Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tarlatamab (IMDYLLTRA®)

AMGEN GmbH

Modul 4 A

Erwachsene mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.06.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 10
Abkürzungsverzeichnis ... 20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 25
4.2 Methodik ... 36
4.2.1 Fragestellung ... 36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 38
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 40
4.2.3.2 Bibliografische Recherche ... 40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 41
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss ... 43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 47
4.2.5.3 Metaanalysen ... 55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 67
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 68
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 77
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 78
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 78
4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Gesamtüberleben“ – RCT ... 82

4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ – RCT 86
4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Ansprechen“ – RCT 89
4.3.1.3.1.4 Endpunkt „Symptomatik“ – RCT 91
4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt „EORTC QLQ-C30/-LC13“ – RCT 91
4.3.1.3.1.4.2 Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT 111
4.3.1.3.1.4.3 Endpunkt „PGI-C/PGI-S“ – RCT 117
4.3.1.3.1.4.4 Endpunkt „BPI-SF“ – RCT 128
4.3.1.3.1.4.5 Endpunkt „FACT-G GP5“ – RCT 142
4.3.1.3.1.5 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT 148
4.3.1.3.1.6 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT 157
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 199
4.3.1.3.2.1 Endpunkt „Gesamtüberleben“ – RCT 210
4.3.1.3.2.2 Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT 212
4.3.1.3.2.3 Endpunkt „Ansprechen“ – RCT 212
4.3.1.3.2.4 Endpunkt „Symptomatik“ – RCT 213
4.3.1.3.2.4.1 Endpunkt „EORTC QLQ-C30/-LC13“ – RCT 213
4.3.1.3.2.4.2 Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT 228
4.3.1.3.2.4.3 Endpunkt „PGI-C/PGI-S“ – RCT 229
4.3.1.3.2.4.4 Endpunkt „BPI-SF“ – RCT 238
4.3.1.3.2.4.5 Endpunkt „FACT-G GP5“ – RCT 252
4.3.1.3.2.5 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT 256
4.3.1.3.2.6 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT 263
4.3.2 Weitere Unterlagen 293
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 293
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 293
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 294
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 294
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 294
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 297
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 298
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 298
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 299
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 300
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 300
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 302
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 302
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 302
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 303
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 303
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 304
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 305
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 306
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 306

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 308
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 318
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 318
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 318
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 318
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 319
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 319
4.6 Referenzliste ... 321
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche ... 328
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 332
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) ... 334
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) ... 335
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 345
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 348

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie DeLLphi-304 ... 31
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tarlatamab ... 39
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
Tabelle 4-11: Behandlungsdauer – Studie DeLLphi-304 ... 74
Tabelle 4-12: Beobachtungsdauer auf Endpunktebene – Studie DeLLphi-304 ... 74
Tabelle 4-13: Nachfolgende Krebstherapie – Studie DeLLphi-304 ... 75
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ – RCT ... 82
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 ... 84
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ – RCT ... 86
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 ... 87

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ – RCT 89
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 90
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts „EORTC QLQ-C30/-LC13“ – RCT 91
Tabelle 4-26: Rücklaufquoten für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304 92
Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für den Endpunkt „EORTC QLQ-LC13“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304 93
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30/-LC13“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 95
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 101
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 102
Tabelle 4-32 Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-LC13 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 109
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ – RCT 111
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304 112
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 114
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 115
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „PGI-C/PGI-S“ – RCT 117
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für den Endpunkt „PGI-C“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304 118
Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für den Endpunkt „PGI-S“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304 119
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-C/PGI-S“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-C – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 121

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-C – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 123
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-S – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 124
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-S – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 126
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „BPI-SF“ – RCT 128
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für den Endpunkt „BPI-SF“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304 129
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "BPI-SF" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „BPI-SF – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 131
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „BPI-SF – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 139
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts „FACT-G GP5“ – RCT 142
Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für den Endpunkt „FACT-G GP5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304 143
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "FACT-G GP5" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-G GP5 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 145
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-G GP5 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 146
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT 148
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304 149
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 151
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 155
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit“ – RCT 157
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 159

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit (UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % bzw. ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 163

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % bzw. ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 182

