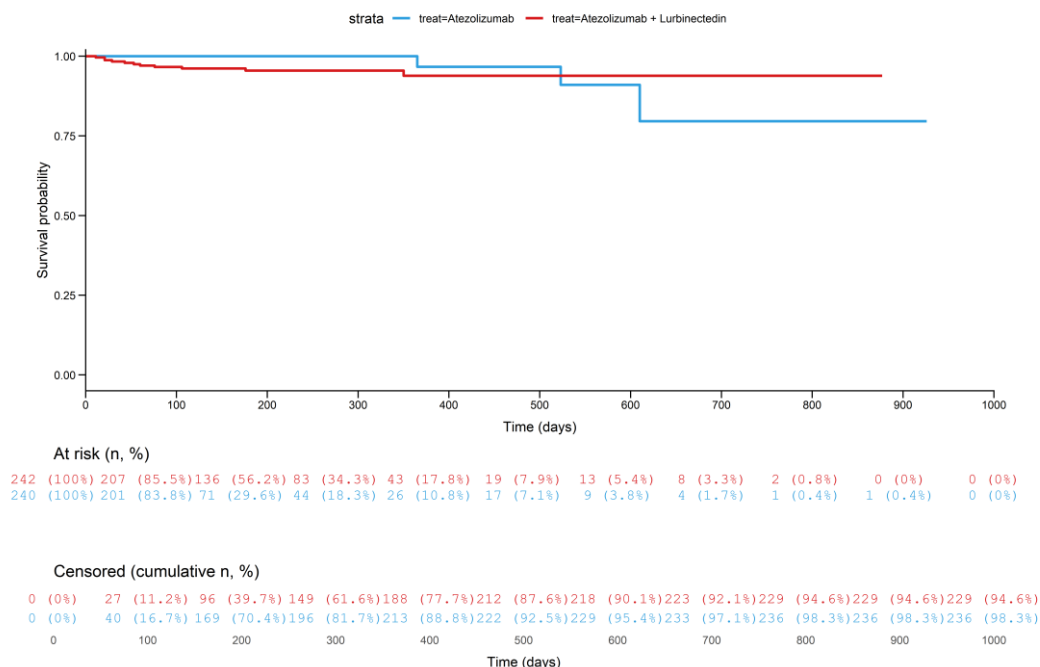


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Periphere Schwellung, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

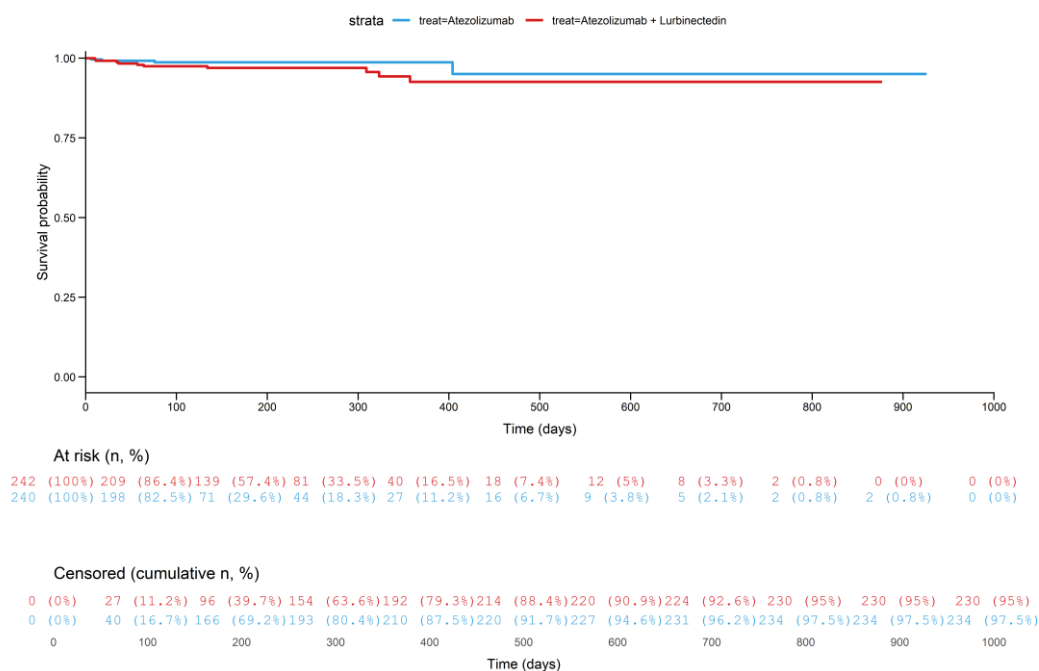


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Nasopharyngitis, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

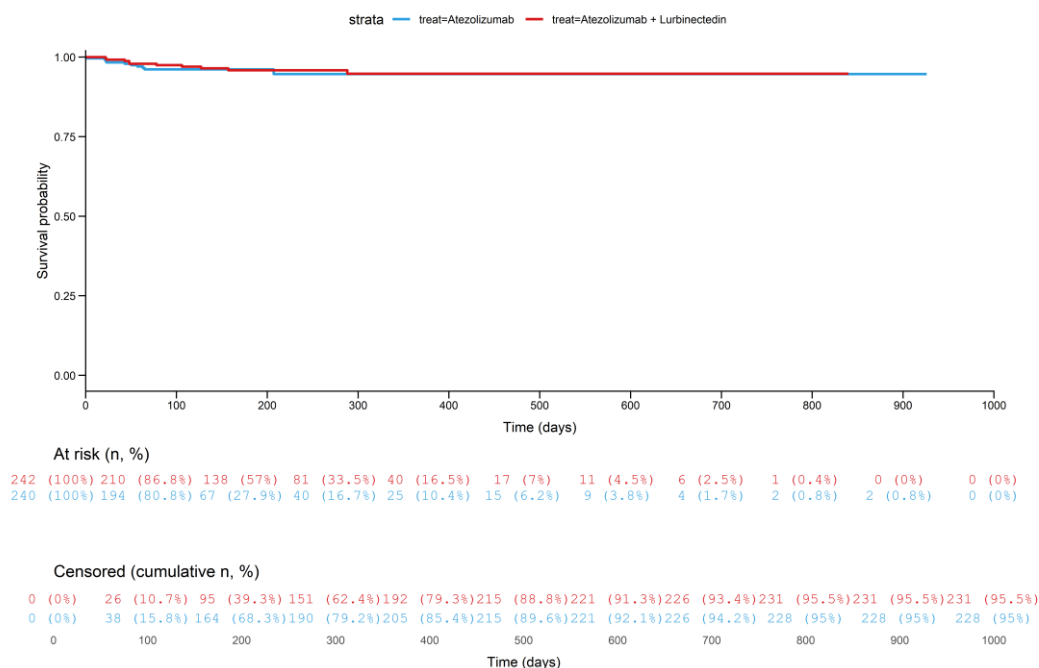


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

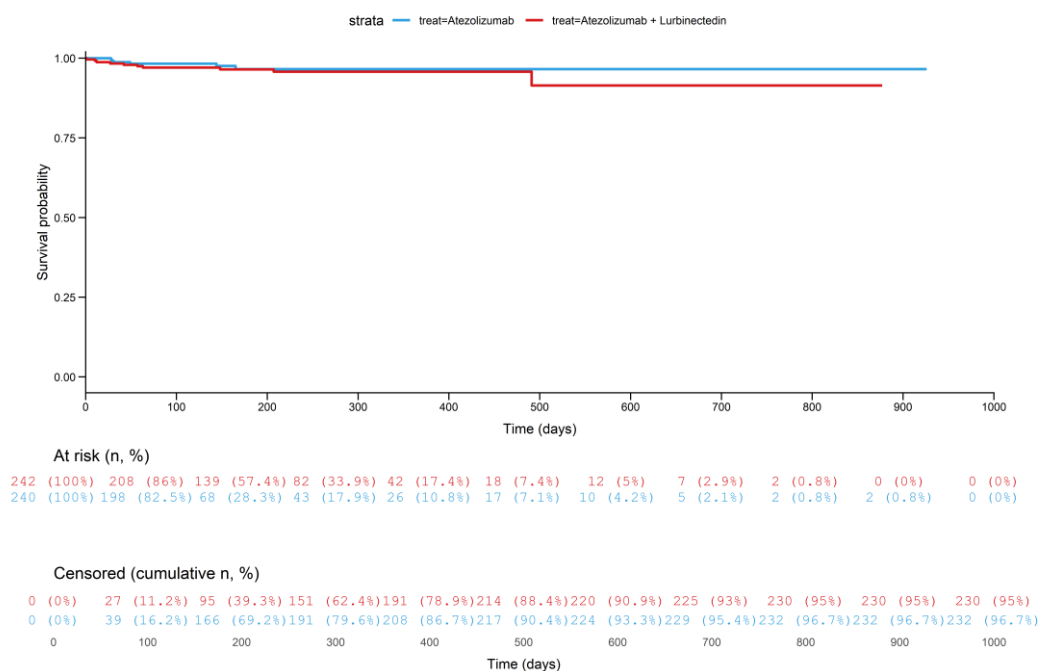


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Lymphozytenzahl erniedrigt, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

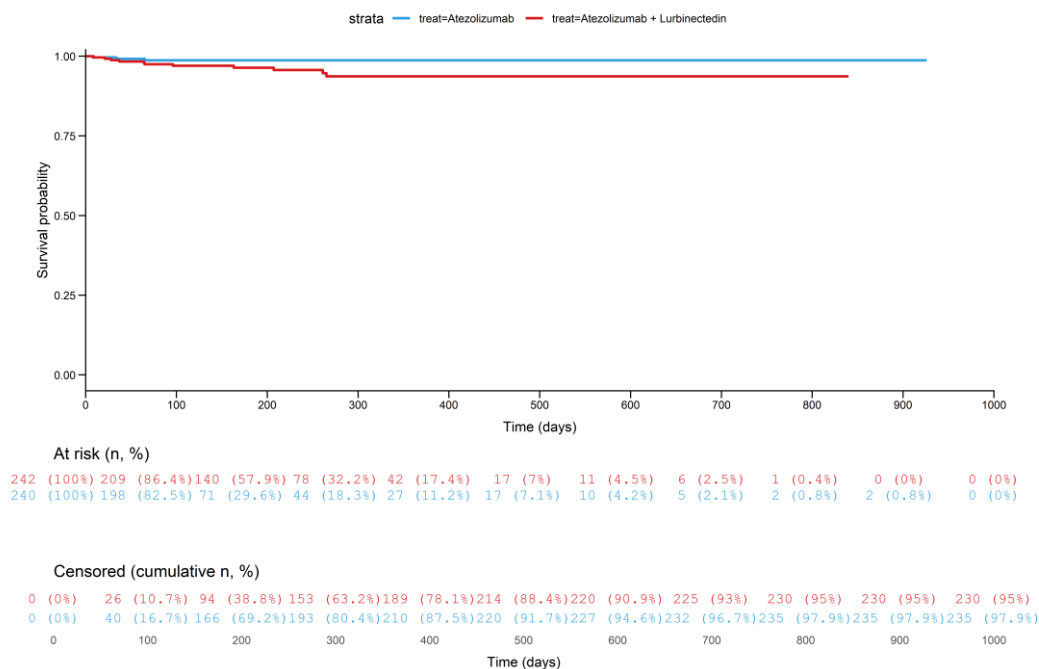


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Hypokalzämie, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

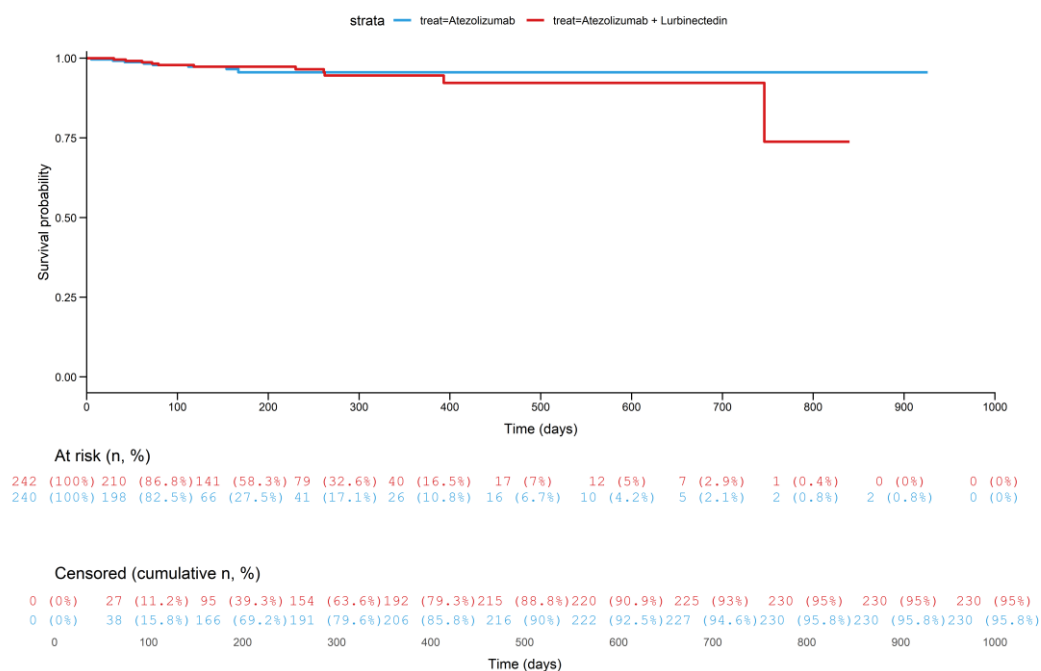


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Hypokaliämie, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

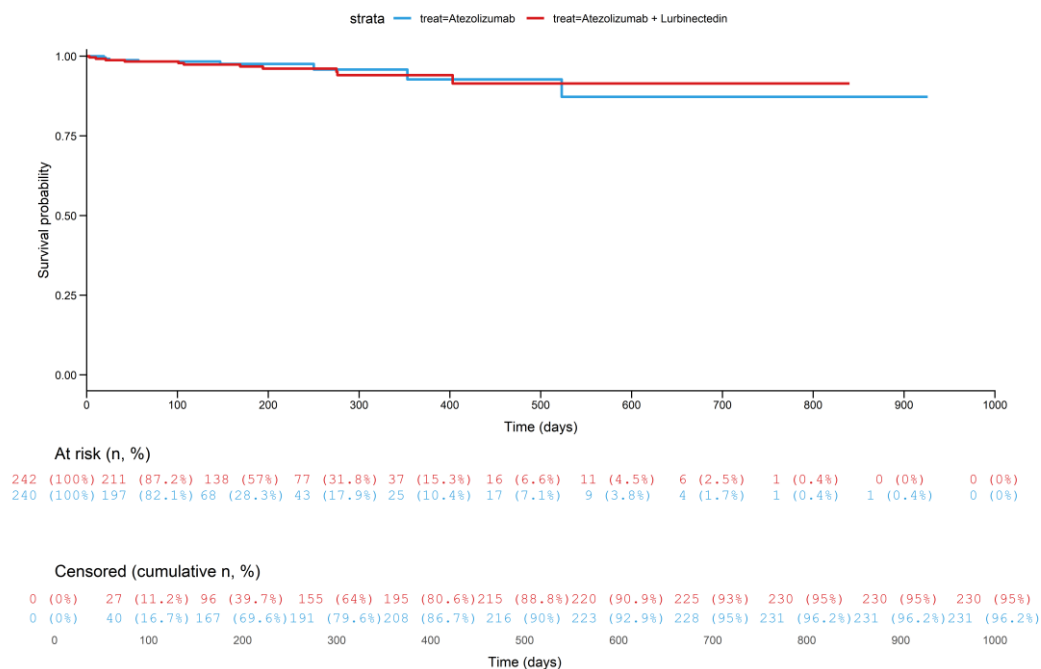


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Schmerz in einer Extremität, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

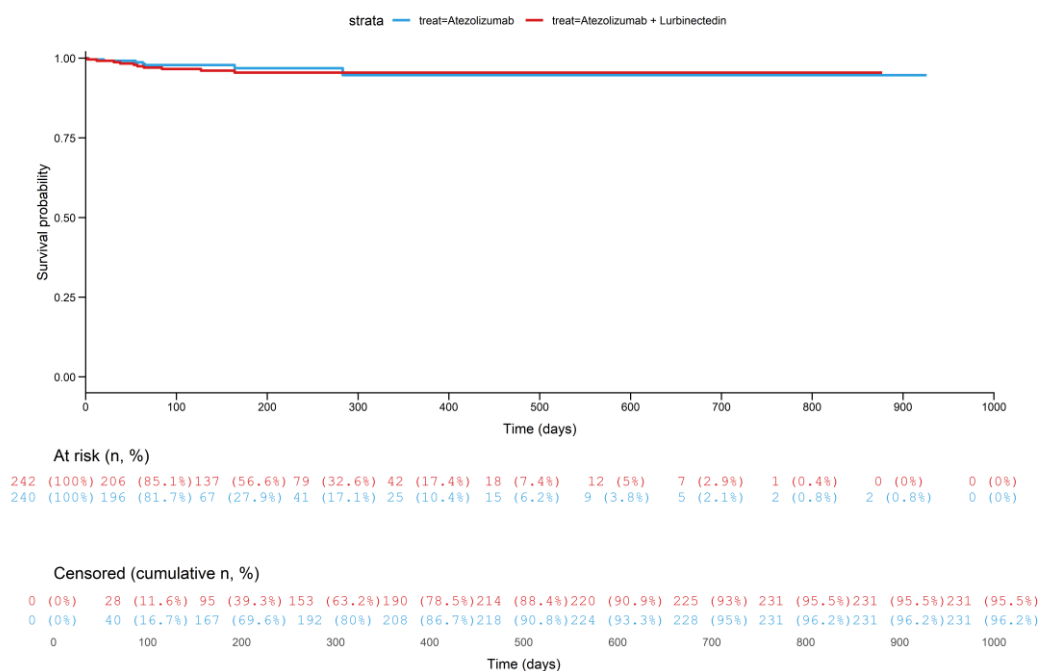


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Schlaflosigkeit, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

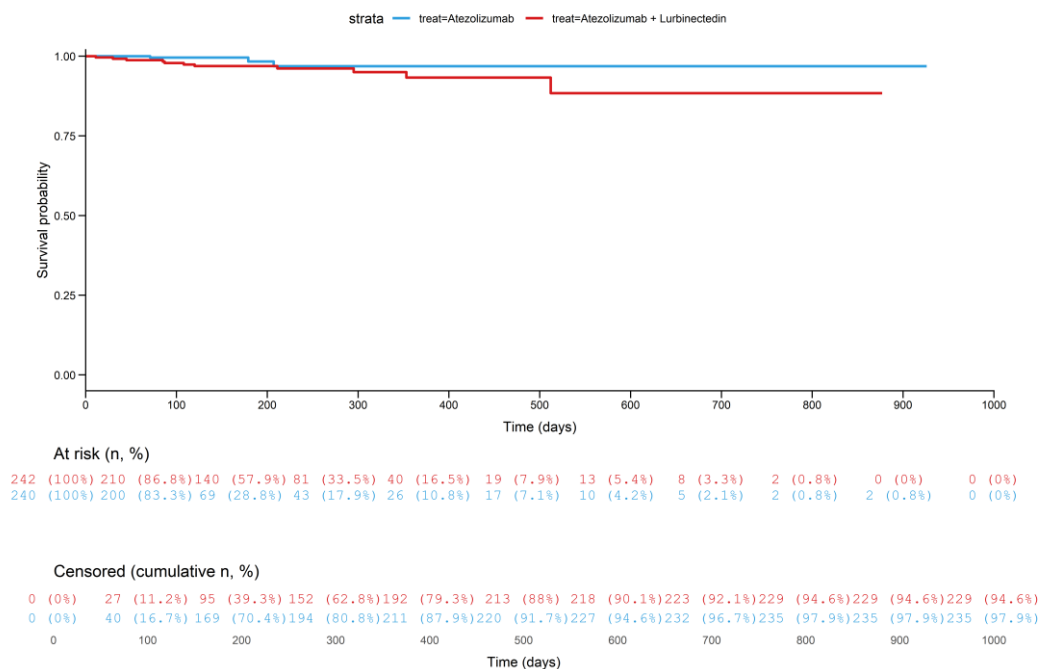


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Pneumonitis, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

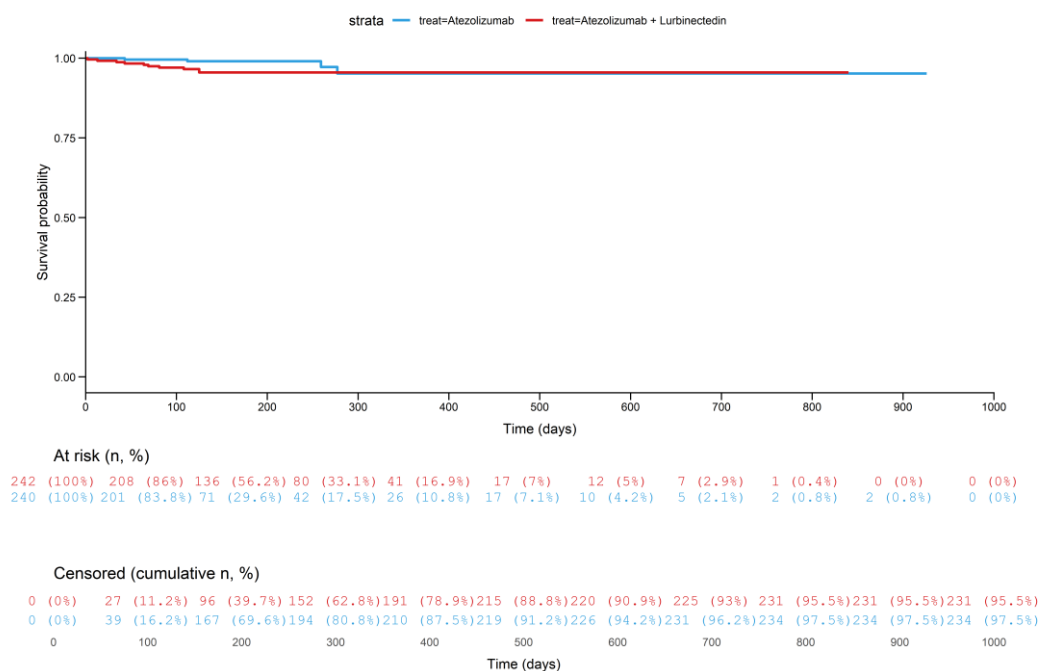


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Husten mit Auswurf, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

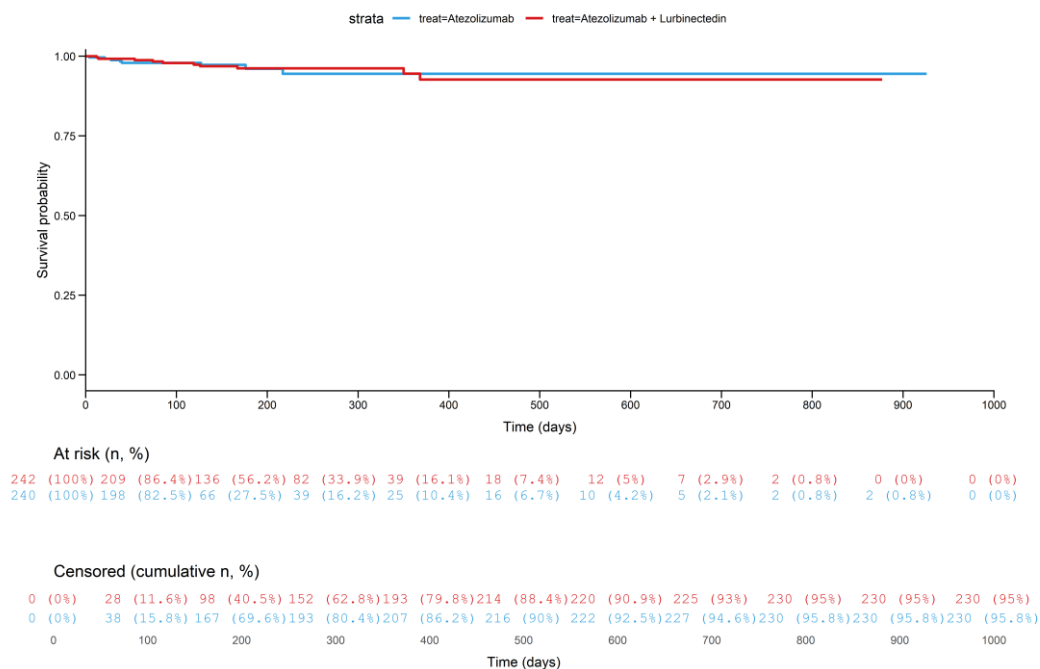


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Ausschlag, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

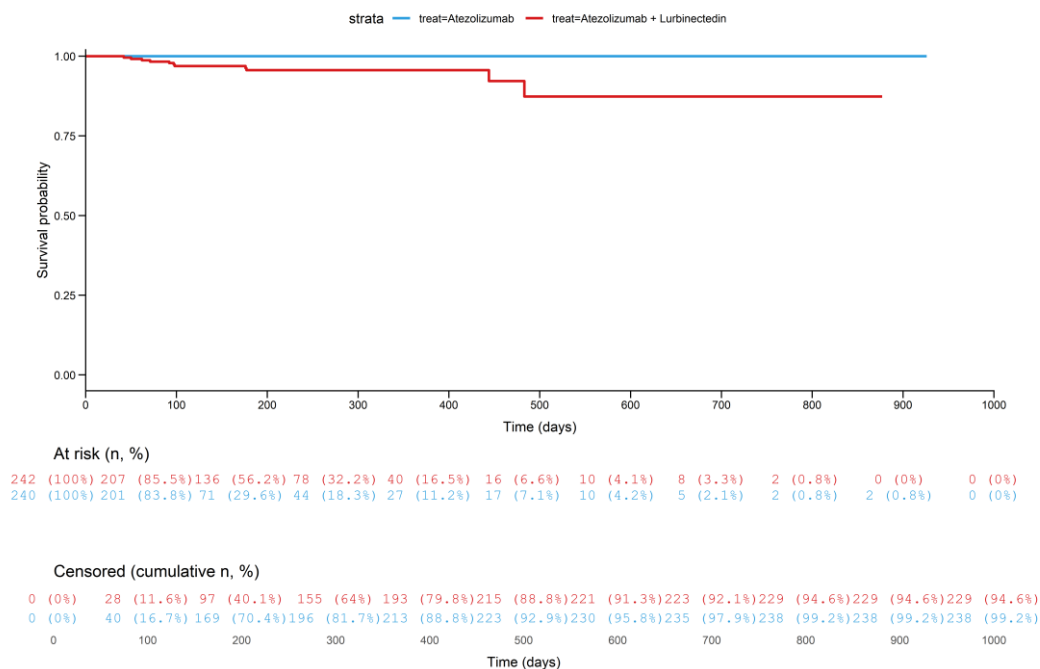


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurve für UE – PT Thrombophlebitis, IMforte Studie, SAS, Datenschnitt 12.02.2025

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Die Rationale zur Wahl der Subgruppenanalysen findet sich im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.6. Ein Überblick über die Interaktions-p-Werte für alle Subgruppenanalysen für alle Endpunkte ist im JCA-Dossier, Abschnitt 5.3.1.2.10 zu finden. Die vollständigen Subgruppenanalysen inklusive Kaplan-Meier Kurven sind in Anhang A3 des JCA-Dossiers dargestellt. Ergänzend werden im vorliegenden Dossier eine Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen (einschließlich der Kennzeichnung a priori geplanter sowie post hoc durchgeführter Analysen) sowie die Ergebnisse der Interaktionstests für den PRO-Endpunkt EORTC IL46 berichtet. Darüber hinaus werden Interaktionstests für ausgewählte SOC- und PT-Kategorien dargestellt, sofern diese gemäß Dossievorlage relevante Ereignishäufigkeiten aufweisen (Auftreten bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder bei mindestens 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm) und nicht bereits im JCA-Dossier abgebildet sind.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-41 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG PS	Region	Rasse	Ethnie	PCI	LDH ²	Leber- metastasen ³
IMforte									
OS	●	●	●	○	●	●	●	●	●
PFS	●	●	●	○	●	●	●	●	●
Tumoransprechen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik anhand EORTC QLQ-LC13	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NCI PRO-CTCAE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC IL46	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung, LDH: Laktatdehydrogenase, NE: Keine Angabe 1: Bei Randomisierung 2: Bei Randomisierung 3: Vorliegen bei Induktionsbeginn									

Stellen Sie anschließend in die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-42: Interaktionstests für EORTC IL46 und SOC- und PT-Kategorien oberhalb des AMNOG-Schwellenwerts nach Patientensubgruppen

Endpunkt IMforte	Alter	Geschlecht	ECOG PS ¹	Region	Rasse	Ethnie	PCI	LDH ²	Leber- metastasen ³
Primäre Datenanalyse (29.07.2024)									
EORTC IL46									
Überhaupt nicht/nur wenig vs. Ziemlich stark/sehr stark	0,7242	0,0616	0,0578	0,1335	0,0855	0,8634	0,5896	0,2762	0,2372
SOC & PT									
Dyspepsie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Periphere Schwellung	NE	0,9624	0,8559	NE	NE	NE	0,7388	NE	NE
Thrombophlebitis	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Neutropenie	NE	0,5371	NE	0,3985	NE	0,5700	NE	0,9369	0,2575
Thrombozytopenie	0,7258	0,9821	0,6917	0,4372	NE	0,7632	NE	NE	0,6249
Neutrophilenzahl verringert	0,8907	0,5542	0,8924	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Thrombozytenzahl erniedrigt	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Explorative Datenanalyse (12.02.2025)									
EORTC IL46									
Überhaupt nicht/nur wenig vs. Ziemlich stark/sehr stark	0,6455	0,0449	0,0461	0,1396	0,0992	0,8583	0,5357	0,3143	0,205
SOC & PT									
Leukopenie	0,722	0,6231	0,6261	0,4655	NE	0,4578	0,9051	NE	0,8405
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,7533	0,3831	0,6582	NE	NE	NE	0,918	0,5209	0,8726

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

Dyspepsie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Periphere Schwellung	NE	0,8345	0,9664	NE	NE	NE	0,8214	NE	NE
Nasopharyngitis	0,5248	NE	0,8212	NE	NE	NE	NE	NE	0,9169
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0,3564	0,639	0,9577	0,9403	NE	0,8618	0,8176	0,6074	0,3729
Lymphozytenzahl erniedrigt	0,6314	0,9386	0,9466	NE	NE	NE	0,9859	0,9780	0,5419
Hypokalzämie	0,7404	NE	0,7475	0,4127	NE	0,4985	0,9576	NE	0,8548
Hypokaliämie	0,3722	0,9067	0,6736	0,6482	0,4027	0,9076	0,2802	0,7872	0,9101
Schmerzen in einer Extremität	0,9692	0,7606	0,9939	0,9167	0,7984	0,8356	0,4183	NE	0,6814
Schlaflosigkeit	0,9114	0,7663	0,9235	NE	NE	NE	NE	0,8723	0,498
Pneumonitis	0,8991	0,7289	0,7429	NE	NE	0,6278	NE	0,9748	NE
Husten mit Auswurf	NE	NE	0,9164	NE	NE	NE	0,906	0,757	0,8277
Ausschlag	0,5706	0,9058	0,5855	0,5737	0,6110	NE	NE	0,7215	0,5236
Thrombophlebitis	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung, LDH: Laktatdehydrogenase, NE: Keine Angabe 1: Bei Randomisierung 2: Bei Randomisierung 3: Vorliegen bei Induktionsbeginn Angegeben sind die Interaktions-p-Werte für Risk Ratio.									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen, beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

In der Studie IMforte wurden umfangreiche Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchgeführt, um mögliche Effektmodifikationen anhand prädefinierter demografischer und klinischer Merkmale (Geschlecht, Alter, ECOG PS, Metastasen-Status, LDH, Raucher-Historie, Ansprechen auf die Induktionstherapie, Region, Rasse, Ethnie, PCI) zu prüfen. Für jede Subgruppe wurden Interaktionstests (post-hoc) berechnet.

Insgesamt zeigten sich vereinzelt statistisch signifikante Interaktionseffekte, diese waren jedoch nicht konsistent über Endpunkte hinweg, oftmals auf einzelne Effektmaße beschränkt und klinisch nicht plausibel. Für den Endpunkt EORTC IL46 zeigte sich in der primären Analyse keine statistisch signifikante Effektmodifikation über die untersuchten Subgruppen hinweg. In der explorativen Analyse (zweiter Datenschnitt 12.02.2025) ergaben sich zwar vereinzelt statistisch signifikante Interaktionseffekte, insbesondere für die Subgruppen Geschlecht und ECOG-PS (Interaktions-p-Werte: 0,0449 bzw. 0,0461). Diese Effekte traten jedoch isoliert auf, waren nicht konsistent über weitere Subgruppen oder Endpunkte hinweg und daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Eine klinisch relevante Effektmodifikation konnte für keinen Endpunkt festgestellt werden. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen stützen somit insgesamt die Konsistenz der Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile über alle betrachteten Patientenmerkmale hinweg.

Die Informationen zu den in der IMforte-Studie durchgeführten Analysen nach Subgruppenmerkmalen sind im JCA-Dossier, Abschnitt 4.3.6 beschrieben und wurden für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Eine vollständige Übersicht aller Interaktionstests ist in Abschnitt 5.3.1.2.10, Tabelle 5-41 zu finden. Alle durchgeführten Auswertungen finden sich im Appendix A3.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-44: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die vorliegende Nutzenbewertung steht die Phase-III-Studie IMforte als zentrale Evidenzquelle zur Verfügung. IMforte ist eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie, in der Lurbinectedin + Atezolizumab in der Erhaltungstherapie mit Atezolizumab-Monotherapie verglichen wird. Die Studie erfüllt damit die höchste Evidenzstufe für RCTs (Evidenzstufe Ib) und erlaubt eine direkte Ableitung des Zusatznutzens.

Die Randomisierung erfolgte über ein IxRS-System, sodass sowohl die Generierung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Zuteilung als adäquat bewertet werden. Obwohl die Studie offen durchgeführt wurde, wurden die randomisierten Behandlungszuweisungen aus dem IxRS dem Sponsor (u. a. Medical Monitor, Statistik, Datenmanagement) nicht offengelegt. Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung, selektive Datenauswertung oder weitere potenzielle Verzerrungsquellen lagen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher insgesamt als niedrig einzustufen.

Die Validität der objektiven Endpunkte, insbesondere Gesamtüberleben, IRF-bewertetes PFS, tumorbezogene Endpunkte ORR und DOR ist aufgrund ihrer standardisierten, international

anerkannten Operationalisierung (RECIST v1.1) als hoch einzuschätzen. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ist trotz offenen Studiendesigns als niedrig einzustufen.

Subjektive Endpunkte wie gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomlast wurden mit validierten PRO-Instrumenten (EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13, EQ-5D-VAS, EORTC IL46, NCI PRO-CTCAE) erhoben. Unerwünschte Ereignisse wurden mit international anerkanntem Standard (CTCAE) erhoben. Das Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Endpunkte und Sicherheitsparameter ist aufgrund des offenen Studiendesigns jedoch als hoch einzustufen. Zudem ist die Interpretation durch methodische Limitationen, darunter frühe und unausgeglichene Zensierung in den Time-To-Event-Analysen, fehlende Daten in späteren Visiten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer (4,2 Monate vs. 2.1 Monate) zwischen den Behandlungsarmen eingeschränkt. Um diese methodischen Limitationen zu berücksichtigen, wurden für PROs entsprechende Sensitivitätsanalysen vorgelegt.

Zusammenfassend handelt es sich bei IMforte um eine RCT der höchsten Evidenzstufe mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie hoher Studienqualität. Die Ergebnissicherheit der Studie IMforte erlaubt insgesamt die Ableitung der Kategorie „Hinweis“.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das ES-SCLC ist eine sehr aggressive Tumorerkrankung und führt unbehandelt in der Regel innerhalb von Monaten zum Tod [4, 65]. Gerade in der Erhaltungstherapie innerhalb der Erstlinientherapie fehlen zuverlässige Behandlungsoptionen.

Die Ableitung des Zusatznutzens von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab für die Erhaltungstherapie erwachsener Patienten mit ES-SCLC erfolgt auf Basis eines direkten Vergleichs mit Atezolizumab. Grundlage hierfür ist die randomisierte Phase-III-Studie IMforte, deren Bewertung auf der primären Analyse vom 29.07.2024 als auch der explorativen Analyse vom 12. Februar 2025 beruht. Die Studie IMforte liefert Ergebnisse für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit [4].

Da die Ableitung auf einer einzelnen RCT mit hoher Ergebnissicherheit basiert, kann gemäß den methodischen Vorgaben des G-BA und IQWiG ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden [66].

Die Ergebnisse der IMforte-Studie sind dabei gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die untersuchte Patientenpopulation entspricht erwachsenen Patienten mit ES-SCLC, deren Erkrankung nach einer standardisierten Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid nicht progredient ist. Dieses Behandlungsregime stellt sowohl in Deutschland als auch international den etablierten Therapiestandard dar, sodass das Studiendesign mit Induktions- und anschließender Erhaltungsphase die klinische Versorgungssituation realitätsnah abbildet [64, 67, 68]. Einschluss- und Ausschlusskriterien, Dosierungen sowie das Nebenwirkungsmanagement entsprechen der klinischen Routine und den geltenden Leitlinien in Deutschland. Darüber hinaus war Deutschland mit mehreren Studienzentren an der Studie beteiligt; 9,9 % der Studienteilnehmer im Lurbinectedin + Atezolizumab-Arm und 9,5 % im Kontrollarm stammten aus Deutschland, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse zusätzlich unterstützt [4]. Insgesamt sind die Ergebnisse der IMforte-Studie daher geeignet, den klinischen Nutzen von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab als Erhaltungstherapie bei ES-SCLC im deutschen Versorgungskontext abzubilden.

Basierend auf den in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aspekten ergibt sich für die Aussagesicherheit der Ergebnisse der zugrunde liegenden Studie IMforte mindestens die Kategorie „Hinweis“. Die hier und im JCA-Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie IMforte zeigen, dass für Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab gegenüber einer Atezolizumab-Monotherapie ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für erwachsene Patienten mit ES-SCLC abgeleitet werden kann.

Der Zusatznutzen basiert auf statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität und Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Tabelle 4-54 fasst die Ergebnisse der Analysen von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab gegenüber der Kontrollgruppe mit Atezolizumab Monotherapie für die genannten Endpunkte zusammen.

Tabelle 4-54: Lurbinectedin + Atezolizumab versus Atezolizumab: Zusammenfassung der Ergebnisse basierend auf der Studie IMforTE, primärer und explorativer Datenschnitt.

Endpunkt (Population)	Lurbinectedin + Atezolizumab Median time-to- event (Monate) [95-%-KI] n (%)	Atezolizumab Median time-to- event (Monate) [95-%-KI] n (%)	Lurbinectedin + Atezolizumab vs, Atezolizumab <i>Effektschützer [95-%-KI], p-Wert</i>
Mortalität			
Primäre Analyse (29.07.2024)			
Gesamtüberleben	13,240 [11,893; 16,361] 113 (46,7)	10,645 [9,495; 12,156] 136 (56,4)	HR: 0,733 [0,567; 0,948] 0,0174
OS ergänzende Analyse (10%) ^a	12,747 [11,236; 15,869] 113 (46,7)	10,119 [9,133; 11,795] 136 (56,4)	HR: 0,711 [0,550; 0,920] 0,0091
OS ergänzende Analyse (20%) ^a	12,255 [10,743; 15,047] 113 (46,7)	9,889 [8,674; 11,170] 136 (56,4)	HR: 0,716 [0,553; 0,924] 0,0104
OS ergänzende Analyse (30%) ^a	12,255 [10,546; 14,653] 113 (46,7)	9,232 [8,345; 10,973] 136 (56,4)	HR: 0,724 [0,553; 0,924] 0,0101
Explorative Analyse (12.02.2025)			
Gesamtüberleben	13,897 [12,255; 16,131] 159 (65,7)	11,138 [10,119; 13,010] 169 (70,1)	HR: 0,809 [0,647; 1,010] 0,0605 0,0137 ^b 0,0265 ^c
OS ergänzende Analyse (10%) ^a	13,766 [11,828; 15,441] 159 (65,7)	10,710 [9,462; 12,222] 169 (70,1)	HR: 0,790 [0,633; 0,987] 0,0377
OS ergänzende Analyse (20%) ^a	13,043 [11,203; 15,047] 159 (65,7)	10,086 [9,133; 11,598] 169 (70,1)	HR: 0,780 [0,624; 0,975] 0,0290
OS ergänzende Analyse (30%) ^a	13,043 [11,105; 14,324] 159 (65,7)	9,659 [8,641; 11,138] 169 (70,1)	HR: 0,764 [0,611; 0,955] 0,0179

Morbidität			
Primärer Analyse (29.07.2024)			
PFS (IRF-bewertet)	5,355 [4,238; 5,749] 174 (71,9)	2,136 [1,643; 2,727] 202 (83,8)	HR: 0,538 [0,435; 0,666] <0,0001
PFS (IRF-bewertet) Ergänzende Analyse ^d	5,355 [4,238; 5,749] 160 (66,1)	2,136 [1,643; 2,727] 196 (81,3)	HR: 0,524 [0,421; 0,654] <0,0001
PFS (IRF-bewertet) Sensitivitätsanalyse ^e	4,731 [4,238; 5,684] 158 (65,3)	2,136 [1,643; 2,727] 194 (80,5)	HR: 0,501 [0,401; 0,626] <0,0001
PFS (Prüfarzt- bewertet)	5,355 [4,304; 6,571] 178 (73,6)	2,727 [2,530; 2,825] 206 (85,5)	HR: 0,553 [0,447; 0,683] <0,0001
PFS (Prüfarzt- bewertet) Ergänzende Analyse ^d	5,388 [4,303; 6,702] 171 (70,7)	2,727 [2,530; 2,825] 202 (83,8)	HR: 0,552 [0,445; 0,684] <0,0001
PFS (Prüfarzt- bewertet) Sensitivitätsanalyse ^e	5,355 [4,304; 6,571] 171 (70,7)	2,727 [2,530; 2,793] 200 (83,0)	HR: 0,549 [0,442; 0,681] <0,0001
ORR (IRF- bewertet) ^f	34 (19,4)	19 (10,4)	RR: 1,827 [1,087; 3,070] 0,0198
ORR (Prüfarzt- bewertet)	35 (17,1)	27 (13,2)	RR: 1,258 [0,793; 1,993] 0,3318
DOR (IRF-bewertet und Prüfarzt bewertet)	Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse zwischen der IRF- und der prüfarztbewerteten DOR sowie der Analyse in einer kleinen, nicht randomisierten Subpopulation ist die Aussagekraft dieses Endpunkts insgesamt eingeschränkt.		
Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30 ^g	Zusammenfassend zeigen die PRO-Analysen unter Berücksichtigung methodischer Limitationen keine Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie. Insgesamt waren die beobachteten Effekte gering ausgeprägt und zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar.		
Symptomatik anhand EORTC QLQ-LC13 ^g			
EQ-5D-VAS ^g	Die Ergebnisse des EQ-5D-VAS zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und sprechen dafür, dass der allgemeine Gesundheitszustand unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab über den Studienverlauf stabil blieb und keine Hinweise auf eine Verschlechterung bestanden.		
Explorativer Analyse (12.02.2025) ^f			
PFS (Prüfarzt- bewertet)	5,552 [4,501; 6,768] 204 (84,3)	2,727 [2,530; 2,825] 217 (90,0)	HR: 0,562 [0,459; 0,688] <0,0001
ORR (Prüfarzt- bewertet)	41 (20,0)	28 (13,7)	RR: 1,417 [0,912; 2,202] 0,1197
DOR (Prüfarzt- bewertet)	6,407 [4,370; 13,175] 27 (65,9)	11,926 [8,378; NE] 15 (53,6)	HR: 1,338 [0,665; 2,694] 0,4135

Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30	Zusammenfassend zeigen die PRO-Analysen unter Berücksichtigung methodischer Limitationen keine Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie. Insgesamt waren die beobachteten Effekte gering ausgeprägt und zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar.		
Sicherheit	Lurbinectedin + Atezolizumab Median time-to- event (Tage) [95-%-KI] n (%)	Atezolizumab Median time-to- event (Tage) [95-%-KI] n (%)	Lurbinectedin + Atezolizumab vs, Atezolizumab Effektschätzer [95-%-KI], p-Wert
Primäre Analyse (29.07.2024)			
EORTC IL46	Trotz methodischer Limitationen, unausgewogener Zensierung, fehlender Follow-up-Daten und unterschiedlicher Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen zeigen die Ergebnisse des EORTC IL46 insgesamt keine Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der patientenberichteten Lebensqualität unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab. Die Daten zeigen, dass die Behandlung wurde von der überwiegenden Mehrheit der Patienten gut toleriert.		
NCI PRO- CTCAE	Die Ergebnisse zu Zyklus 6, Tag 1 zeigen keine Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der patientenberichteten Symptomlast unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie. Die berichteten symptomatischen Nebenwirkungen waren zwischen den Behandlungsarmen insgesamt vergleichbar. Vorübergehende Zunahmen einzelner symptomatischer Nebenwirkungen gemäß PRO-CTCAE bildeten sich im weiteren Verlauf in der Regel wieder bis auf das Ausgangsniveau zurück.		
UE Gesamt	10 [9; 11] 235 (97,1)	35 [24; 43] 194 (80,8)	HR: 2,183 [1,789; 2,660] <,0001
Schwere UE	343 [254; 393] 104 (43,0)	NE [NE; NE] 59 (24,6)	HR: 1,748 [1,267; 2,410] 0,0006
SUE	NE [399; NE] 75 (31,0)	NE [NE; NE] 41 (17,1)	HR: 1,712 [1,167; 2,506] 0,0054
Therapieabbruch durch UE	NE [NE; NE] 15 (6,2)	NE [NE; NE] 8 (3,3)	HR: 1,623 [0,685; 3,846] 0,2667
Todesfälle aufgrund von UE	NE [NE; NE] 12 (5,0)	NE [NE; NE] 6 (2,5)	HR: 1,639 [0,611; 4,405] 0,3218
Explorative Analyse (12.02.2025) ^h			
EORTC IL46	Die Interpretation der Ergebnisse ist aufgrund methodischer Limitationen, unausgewogener Zensierung, fehlender Follow-up-Daten und unterschiedlicher Behandlungsdauer zwischen den Armen, eingeschränkt. Die beobachteten Effekte sind insgesamt nicht robust, sodass kein belastbarer klinischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen abgeleitet werden kann.		

UE Gesamt	10 [9; 11] 235 (97,1)	35 [23; 42] 196 (81,7)	HR: 2,148 [1,763; 2,616] <,0001
Schwere UE	336 [254; 403] 112 (46,3)	NE [326; NE] 65 (27,1)	HR: 1,689 [1,241; 2,298] 0,0007
SUE	512 [378; NE] 83 (34,3)	NE [NE; NE] 43 (17,9)	HR: 1,765 [1,218; 2,556] 0,0023
Therapieabbruch aufgrund von UE	336 [265; 450] 100 (41,3)	NE [NE; NE] 38 (15,8)	HR: 2,778 [1,909; 4,041] <,0001
Todesfälle aufgrund von UE	NE [NE; NE] 12 (5,0)	NE [NE; NE] 6 (2,5)	HR: 1,673 [0,623; 4,494] 0,3019

a: Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens unter Annahme eines möglichen Effekts nachfolgender nicht-protokollgemäßer Tumorthérapien (NPT), wobei die Überlebenszeit nach NPT-Beginn um 10 %, 20 % bzw. 30 % reduziert gewichtet wurde.

b: p-Wert basierend auf dem Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test

c: p-Wert basierend auf dem Tarone-Ware-Test

d: Sensitivitätsanalyse des PFS, bei der Patienten mit Beginn einer nachfolgenden NPT vor einem PFS-Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung vor NPT-Beginn zensiert wurden.

e: Sensitivitätsanalyse des PFS, bei der Patienten mit ≥ 2 unmittelbar vor Progression oder Tod versäumten Tumoruntersuchungen zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung vor den fehlenden Visiten zensiert wurden.

f: Die objektive Ansprechrates während der Erhaltungstherapie wurde ausschließlich bei Patienten mit messbarer Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung bewertet und bezog sich auf die Tumorbeurteilung zu Beginn der Erhaltungstherapie nach Abschluss der Induktionstherapie (Baseline der Erhaltungsphase). Dadurch erscheinen die absoluten Ansprechrates in der Erhaltungsphase niedriger als bei einer Bewertung ab Studienbeginn.

g: Ergebnisse vom 2. Datenschnitt vergleichbar zum ersten Datenschnitt

h: Die Bewertung des Tumoransprechens durch das unabhängige Bewertungskomitee (IRF) endete mit der finalen IRF-PFS-Analyse (Datenschnitt: 29. 07. 2024). Daher liegt keine aktualisierte Analyse des IRF-bewerteten progressionsfreien Überlebens (IRF-PFS) vor.

Ableitung des Zusatznutzens von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab im Vergleich zu Atezolizumab Monotherapie

Aus der in Tabelle 4-54 dargestellten Ergebnissen ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab gegenüber Atezolizumab.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten, abgebildet durch den Studienendpunkt Gesamtüberleben, ist von unmittelbarer Patientenrelevanz bei ES-SCLC, für das weiterhin keine kurative Therapieoption zur Verfügung steht. Die Mortalität wird in der Studie IMforte direkt über den Endpunkt Gesamtüberleben erfasst und stellt daher einen zentralen Parameter zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens einer Therapie dar.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse (Datenschnitt vom 29.07.2024) wurden im Interventionsarm mit Lurbinectedin + Atezolizumab weniger Todesfälle dokumentiert (46,7 %) als im Atezolizumab-Arm (56,4 %). Das stratifizierte Hazard Ratio betrug 0,73 (95%-KI: 0,57–0,95; $p = 0,0174$) und belegt damit eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos zugunsten der Kombinationstherapie, entsprechend einer Reduktion des Sterberisikos um etwa 27 %. Entsprechend verlängerte sich das mediane Gesamtüberleben unter Lurbinectedin + Atezolizumab um 2,59 Monate von 10,65 Monaten im Kontrollarm auf 13,24 Monate im Interventionsarm.

Die Ergebnisse der explorativen Analyse bestätigen die Befunde des primären Datenschnitts und zeigen weiterhin einen klinisch relevanten Vorteil im OS zugunsten von Lurbinectedin + Atezolizumab gegenüber Atezolizumab allein. Das stratifizierte HR betrug 0,81 (95%-KI: 0,65–1,01; $p_{\text{Log-Rank}} = 0,0605$, $p_{\text{Gehan-Breslow-Wilcoxon}} = 0,0137$, $p_{\text{Tarone-Ware}} = 0,0265$). Das mediane Gesamtüberleben war unter Lurbinectedin + Atezolizumab um 2,8 Monate länger als unter der Monotherapie (13,9 vs. 11,1 Monate). Neben dem Log-Rank-Test wurden der Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test und der Tarone-Ware-Test als gewichtete Varianten des Log-Rank-Tests durchgeführt, da zu späteren Zeitpunkten nur noch wenige Patienten im Risiko waren und sich die Überlebenskurven spät im Studienverlauf (nach ca. 20 Monaten) kreuzten; beide Tests gewichten frühe Ereignisse im Studienverlauf stärker und eignen sich daher besonders zur Detektion früh einsetzender Behandlungseffekte. Beide Tests zeigen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der Kombinationstherapie und bestätigen damit die Robustheit des Überlebensvorteils durch Lurbinectedin + Atezolizumab gegenüber Atezolizumab als Monotherapie.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zum OS, dass die zusätzliche Verabreichung von Lurbinectedin zu Atezolizumab für Patienten mit ES-SCLC einen klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens bietet. Durch die Hinzunahme von Lurbinectedin zur Erhaltungstherapie mit Atezolizumab wird das zentrale therapeutische Ziel einer Verlängerung des Überlebens bei Patienten mit ES-SCLC adressiert. Der Überlebensvorteil lässt sich gegenüber der aktiven Vergleichstherapie mit Atezolizumab statistisch belegen und wird durch mehrere Analysen gestützt. Die Evidenz basiert dabei auf einem direkten Vergleich mit einer aktiven Erhaltungstherapie und liefert damit robuste Hinweise auf den klinischen Zusatznutzen der Kombinationstherapie. Insgesamt kann der beobachtete Effekt daher als **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bewertet werden.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für Patienten mit ES-SCLC in der Erhaltungstherapie besteht keine kurative Behandlungsoption mehr. Ziel der Therapie ist daher in erster Linie, das Fortschreiten der Erkrankung möglichst lange hinauszuzögern und den bestehenden Gesundheitszustand so lange wie möglich zu stabilisieren. Eine möglichst lange Krankheitskontrolle ist insbesondere deshalb von hoher klinischer Relevanz, da nur etwa 40–50 % der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf überhaupt noch eine nachfolgende Therapielinie erhalten können. Durch die Verzögerung der Krankheitsprogression und die Stabilisierung des Gesundheitszustands kann

die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, dass Patienten für weitere antitumorale Behandlungen in Frage kommen. Zudem ist eine Verzögerung der Krankheitsprogression unmittelbar patientenrelevant, da sie mit einer längeren Symptomkontrolle und einer verzögerten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Idealerweise tritt ein Krankheitsprogress möglichst spät auf, sodass Patienten eine potenzielle Zweitlinientherapie in einem möglichst stabilen Allgemeinzustand erreichen können. Darüber hinaus ist das progressionsfreie Überleben im Vergleich zum OS weniger durch nachfolgende Therapien beeinflusst und ermöglicht somit eine direktere Beurteilung der Wirksamkeit der untersuchten Therapie. Das PFS stellt daher einen zentralen patientenrelevanten Endpunkt zur Bewertung des therapeutischen Nutzens dar, da die Verzögerung des häufig raschen Krankheitsprogresses beim ES-SCLC von entscheidender klinischer Bedeutung ist. Insbesondere nach einem Rezidiv ist die Prognose der Patienten sehr ungünstig, und ein erheblicher Anteil der Patienten kann keine weitere antitumorale Therapie mehr erhalten.

Bei der primären Analyse zeigten 71,9 % der Patienten im Kombinationsarm mit Lurbinectedin + Atezolizumab eine Krankheitsprogression oder waren verstorben, verglichen mit 83,8 % im Atezolizumab-Arm. Das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod war unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie um 46 % reduziert (HR = 0,54; 95%-KI: 0,44–0,68; $p < 0,0001$). Entsprechend zeigte sich auch beim medianen PFS ein deutlicher Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie. Unter Lurbinectedin + Atezolizumab betrug das mediane PFS 5,36 Monate gegenüber 2,14 Monaten im Atezolizumab-Arm und war damit mehr als doppelt so lang. Dieser Unterschied ist sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant. Der beobachtete PFS-Vorteil stellt den bislang größten berichteten Effekt in einer Phase-III-Studie zur Erhaltungstherapie des ES-SCLC dar und unterstreicht die klinische Relevanz einer Verzögerung der Krankheitsprogression in dieser aggressiven Tumorerkrankung. Die Ergebnisse wurden durch die prüfartzbasierte Analyse bestätigt. Auch hier zeigte sich eine deutliche Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod um 45 % zugunsten der Kombinationstherapie (HR = 0,55; 95%-KI: 0,45–0,68; $p < 0,0001$). Das mediane prüfartzbasierte PFS lag bei 5,36 Monaten im Kombinationsarm gegenüber 2,73 Monaten im Atezolizumab-Arm. Die Ergebnisse des explorativen Datenschnitts bestätigten zudem die Konsistenz des beobachteten Behandlungseffekts.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zum PFS, basierend auf der Bewertung durch das unabhängige Review-Komitee, dass die Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie eine deutliche und statistisch signifikante Verzögerung der Krankheitsprogression erreicht. Die Ergebnisse der durch den Prüfarzt-bewerteten Analyse bestätigen diese Befunde. Aufgrund der begrenzten Therapieoptionen und des hohen medizinischen Bedarfs bei Patienten mit ES-SCLC stellt dieser Effekt einen wichtigen therapeutischen Fortschritt dar. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird zusätzlich durch das Studiendesign gestützt, da die Randomisierung erst zu Beginn der Erhaltungsphase erfolgte. Dadurch konnte der Behandlungseffekt gezielt in der für die Fragestellung relevanten Population untersucht und unabhängig von den Effekten der vorausgehenden Induktionstherapie bewertet werden. Der beobachtete Vorteil im PFS kann daher als **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** bewertet werden.

Tumoransprechen

Das Ansprechen des Tumors auf eine Therapie stellt in der Onkologie einen wichtigen Indikator für den klinischen Nutzen einer Behandlung dar. Insbesondere ein objektives Tumoransprechen sowie eine möglichst lange Dauer des Ansprechens können für Patienten mit einer spürbaren Entlastung einhergehen [69, 70]. Eine Verkleinerung oder Stabilisierung der Tumorlast kann tumorbedingte Beschwerden reduzieren oder deren Verschlechterung verzögern. Gleichzeitig kann ein länger anhaltendes Ansprechen dazu beitragen, die Notwendigkeit weiterer Therapielinien mit potenziell zusätzlichen Nebenwirkungen hinauszuschieben. Darüber hinaus wird eine sichtbare Tumorreduktion häufig auch subjektiv von Patienten als positiver Therapieeffekt wahrgenommen [28].

Die objektive Ansprechrates, bewertet durch ein IRF gemäß RECIST v1.1, war bei Patienten mit messbarer Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Erhaltungstherapie im Kombinationsarm mit Lurbinectedin + Atezolizumab höher als im Atezolizumab-Arm (19,4 % vs. 10,4 %). Damit war die Wahrscheinlichkeit für ein objektives Ansprechen unter der Kombinationstherapie um den Faktor 1,83 erhöht (RR = 1,83; 95%-KI: 1,09–3,07; $p = 0,0198$). Auch die vom Prüfarzt bewertete ORR lag im Kombinationsarm über den Werten im Kontrollarm (17,1 % vs. 13,2 %). Der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (RR 1,26; 95%-KI: 0,79–1,99; $p = 0,3318$). Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Vorliegen einer messbaren Erkrankung kein Einschlusskriterium für die Randomisierung war und die ORR-Analyse daher nur für eine Teilpopulation der Studienpatienten aussagekräftig ist. Darüber hinaus hatten die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Erhaltungstherapie bereits ein objektives Ansprechen auf die vorausgehende Induktionstherapie erreicht. Die während der Erhaltungsphase beobachteten Ansprechrates sind daher vor dem Hintergrund zu interpretieren, dass ein zusätzlicher Tumorrückgang nach bereits erfolgter Tumorreduktion während der Induktion grundsätzlich schwerer zu erreichen ist.

Die Dauer des Ansprechens wurde bei Patienten untersucht, die nach der Induktionstherapie ein bestätigtes objektives Ansprechen erreicht hatten; die Bewertung erfolgte dabei in der Erhaltungsphase ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. In dieser kleinen, nicht randomisierten Subpopulation zeigte sich in der IRF-Bewertung eine längere mediane Dauer des Ansprechens im Kombinationsarm im Vergleich zum Atezolizumab-Arm (9,00 Monate vs. 5,62 Monate). In der Bewertung durch die Prüfarzte ergab sich hingegen eine kürzere mediane DOR unter Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Monotherapie mit Atezolizumab (5,75 Monate vs. 11,93 Monate). Aufgrund der geringen Patientenzahlen sowie der fehlenden Randomisierung in dieser Analysepopulation sind die Ergebnisse zur DOR insgesamt mit entsprechender Vorsicht zu interpretieren.

In der Gesamtschau lässt sich für den Endpunkt Tumoransprechen **keinen Zusatznutzen** herleiten, da die Daten keine klinische oder statistische Signifikanz zeigten bzw. eine zu geringe Patientenzahl aufwiesen, um es ohne Vorbehalte zu interpretieren.

Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 sowie EQ-5D-VAS

Bei Patienten mit ES-SCLC können sowohl die Erkrankung selbst als auch die eingesetzte Therapie mit einer Vielzahl belastender Symptome einhergehen. Metastasen treten häufig in lebenswichtigen Organen wie Leber, Knochen, Gehirn, Lunge oder Nebennieren auf und können unterschiedliche Beschwerden verursachen. Durch die Tumorerkrankung als auch durch therapeutische Maßnahmen oder die allgemeine Krankheitsbelastung bedingt, können eine Vielzahl an Symptomen und Schmerzen auftreten. Die systematische Erfassung patientenberichteter Symptome stellt daher ein wichtiges Instrument dar, um Veränderungen der Symptomlast im Therapieverlauf sowie mögliche therapiebedingte Beeinträchtigungen abzubilden.

Die Symptomatik wurde in der Studie IMforte mit Hilfe der patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben. Insgesamt zeigen die Analysen unter Berücksichtigung methodischer Limitationen keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte deuten darauf hin, dass die Hinzunahme von Lurbinectedin zu Atezolizumab in der Erhaltungstherapie weder zu einer relevanten zusätzlichen Therapielast noch zu einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Symptomatik, der Funktionsfähigkeit oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führte. Auch die Ergebnisse der EQ-5D VAS sprechen dafür, dass der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten unter der Behandlung mit Lurbinectedin + Atezolizumab über den Studienverlauf insgesamt erhalten blieb.

In der Gesamtschau der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zum allgemeinen Gesundheitszustand ergeben sich somit **kein Zusatznutzen** der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Atezolizumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*EORTC QLQ-C30*

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt insbesondere im palliativen onkologischen Setting ein zentrales Therapieziel dar. Veränderungen des Gesundheitszustands und der Lebensqualität, die direkt von Patienten berichtet werden, bilden patientenrelevante Effekte einer Therapie unmittelbar ab. Eine onkologische Therapie sollte optimalerweise die gesundheitsbezogene Lebensqualität möglichst erhalten und nicht zusätzlich beeinträchtigen. In klinischen Studien wird sie daher mithilfe validierter, standardisierter Instrumente systematisch erfasst.

In der vorliegenden Studie IMforte wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des etablierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben [4]. Dieses Instrument ermöglicht eine differenzierte Erfassung sowohl allgemeiner Aspekte der Lebensqualität als auch krankheitsspezifischer Belastungen bei Patienten mit Lungenkarzinom. Die Ergebnisse zeigen, dass die patientenberichtete Funktionsfähigkeit sowie der allgemeine Gesundheitszustand über den Studienverlauf insgesamt stabil blieben und keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurden. Zusammenfassend zeigen die Analysen der patientenberichteten Endpunkte unter Berücksichtigung methodischer Limitationen keine

Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie. Die beobachteten Effekte waren insgesamt gering ausgeprägt und zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab trotz einer deutlichen Verlängerung der Dauer der Erhaltungstherapie nicht mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden war. Damit wird das zentrale Behandlungsziel erreicht, die Krankheitskontrolle möglichst lange aufrechtzuerhalten, ohne die patientenberichtete Lebensqualität zusätzlich nachteilig zu beeinflussen. Unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen sprechen die vorliegenden Daten insgesamt gegen einen nachteiligen Einfluss der Kombinationstherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich **kein Zusatznutzen** der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab gegenüber der Monotherapie mit Atezolizumab.

Sicherheit

EORTC IL-46 und NCI PRO-CTCAE

Patientenberichtete Sicherheitsendpunkte liefern wichtige substanzielle Informationen zur Verträglichkeit einer Therapie aus Patientensicht. Insbesondere in der Onkologie können solche Instrumente therapiebedingte Symptome und deren subjektive Belastung differenziert erfassen und damit die Bewertung der Sicherheit einer Behandlung ergänzen. In der vorliegenden Studie IMforte wurde die patientenberichtete Nebenwirkungsbelastung anhand des EORTC-IL46 sowie der NCI PRO-CTCAE erhoben.

Für den EORTC-IL46 lag die Rücklaufquote der Fragebögen während der frühen Studienphase auf einem hohen Niveau in beiden Behandlungsarmen. Im weiteren Studienverlauf nahm die Zahl der auswertbaren Fragebögen deutlich ab, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten eingeschränkt ist.

Über alle Erhebungszeitpunkte hinweg berichtete der überwiegende Anteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen, „überhaupt nicht“ oder „nur wenig“ durch Nebenwirkungen beeinträchtigt zu sein. Zu Baseline bestanden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im weiteren Studienverlauf zeigten sich teilweise Unterschiede zulasten der Kombinationstherapie, die jedoch vor dem Hintergrund methodischer Limitationen, insbesondere der im Studienverlauf abnehmenden Patientenzahlen und der unterschiedlichen Behandlungsdauer zwischen den Armen, zu interpretieren sind. Insgesamt zeigten sich über die verschiedenen Erhebungszeitpunkte hinweg keine Hinweise auf eine klinisch relevante zusätzliche Belastung unter der Kombinationstherapie. Die Behandlung mit Lurbinectedin + Atezolizumab wurde von der überwiegenden Mehrheit der Patienten gemäß EORTC IL46 insgesamt gut toleriert.

Auch die Analysen der NCI PRO-CTCAE zeigten keine Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der patientenberichteten Symptomlast unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie. Insgesamt waren die berichteten symptomatischen Nebenwirkungen aus Patientensicht zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar; vorübergehende Zunahmen einzelner Symptome bildeten sich im weiteren Verlauf in der Regel wieder bis auf das Ausgangsniveau zurück.

In der Gesamtschau lässt sich daher kein belastbarer klinischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der patientenberichteten Verträglichkeit ableiten, sodass **kein Zusatznutzen** der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie festgestellt werden kann.

Unerwünschte Ereignisse

Die Bewertung der Sicherheit einer Therapie stellt einen zentralen Bestandteil der Nutzenbewertung dar. Unerwünschte Ereignisse ermöglichen dabei eine systematische Erfassung potenzieller therapiebedingter Risiken und erlauben eine Einschätzung der Verträglichkeit der jeweiligen Behandlungsoption. Insbesondere im palliativen Setting ist neben der Wirksamkeit auch die Belastung durch Nebenwirkungen von besonderer Bedeutung für die Gesamtbewertung einer Therapie.

In der Studie IMforte zeigte sich unter der Kombinationstherapie mit Lurbinectedin + Atezolizumab insgesamt eine höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur Atezolizumab-Monotherapie. Dies betraf sowohl unerwünschte Ereignisse insgesamt als auch schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie tödliche unerwünschte Ereignisse traten insgesamt selten auf und zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die wenigen tödlichen unerwünschten Ereignisse wurden überwiegend nicht als therapiebedingt bewertet, sondern standen nach Einschätzung der Prüfarzte im Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder dem klinischen Verlauf der Erkrankung.

Die erhöhte Inzidenz unerwünschter Ereignisse ist im Kontext der Kombination zweier Wirkstoffe sowie der längeren Behandlungsdauer (4,2 Monate vs. 2,1 Monate unter Atezolizumab-Monotherapie) im Kombinationsarm zu interpretieren. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprechen den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Wirkstoffe, ohne Hinweise auf neue oder unerwartete Toxizitäten. Unter der Kombinationstherapie wurden somit keine neuen Sicherheitssignale über die bereits bekannten Sicherheitsprofile der Einzelwirkstoffe hinaus beobachtet. Zudem traten die meisten unerwünschten Ereignisse vom Grad ≥ 3 bei weniger als 5 % der Patienten auf.

Bei den beobachteten Nebenwirkungen in der IMforte Studie handelte es sich überwiegend um hämatologische Veränderungen, wie Neutropenie oder Thrombozytopenie. Diese entsprechen den bekannten myelosuppressiven Effekten von Lurbinectedin, werden in der klinischen Praxis routinemäßig überwacht und sind in der Regel gut behandelbar. Zudem führten sie nur selten zu einem Therapieabbruch. Trotz der höheren Inzidenz bestimmter UEs konnten die Therapien überwiegend in der vorgesehenen Dosierung fortgeführt werden, was die gute klinische

Handhabbarkeit der Nebenwirkungen zusätzlich unterstreicht. Insgesamt ergibt sich somit ein erwartbares und gut handhabbares Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie.

In der Gesamtschau zeigen die Sicherheitsdaten somit ein erwartbares und klinisch gut handhabbares Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie. Trotz einer höheren Inzidenz bestimmter unerwünschter Ereignisse ergeben sich unter Berücksichtigung der ärztlichen Beherrschbarkeit dieser Ereignisse sowie der vergleichbaren patientenberichteten Symptomlast keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunktkategorie Sicherheit ergibt sich daher **kein Zusatznutzen**.

Fazit zum Zusatznutzen der Erstlinienbehandlung von ES-SCLC Patienten in der Erhaltungstherapie mit Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab

In der Gesamtschau leitet sich der Zusatznutzen der Kombinationstherapie Lurbinectedin + Atezolizumab gegenüber der alleinigen Therapie mit Atezolizumab aus folgenden Ergebnissen zusammen:

- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen im OS
- Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen in PFS
- Kein Zusatznutzen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Kein Zusatznutzen in Sicherheit

Damit führen die signifikanten Vorteile im OS und PFS bei gleichzeitig vergleichbarer gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie bestehenden Nachteilen in der Sicherheit zur Ableitung eines **Hinweises auf einen geringen Zusatznutzen** von Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ohne Krankheitsprogression nach Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid	Geringer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. European Medicines Agency (EMA) (2019): Public summary of opinion on orphan designation - Lurbinectedin for the treatment of small cell lung cancer. [Zugriff: 24.04.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3192143-public-summary-opinion-orphan-designation-lurbinectedin-treatment-small-cell-lung-cancer_en.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) (2026): European Public Assessment Report (EPAR) of Zepzelca Procedure No. EMEA/H/C/006673/0000. [Zugriff: 05.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepzelca-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Pharma Mar S.A. (2026): Dossier of the Joint Clinical Assessment of a Medicinal Product pursuant to Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment and pursuant to the template set out in Annex I of Commission Implementing Regulation (EU)2024/1381. Lurbinectedin (Zepzelca®).
4. Paz-Ares L, Borghaei H, Liu SV, Peters S, Herbst RS, Stencel K, et al. (2025): Efficacy and safety of first-line maintenance therapy with lurbinectedin plus atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMforte): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet; 405(10495):2129–43.
5. Herbst R, Paz-Ares, L, Borghaei, H, Liu, S.V, Peters, S, Hacıoglu, MB.et al. (2025): Patient-reported outcomes (PROs) from IMforte: A Phase 3 study of first-line maintenance treatment with lurbinectedin + atezolizumab versus atezolizumab in patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).
6. Pharma Mar S.A. (2026): ZEPZELCA; Fachinformation. Stand: 05/2026 [Zugriff: 21.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

7. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451–5.
8. European Medicines Agency (EMA) (2023): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. [Zugriff: 26.03.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/anticancer-gl-rev-6-adopted-chmp-november-2023_en.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie). [Zugriff: 26.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6671/2024-06-20-AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1024_BAnz.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid) [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4238/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_BAnz.pdf.
11. Gribsch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S (2014): Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ Open*; 4(10):e005762.
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. (2009): New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*; 45(2):228–47.
13. European Medicines Agency (EMA) (2025): Concept paper on the revision of the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products and appendices. [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-appendices-revision-7_en.pdf.
14. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. (2018): First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 379(23):2220–9.
15. Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al. (2022): Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *Jama*; 328(12):1223–32.
16. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. (2019): Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*; 394(10212):1929–39.
17. Zugazagoitia J, Paz-Ares L (2022): Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: First-Line and Second-Line Treatment Options. *J Clin Oncol*; 40(6):671–80.
18. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. (2020): Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*; 3(3):e200643.

19. Bonanno L, Calvetti L, Dal Maso A, Pavan A, Bao LC, De Nuzzo M, et al. (2024): Real-world impact of the introduction of chemo-immunotherapy in extended small cell lung cancer: a multicentric analysis. *Front Immunol*; 15:1353889.
20. Falchero L, Guisier F, Darrason M, Boyer A, Dayen C, Cousin S, et al. (2023): Long-term effectiveness and treatment sequences in patients with extensive stage small cell lung cancer receiving atezolizumab plus chemotherapy: Results of the IFCT-1905 CLINATEZO real-world study. *Lung Cancer*; 185:107379.
21. Moliner L, Zellweger N, Schmid S, Bertschinger M, Waibel C, Cerciello F, et al. (2025): First-Line Chemo-Immunotherapy in SCLC: Outcomes of a Binational Real-World Study. *JTO Clinical and Research Reports*; 6(1):100744.
22. Durer S, Fu P, Chen Z, Dowlati A (2025): Meta-analysis of surrogate endpoints for overall survival in extensive-stage small-cell lung cancer. *ESMO Open*; 10(11):105843.
23. Tregear M, Visco F (2024): Outcomes that matter to patients with cancer: living longer and living better. *eClinicalMedicine*; 76:102833.
24. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T (2010): Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Ann Oncol*; 21(12):2324–32.
25. Booth CM, Eisenhauer EA (2012): Progression-Free Survival: Meaningful or Simply Measurable? *Journal of Clinical Oncology*; 30(10):1030–3.
26. Pazdur R (2008): Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*; 13 (Suppl 2):19–21.
27. Cella D (2004): Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Semin Oncol*; 31(6 Suppl 11):16–20.
28. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. (2014): Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev*; 4(1):2.
29. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, et al. (2015): Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol*; 33(9):1008–14.
30. Suzuki C, Blomqvist L, Sundin A, Jacobsson H, Byström P, Berglund Å, et al. (2012): The initial change in tumor size predicts response and survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with combination chemotherapy. *Annals of Oncology*; 23(4):948–54.
31. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*; 85(5):365–76.
32. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M (1994): The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer*; 30a(5):635–42.
33. Roche Pharma AG (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A: Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC). [Zugriff: 03.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3366/2019-10-02_Modul4A_Atezolizumab.pdf.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin). [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4767/2021-04-01_AM-RL-XII_Durvalumab_nAWG_D-589_BAnz.pdf.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) - Addendum zum Auftrag A20-87. [Zugriff: 20.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4376/2020-10-01_Addendum-Patientenzahlen-IQWiG_Durvalumab_D-589.pdf.
36. Sabari JK, Nadal E, Hendriks L, Goto Y, Zettl H, Ruiter G, et al. (2025): Patient-reported outcomes (PRO) evaluating physical functioning and symptoms in patients with pretreated HER2-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the Beamion LUNG-1 trial. *Journal of Clinical Oncology*; 43(16_suppl):8620–.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Sotorasib (NSCLC) - Addendum zum Projekt A23-06. [Zugriff: 26.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6633/2023-08-03_Addendum-IQWiG_Sotorasib_D-913.pdf.
38. Revicki DA, Feeny D, Hunt TL, Cole BF (2006): Analyzing oncology clinical trial data using the Q-TWiST method: clinical importance and sources for health state preference data. *Qual Life Res*; 15(3):411–23.
39. Borghaei H, Paz-Ares LG, Reck M, Herbst RS, Peters S, Bhatt K, et al. (2026): IMforte: Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis of first-line maintenance (1Lm) treatment (Tx) with lurbinectedin (lurbi) + atezolizumab (atezo) vs atezo in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *Journal of Clinical Oncology*; 44(16_suppl):8086–.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzungsbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib (Zejula®). [Zugriff: 08.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3360/2019-10-15_Modul4A_Niraparib.pdf.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Nutzungsbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fruquintinib (FRUZAQLA®). [Zugriff: 08.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7798/2024_06_27_Modul4A_Fruquintinib.pdf.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Opdivo®). [Zugriff: 08.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2532/2018-08-27_Modul4I_Nivolumab.pdf.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Serplulimab (kleinzelliges Lungenkarzinom), Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. [Zugriff: 14.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8655/2025-05-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Serplulimab_D-1193.pdf.
44. Gartlehner G, Moore CG (2008): Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*; 24(2):170–7.
45. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K (2008): Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*; 26(9):753–67.
46. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG (2009): Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*; 338:b1147.

47. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT (2009): A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*; 62(8):857–64.
48. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2022): A study of lurbinectedin in combination with atezolizumab compared with atezolizumab as maintenance therapy in participants with extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) following first-line induction therapy with carboplatin, etoposide and atezolizumab. [Zugriff: 17.04.2026]. URL: <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-02378051>.
49. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2023): A study of lurbinectedin in combination with atezolizumab compared with atezolizumab as maintenance therapy in participants with extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) following first-line induction therapy with carboplatin, etoposide and atezolizumab [Zugriff: 20.05.2026]. URL: <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-02731001>.
50. Paz-Ares L, Reck M, Peters S, Borghaei H, Herbst R, Siddiqui M, et al. (2022): EP14.01-015 IMforte: a Phase III Study of Lurbinectedin and Atezolizumab Versus Atezolizumab as Maintenance Therapy in ES-SCLC. *Journal of thoracic oncology*; 17(9):S532.
51. Yang Y, Lee KH, Reck M, Borghaei H, Liu SV, Peters S, et al. (2025): Lurbinectedin (lurbi) + atezolizumab (atezo) as first-line (1L) maintenance treatment (tx) in patients (pts) with extensive stage small-cell lung cancer (ES-SCLC): iMforte Asia subgroup results. *Annals of oncology*; 36:S2114 – S2115.
52. Paz-Ares LG, Borghaei H, Liu SV, Peters S, Herbst RS, Stencel KM, et al. (2025): Lurbinectedin (lurbi) + atezolizumab (atezo) as first-line (1L) maintenance treatment (tx) in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): primary results of the phase 3 IMforte trial. *Journal of clinical oncology*; 43(16:8006)
53. Reck M, Borghaei H, Liu SV, Peters S, Herbst RS, Szczesna A, et al. (2025): MA11.04 Safety of Lurbinectedin + Atezolizumab as 1L Maintenance Treatment in ES-SCLC: results From the Phase 3 IMforte Study. IASCLC 2025 World Conference on Lung Cancer.
54. Paz-Ares L, Borghaei H, Liu SV, Peters S, Herbst RS, Stencel K, et al. (2025): Lurbinectedin (lurbi) + atezolizumab (atezo) as first-line (1L) maintenance treatment (tx) in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): exploratory results of biomarker, updated efficacy and safety analyses from the phase III IMforte trial. *Immuno-oncology and technology*; 28 (Suppl.):101443
55. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2021): A Phase III, Open-Label Study of Maintenance Lurbinectedin in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab in Participants With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (IMforte). [Zugriff: 23.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05091567>.
56. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2021): A study of lurbinectedin in combination with atezolizumab compared with atezolizumab as maintenance therapy in participants with extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) following first-line induction therapy with carboplatin, etoposide and atezolizumab. [Zugriff: 26.03.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-001930-20/DE>.
57. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2022): A Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Lurbinectedin in Combination with Atezolizumab Compared with Atezolizumab as Maintenance Therapy in Participants with Extensive-Stage Small-Cell

- Lung Cancer (ES-SCLC) Following First-Line Induction Therapy with Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab. [Zugriff: 26.03.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503868-16-00>.
58. F. Hoffmann-La Roche Ltd. (2025): Clinical Study Report. Primary CSR Study GO43104, (IMforte) A Phase III, randomized, open-label, multicenter study of lurbinectedin in combination with atezolizumab compared with atezolizumab as maintenance therapy in participants with extensive-stage small cell lung cancer (ES SCLC) following first-line induction therapy with carboplatin, etoposide and atezolizumab.
59. Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) (2026): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms - Leitlinie Langversion 5.0. [Zugriff: 22.06.26]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL1_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2026-06.pdf
60. Pharma Mar S.A. (2026): Annex to the joint clinical assessment report on Lurbinectedin - Factual accuracy check by the Health Technology Developer and response by the assessors..
61. Shaw C, Longworth L, Bennett B, McEntee-Richardson L, Shaw JW (2024): A scoping review of the use of minimally important difference of EQ-5D utility index and EQ-VAS scores in health technology assessment. *Health Qual Life Outcomes*; 22(1):63.
62. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J (1998): Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*; 16(1):139–44.
63. Bogart E, Jouin A, Béhal H, Duhamel A, Filleron T, Kramar A (2016): Analysis of survival adjusted for quality of life using the Q-TWiST function: Interface in R. *Comput Methods Programs Biomed*; 125:79–87.
64. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2026): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Small Cell Lung Cancer. Version 2.2026 - September 16, 2025. [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1462>.
65. Damiano P, Stefani A, Avancini A, Belluomini L, Bria E, Pilotto S (2025): Real-world evidence in extensive disease small cell lung cancer: The missing piece of the puzzle. *Crit Rev Oncol Hematol*; 207:104618.
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Allgemeine Methoden. [Zugriff: 26.03.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
67. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. (2021): Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 32(7):839–53.
68. Bleckmann A, Borrass V, Eberhardt W, Eichhorn M, Frost N, Früh M, et al. (2025): Onkopedia Guidelines Small-Cell Lung Cancer (SCLC). [Zugriff: 02.12.2025]. URL: <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/small-cell-lung-cancer-sclc/@@guideline/html/index.html>.
69. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, et al. (2005): 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*; 23(13):2946–54.

70. Saad ED, Katz A (2009): Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol*; 20(3):460–4.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). *Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht].

Anhang 4-A Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-56: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Lurbinectedin-Atezolizumab Kombinationstherapie in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE (OVID MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2026	
Zeitsegment	1946 bis 16. April 2026	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach [7]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(sclc* OR small cell* or oat cell*).mp.	8070
2	(extensive OR ES).mp.	7741
3	1 OR 2	15810
4	(lurbinectedin* OR tryptamicidin* OR LY01017 OR "LY 01017" OR LY-01017 OR JZP712 OR "JZP 712" OR JZP-712 OR PM1183 OR "PM 1183" OR PM-01183 OR PM01183 OR Zepsyre OR Zepzelca OR 497871-47-3 OR "NSC 826275" OR NSC-826275 OR NSC826275).mp.	219
5	(atezolizumab* OR tecentriq OR MPDL3280A OR MPDL-3280A OR "MPDL 3280A" OR RG-7446 OR RG7446 OR "RG 7446" OR RO-5541267 OR "RO 5541267" OR RO5541267).mp.	5119
6	4 AND 5	17
7	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	1275395
8	3 AND 6 AND 7	1

Tabelle 4-57: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Lurbinectedin-Atezolizumab Kombinationstherapie in Cochrane

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2026	
Zeitsegment	1946 bis 16. April 2026	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(sclc* OR small cell* or oat cell*).mp.	21930
2	(extensive OR ES).mp.	20040
3	1 AND 2	1432
4	(lurbinectedin* OR tryptamicidin* OR LY01017 OR "LY 01017" OR LY-01017 OR JZP712 OR "JZP 712" OR JZP-712 OR PM1183 OR "PM 1183" OR PM-01183 OR PM01183 OR Zepsyre OR Zepzelca OR 497871-47-3 OR "NSC 826275" OR NSC-826275 OR NSC826275).mp.	83
5	(atezolizumab* OR tecentriq OR MPDL3280A OR MPDL-3280A OR "MPDL 3280A" OR "RG-7446" OR RG7446 OR "RG 7446" OR "RO-5541267" OR "RO 5541267" OR RO5541267).mp.	1875
6	4 AND 5	9
7	3 AND 6	9

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum

Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei

Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-58: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Lurbinectedin-Atezolizumab Kombinationstherapie auf clinicalTrials.gov

Datenbankname	ClinicalTrials.gov
Suchoberfläche	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	17.04.2026
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchfilter	Condition/disease: ES-SCLC OR "Extensive-stage small cell lung cancer" Other terms: (lurbinectedin OR tryptamicidin OR JZP-712 OR "JZP 712" OR JZP712 OR LY01017 OR "LY 01017" OR LY-01017 OR PM-01183 OR PM1183 OR PM01183 OR "PM 1183" OR "NSC 826275" OR NSC-826275 OR Zepsyre OR Zepzelca) AND (atezolizumab OR tecentriq OR MPDL3280A OR MPDL-3280A OR "MPDL 3280A" OR RG-7446 OR RG7446 OR "RG 7446" OR RO-5541267 OR "RO 5541267" OR RO5541267)
Ergebnisse	2

Tabelle 4-59: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Lurbinectedin-Atezolizumab Kombinationstherapie auf EU Clinical trials Register (EU-CTR)

Datenbankname	EU-CTR
Suchoberfläche	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	17.04.2026
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchfilter	(ES-SCLC OR "Extensive-stage small cell lung cancer") AND (lurbinectedin OR tryptamicidin OR JZP-712 OR "JZP 712" OR JZP712 OR LY01017 OR "LY 01017" OR LY-01017 OR PM-01183 OR PM1183 OR PM01183 OR "PM 1183" OR Zepsyre OR Zepzelca) AND (atezolizumab OR tecentriq OR MPDL3280A OR MPDL-3280A OR "MPDL 3280A" OR RG-7446 OR RG7446 OR "RG 7446" OR RO-5541267 OR "RO 5541267" OR RO5541267)
Ergebnisse	1

Tabelle 4-60: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Lurbinectedin-Atezolizumab Kombinationstherapie auf der EMA Clinical Data Plattform

Study registry	EMA Clinical Data platform
Internet address	https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp
Date of search	24.04.2026
Search strategy	Individuelle Suche nach Wirkstoff-Namen: lurbinectedin, atezolizumab
Hits	0

Tabelle 4-61: Dokumentation der Suchstrategie für RCT mit der Lurbinectedin-Atezolizumab Kombinationstherapie auf Clinical Trials Information System (CTIS)

Datenbankname	Clinical Trials Information System (CTIS)
Suchoberfläche	https:// euclinicaltrials.eu/
Datum der Suche	10.06.2026
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchfilter	Contain all of these terms: SCLC Contain any of these terms: (lurbinectedin*, tryptamicidin*, JZP-712, JZP 712, JZP712, LY01017, LY-01017, PM-01183, PM1183, PM01183, PM 1183, Zepsyre, Zepzelca, atezolizumab*, tecentriq, MPDL3280A, MPDL-3280A, MPDL 3280A, RG-7446, RG 7446, RO-5541267, RO 5541267, RO5541267)
Ergebnisse	17

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Yang Y, Lee K, Reck M et al. 980MO Lurbinectedin (lurbi) + atezolizumab (atezo) as first-line (1L) maintenance treatment (tx) in patients (pts) with extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC): IMforte Asia subgroup results Annals of Oncology, 36, S2114-S2115	A6: keine Primärpublikation
2	Reck M, Borghaei H, Liu S et al. MA11.04 Safety of Lurbinectedin + Atezolizumab as 1L Maintenance Treatment in ES-SCLC: Results from the Phase 3 IMforte Study Journal of Thoracic Oncology, 20S101	A6: keine Primärpublikation
3	Paz-Ares L, Borghaei H, Liu S et al. 245P Lurbinectedin (lurbi) + atezolizumab (atezo) as first-line (1L) maintenance treatment (tx) in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): Exploratory results of biomarker, updated efficacy and safety analyses from the phase III IMforte trial Immuno-Oncology and Technology, 28	A6: keine Primärpublikation
4	Paz-Ares L, Borghaei H, Liu SV et al. Lurbinectedin (lurbi) + atezolizumab (atezo) as first-line (1L) maintenance treatment (tx) in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): primary results of the phase 3 Imforte trial. Journal of clinical oncology; 43(16:8006).	A6: keine Primärpublikation
5	Paz-Ares L, Reck M, Peters S et al. EP14.01-015 IMforte: A Phase III Study of Lurbinectedin and Atezolizumab Versus Atezolizumab as Maintenance Therapy in ES-SCLC Journal of Thoracic Oncology, 17, S532-S533	A6: keine Primärpublikation

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde nur die Studie IMforte identifiziert [4].

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nr.	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
1	2024-517705-93-00	Phase I-II Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of PM01183 and Atezolizumab in Patients with Advanced Small Cell Lung Cancer that Progressed Following Prior Therapy with Platinum-Based Chemotherapy	A1: Abweichende Population
2	2024-514206-31-00	Phase I/II, Multicenter, Open-label, Clinical and Pharmacokinetic Study of Lurbinectedin (PM01183) in Combination with Pembrolizumab in Patients with Relapsed Small Cell Lung Cancer (the LUPER study).	A2: Abweichende Intervention
3	2024-513559-34-00	A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase III Study of Lurbinectedin Single-Agent or Lurbinectedin in Combination with Irinotecan versus Investigator's Choice (Topotecan or Irinotecan) in Relapsed Small Cell Lung Cancer (SCLC) Patients (LAGOON Trial)	A2: Abweichende Intervention
4	2024-511945-20-00	Continued PD-L1 inhibition with atezolizumab with rechallenge chemotherapy in patients with sensitive relapse SCLC progressing on first-line platinum-etoposide chemotherapy and a PD-L1 inhibitor: CARRY-ON study - GOIRC-01-2023	A1: Abweichende Population

5	2024-515755-37-00	A randomized phase II study comparing atezolizumab after concurrent chemoradiotherapy with chemoradiotherapy alone in limited disease small-cell lung cancer	A1: Abweichende Population
6	2023-504342-55-00	INTERVENTIONAL PLATFORM STUDY INVESTIGATING THE IMPACT OF DIGITAL HEALTH SOLUTIONS ON HEALTH OUTCOMES AND HEALTH-CARE RESOURCE UTILIZATION IN PARTICIPANTS RECEIVING SYSTEMIC TREATMENT IN CLINICAL PRACTICE (ORIGAMA)	A2 :Abweichende Intervention
7	2022-502988-37-00	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide with or Without Tiragolumab (Anti-Tigit Antibody) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer	A2 :Abweichende Intervention
8	2024-513185-19-00	A Phase Ib/II Dose Finding Study Assessing Safety and Efficacy of [177Lu]Lu-DOTA-TATE in Newly Diagnosed Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) in Combination with Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab in Induction and with Atezolizumab in Maintenance Treatment Phase.	A2 :Abweichende Intervention
9	2023-503517-30-00	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684A in Combination with Etoposide and Platinum Followed by MK-7684A vs Atezolizumab in Combination with Etoposide and Platinum Followed by Atezolizumab for the First-Line Treatment of Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (KEYVIBE-008)	A2 :Abweichende Intervention
10	2024-515765-34-00	A Phase III, multisite, double-blinded randomized trial of BNT327 in combination with chemotherapy (etoposide/carboplatin) compared to atezolizumab in combination with chemotherapy (etoposide/carboplatin) in participants with first-line extensive-stage small-cell lung cancer	A2 :Abweichende Intervention

11	2024-518636-36-00	Phase Ib/II trial of the combination of atezolizumab with dendritic cell vaccination as maintenance treatment in patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) after induction treatment.	A2: Abweichende Intervention
12	2023-509629-36-00	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of Ifinatamab Deruxtecan (I-DXd), a B7-H3 Antibody-Drug Conjugate (ADC), in Combination with Atezolizumab with or without Carboplatin as First-line Induction or Maintenance, in Subjects with Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) (IDEate-Lung03).	A2: Abweichende Intervention
13	2024-517490-24-00 NCT07155174	SEZanne: A Phase 2 Randomized, Open label, Multicenter Study to Evaluate the Optimal Dose, Safety, and Efficacy of ABBV-706 in Combination with Atezolizumab versus Standard of Care as First-Line Treatment in Subjects with Previously Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC)	A2: Abweichende Intervention
14	2024-515740-23-00	A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 3 Trial of BMS-986489 (BMS-986012 + Nivolumab Fixed Dose Combination) in Combination with Carboplatin plus Etoposide vs Atezolizumab in Combination with Carboplatin plus Etoposide as First-line Therapy in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer	A2: Abweichende Intervention
15	2022-502092-33-00	ETOP 23-22 RAISE: A single-arm phase II study of the addition of niraparib to anti-PD-L1 antibody maintenance in patients with SLFN11-positive, extensive-disease small cell lung cancer.	A1: Abweichende Population
16	2025-523620-44-02	BudapestICIVasc: Cardiovascular side effects of immune checkpoint inhibitor oncological therapies and their monitoring in the context of onco-cardiology	A1: Abweichende Population

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde nur die Studie IMforte identifiziert [4].

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-62 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-62 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMforte

Alle relevanten Informationen zum Studiendesign, zur Methodik, zu den durchgeführten Analysen sowie zum Patientenfluss sind im Appendix A1 des JCA-Dossiers dargestellt (Tabelle 2, CONSORT Statement und Abbildung 1, Flow Chart IMforte trial) und bilden die Grundlage der vorliegenden Bewertung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Der Flow-Chart der Studie IMforte ist in Abbildung 1, Appendix A1 des JCA-Dossiers dargestellt.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMforte

Studie: **IMforte (GO43104)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
PROTOCOL A phase III, randomized, open-label, multicenter study of lurbinectedin in combination with atezolizumab compared with atezolizumab as maintenance therapy in participants with extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) following first-line induction therapy with carboplatin, etoposide and atezolizumab Protocol number: GO43104 Version 7	Protokoll
CLINICAL STUDY REPORT Primary CSR Study GO43104, (IMforte). A phase III, randomized, open-label, multicenter study of lurbinectedin in combination with atezolizumab compared with atezolizumab as maintenance therapy in participants with extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) following first-line induction therapy with carboplatin, etoposide, and atezolizumab. Version 7	CSR
STATISTICAL ANALYSIS PLAN A phase III, randomized, open-label, multicenter study of lurbinectedin in combination with atezolizumab compared with atezolizumab as maintenance therapy in participants with extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) following first-line induction therapy with carboplatin, etoposide, and atezolizumab. Study GO43104, Version 1	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie IMforte handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patienten wurden mittels Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS) im Verhältnis 1:1 in die Studienarme randomisiert. Das IxRS wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet. Cross-over war nicht erlaubt. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurden unter Verwendung des Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS) durchgeführt. Die Randomisierungsliste war allen Beteiligten nicht zugänglich.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Obwohl es sich bei IMforte (GO43104) um eine offene Studie handelte, wurden die randomisierten Behandlungszuweisungen aus dem IxRS gegenüber den Mitgliedern des Sponsors, einschließlich, aber nicht beschränkt auf den Medical Monitor, den Studienstatistiker, den Statistical Programmer und den Data Manager, zurückgehalten. Den Mitgliedern des Sponsors war es nicht gestattet, Analysen oder Auswertungen nach

randomisierter Behandlungszuweisung und/oder tatsächlich erhaltener Behandlung durchzuführen, bevor die Behandlungszuweisungen dem Studienteam für die vorab spezifizierte Analyse offengelegt wurden.

In dieser Studie waren der prophylaktische Einsatz von G-CSF sowie die Anwendung von Antiemetika für Teilnehmer im Lurbinectedin-haltigen Behandlungsarm verpflichtend, während für Teilnehmer im Arm B (Atezolizumab-Monotherapie) weder eine verpflichtende G-CSF-Prophylaxe noch eine antiemetische Behandlung vorgesehen war. Daher musste der behandelnde Arzt die randomisierte Behandlungszuweisung kennen, um die erforderliche Prophylaxe anwenden zu können.

Es wurden angemessene Maßnahmen ergriffen, um die Validität der Daten trotz des offenen Studiendesigns sicherzustellen. Dazu zählen die Definition der Progression anhand etablierter RECIST v1.1-Kriterien, die Durchführung von Tumorbeurteilungen in beiden Behandlungsarmen mit gleicher Frequenz, die Bewertung des progressionsfreien Überlebens durch ein IRF sowie die Festlegung der Strategie für die finale Analyse des primären Endpunkts vor Datenbankschluss, einschließlich vorab definierter Methoden zum Umgang mit fehlenden Daten und Zensierungsregeln. Wirksamkeitsanalysen wurden ausschließlich zu den im Studienprotokoll festgelegten Zeitpunkten durchgeführt. Darüber hinaus wurde ein dualer primärer Endpunkt aus PFS und OS gewählt.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Obwohl es sich bei IMforte (GO43104) um eine offene Studie handelte, wurden die randomisierten Behandlungszuweisungen aus dem IxRS gegenüber den Mitgliedern des Sponsors, einschließlich, aber nicht beschränkt auf den Medical Monitor, den Studienstatistiker, den Statistical Programmer und den Data Manager, zurückgehalten. Den Mitgliedern des Sponsors war es nicht gestattet, Analysen oder Auswertungen nach randomisierter Behandlungszuweisung und/oder tatsächlich erhaltener Behandlung durchzuführen, bevor die Behandlungszuweisungen dem Studienteam für die vorab spezifizierte Analyse offengelegt wurden.

In dieser Studie waren der prophylaktische Einsatz von G-CSF sowie die Anwendung von Antiemetika für Teilnehmer im Lurbinectedin-haltigen Behandlungsarm verpflichtend, während für Teilnehmer im Arm B (Atezolizumab-Monotherapie) weder eine verpflichtende G-CSF-Prophylaxe noch eine antiemetische Behandlung vorgesehen war. Daher musste der behandelnde Arzt die randomisierte Behandlungszuweisung kennen, um die erforderliche Prophylaxe anwenden zu können.

Es wurden angemessene Maßnahmen ergriffen, um die Validität der Daten trotz des offenen Studiendesigns sicherzustellen. Dazu zählen die Definition der Progression anhand etablierter RECIST v1.1-Kriterien, die Durchführung von Tumorbeurteilungen in beiden Behandlungsarmen mit gleicher Frequenz, die Bewertung des progressionsfreien Überlebens durch ein IRF sowie die Festlegung der Strategie für die finale Analyse des primären Endpunkts vor Datenbankschluss, einschließlich vorab definierter Methoden zum Umgang mit fehlenden Daten und Zensierungsregeln. Wirksamkeitsanalysen wurden ausschließlich zu den im Studienprotokoll festgelegten Zeitpunkten durchgeführt. Darüber hinaus wurde ein dualer primärer Endpunkt aus PFS und OS gewählt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

IMforte ist eine offene Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse gemäß Randomisierung erfolgte. Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig bewertet. Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Obwohl es sich bei IMforte (GO43104) um eine offene Studie handelte, erfolgte die Bewertung des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch ein unabhängiges, verblindetes Review-Komitee (Independent Review Facility, IRF). Die Bewertung durch den Prüfarzt erfolgte zudem durch objektiv gemäß den RECIST-Kriterien. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Endpunkterhebung unabhängig von der Kenntnis der Behandlungszuweisung erfolgte und potenzielle Verzerrungen durch das offene Studiendesign minimiert wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse gemäß Randomisierung erfolgte. Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig bewertet. Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen.

Endpunkt: Tumoransprechen (ORR, DOR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Obwohl es sich bei IMforte (GO43104) um eine offene Studie handelte, erfolgte die Bewertung des ORR und DOR durch ein unabhängiges, verblindetes Review-Komitee. Die Bewertung durch den Prüfarzt erfolgte zudem durch objektiv gemäß den RECIST-Kriterien. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Endpunkterhebung unabhängig von der Kenntnis der Behandlungszuweisung erfolgte und potenzielle Verzerrungen durch das offene Studiendesign minimiert wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

ORR: Alle randomisierten Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn wurden in die Analyse einbezogen-entsprechend den Vorgaben der RECIST-Kriterien. Zu berücksichtigen ist, dass das Vorliegen messbarer Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Maintenance-Baseline) kein Einschlusskriterium der Studie war.
DOR: Die Analyse der DOR basiert auf der Teilpopulation der Studie IMforte, die ein bestätigtes objektives Ansprechen (partielle oder komplette Remission) gemäß RECIST v1.1 erreicht hat. Da der Endpunkt definitionsgemäß nur bei Respondern erhoben werden kann, handelt es sich um eine nicht randomisierte Subpopulation, sodass das ITT-Prinzip für diese Analysen nicht anwendbar ist. Aus der eingeschränkten Anwendbarkeit des ITT-Prinzips ergibt sich kein relevantes erhöhtes Verzerrungspotenzial.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig bewertet. Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen.

Endpunkt: Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

IMforte ist eine offene Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse gemäß Randomisierung erfolgte. Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, darunter frühe und unausgeglichene Zensierung in den Time-To-Event-Analysen, fehlende Daten in späteren Visiten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und den beschriebenen methodischen Limitationen wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: Symptomatik anhand EORTC QLQ-LC-13**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

IMforte ist eine offene Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse gemäß Randomisierung erfolgte. Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, darunter frühe und unausgeglichene Zensierung in den Time-To-Event-Analysen, fehlende Daten in späteren Visiten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und den beschriebenen methodischen Limitationen wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: EQ-5D-5L VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

IMforte ist eine offene Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse gemäß Randomisierung erfolgte. Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, darunter frühe und unausgeglichene Zensierung in den Time-To-Event-Analysen, fehlende Daten in späteren Visiten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und den beschriebenen methodischen Limitationen wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

IMforte ist eine offene Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse gemäß Randomisierung erfolgte. Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, darunter frühe und unausgeglichene Zensierung in den Time-To-Event-Analysen, fehlende Daten in späteren Visiten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und den beschriebenen methodischen Limitationen wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: EORTC IL46**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

IMforte ist eine offene Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse gemäß Randomisierung erfolgte. Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, insbesondere die unterschiedliche Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und den beschriebenen methodischen Limitationen wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: NCI PRO-CTCAE**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

IMforte ist eine offene Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse gemäß Randomisierung erfolgte. Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, insbesondere die unterschiedliche Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und den beschriebenen methodischen Limitationen wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

IMforte ist eine offene Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse gemäß Randomisierung erfolgte. Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Interpretation der Ergebnisse ist durch methodische Limitationen eingeschränkt, darunter frühe und unausgeglichene Zensierung in den Time-To-Event-Analysen, fehlende Daten in späteren Visiten sowie Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns und den beschriebenen methodischen Limitationen wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Gegebenenfalls prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-Up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-Up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Unerwünschte Ereignisse

Siehe separates Dokument „2026-06-29_Modul4A_Lurbinectedin_Anhang4-G“