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit (SUE nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % bzw. ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 189

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit (Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC/PT (deskriptiv))“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 196

Tabelle 4-68: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie DeLLphi-304 200

Tabelle 4-69: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen – Studie DeLLphi-304 201

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 210

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 212

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 213

Tabelle 4-73 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-C30) - MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 215

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 220

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 222

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „PGI-C – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 229

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „PGI-C – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 230

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (PGI-S) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 233

Tabelle 4-79 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (PGI-S) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 234

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „BPI-SF – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 238

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „BPI-SF – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 241

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „FACT-G GP5 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 252

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 256

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) - MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 258

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Sicherheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 263

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Sicherheit (UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten bzw. ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 267

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Sicherheit (Schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3] nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten bzw. ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 283

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Sicherheit (SUE nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten oder bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304 291

Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 294

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 295

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 295

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 296

Tabelle 4-93: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 296

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 299

Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 300

Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 300
Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 301
Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 304
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 304
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie DeLLphi-304..... 309
Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 318
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> . 345
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DeLLphi-304..... 349

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie DeLLphi-304 85
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für PFS in der Studie DeLLphi-304 88
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 97
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 97
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 98
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Atemnot (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 98
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Insomnie (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 99
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 99
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Obstipation (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 100
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 100
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Atemnot (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 104
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Husten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 104
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Bluthusten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 105
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen (Thorax) (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 105
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen (Arm/Schulter) (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 106
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 106
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Haarausfall (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 107
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 107
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für wunder Mund (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 108

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Dysphagie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 108
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 115
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für Husten (PGI-C) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 122
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für Kurzatmigkeit (PGI-C) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 122
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen in der Brust (PGI-C) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 123
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Husten (PGI-S) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 125
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für Kurzatmigkeit (PGI-S) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 125
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen in der Brust (PGI-S) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 126
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 133
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 133
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 134
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 134
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen beeinträchtigen die normale Arbeit (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 135
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 135
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 136
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt) (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 136
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für aktuelle Schmerzen (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 137

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für geringste Schmerzen in den letzten 24 Stunden (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 137
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 138
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für durchschnittliche Schmerzen (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 138
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für mittlere Schmerzintensität (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 139
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für FACT-G GP5 in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte 146
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 152
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 153
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 153
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 154
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 154
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte 155
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für UE in der Studie DeLLphi-304 161
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie DeLLphi-304 161
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für SUE in der Studie DeLLphi-304 162
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE in der Studie DeLLphi-304 162
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems 167
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Anämie 167
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Neutropenie 168
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Leukopenie 168
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Lymphopenie 169
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Thrombozytopenie 169
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Febrile Neutropenie 170
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Augenerkrankungen 170

Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ... 171
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Übelkeit ... 171
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Dyspepsie ... 172
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Fieber ... 172
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Immunsystems ... 173
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Zytokin-Freisetzungssyndrom ... 173
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Pneumonie ... 174
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Gewicht erniedrigt ... 174
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Neutrophilenzahl erniedrigt ... 175
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Thrombozytenzahl erniedrigt ... 175
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ... 176
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Appetit vermindert ... 176
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Hyponatriämie ... 177
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Myalgie ... 177
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Muskuläre Schwäche ... 178
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems ... 178
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Dysgeusie ... 179
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Kopfschmerzen ... 179
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom ... 180
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen der Nieren und Harnwege ... 180
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Alopezie ... 181
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Hypertonie ... 181
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ... 184
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Anämie ... 184
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Neutropenie ... 185
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Leukopenie ... 185
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Thrombozytopenie ... 186

Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Febrile Neutropenie 186
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen 187
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Untersuchungen 187
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Leukozytenzahl erniedrigt 188
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Neutrophilenzahl erniedrigt 188
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Thrombozytenzahl erniedrigt 189
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems 191
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach PT – Anämie 192
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach PT – Thrombozytopenie 192
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach PT – Febrile Neutropenie 193
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort 193
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach PT – Fieber 194
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Erkrankungen des Immunsystems 194
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach PT – Zytokin-Freisetzungssyndrom 195
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen 195
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach PT – Pneumonie 196
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja) 211
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein) 211
Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich) 216
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Männlich) 217
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Schmerz (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja) 217

Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Schmerz (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein) 218

Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Obstipation (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Region (Nordamerika und Europa)..... 218

Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Obstipation (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Region (Rest der Welt) 219

Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja) 225

Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein)..... 226

Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Haarausfall (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe SoC (Amrubicin/Topotecan)..... 226

Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Haarausfall (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe SoC (Lurbinectedin)..... 227

Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Dysphagie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)..... 227

Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Dysphagie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)..... 228

Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Husten (Jetzt) (PGI-C) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe CFI (< 90 Tage)..... 231

Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Husten (Jetzt) (PGI-C) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe CFI (≥ 90 und < 180 Tage)..... 232

Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Husten (Jetzt) (PGI-C) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe CFI (≥ 180 Tage)..... 232

Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Husten (PGI-S) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)..... 235

Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Husten (PGI-S) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)..... 236

Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Husten (PGI-S) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe SoC (Amrubicin/Topotecan) 236
Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Husten (PGI-S) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe SoC (Lurbinectedin) 237
Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre) 245
Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) 246
Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja) 246
Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein) 247
Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen die normale Arbeit (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja) 247
Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen die normale Arbeit (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein) 248
Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja) 248
Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein) 249
Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt) (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja) 249
Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt) (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein) 250

Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja) 250

Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein) 251

Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Nebenwirkungen (FACT-G GP5) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich) 253

Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Nebenwirkungen (FACT-G GP5) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Männlich) 254

Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Nebenwirkungen (FACT-G GP5) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Region (Nordamerika und Europa) 254

Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Nebenwirkungen (FACT-G GP5) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Region (Rest der Welt) 255

Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja) 260

Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein) 261

Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich) 261

Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Männlich) 262

Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UE in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Männlich) 264

Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UE in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich) 265

Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin) 265

Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe SoC (Lurbinectedin) 266

Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für SUE in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern (Ja) 266

Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für SUE in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern (Nein) 267
Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Leukopenie – Subgruppe Geschlecht (Männlich) 271
Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Leukopenie – Subgruppe Geschlecht (Weiblich) 271
Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe Geschlecht (Männlich) 272
Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe Geschlecht (Weiblich) 272
Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe Region (Nordamerika und Europa) 273
Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe Region (Rest der Welt) 273
Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Übelkeit – Subgruppe Geschlecht (Männlich) 274
Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Übelkeit – Subgruppe Geschlecht (Weiblich) 274
Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Übelkeit – Subgruppe Region (Nordamerika und Europa) 275
Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Übelkeit – Subgruppe Region (Rest der Welt) 275
Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Übelkeit – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin) 276
Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Übelkeit – Subgruppe SoC (Lurbinectedin) 276
Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Fieber – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin) 277
Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Fieber – Subgruppe SoC (Lurbinectedin) 277
Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Immunsystems – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin) 278
Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Immunsystems – Subgruppe SoC (Lurbinectedin) 278
Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Pneumonie – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin) 279
Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Pneumonie – Subgruppe SoC (Lurbinectedin) 279
Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Neutrophilenzahl erniedrigt – Subgruppe CFI (< 90 Tage) 280

Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Neutrophilenzahl erniedrigt – Subgruppe CFI (≥ 90 und < 180 Tage) 280
Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Neutrophilenzahl erniedrigt – Subgruppe CFI (≥ 180 Tage) 281
Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Subgruppe Alter (< 65 Jahre) 281
Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre) 282
Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Dysgeusie – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin) 282
Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Dysgeusie – Subgruppe SoC (Lurbinectedin) 283
Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin) 285
Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Subgruppe SoC (Lurbinectedin) 286
Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Anämie – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin) 286
Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Anämie – Subgruppe SoC (Lurbinectedin) 287
Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Neutropenie – Subgruppe Region (Nordamerika und Europa) 287
Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Neutropenie – Subgruppe Region (Rest der Welt) 288
Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Neutropenie – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin) 288
Abbildung 183:Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Neutropenie – Subgruppe SoC (Lurbinectedin) 289
Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Untersuchungen – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin) 289
Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Untersuchungen – Subgruppe SoC (Lurbinectedin) 290
Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin) 292
Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Subgruppe SoC (Lurbinectedin) 292

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
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.
BOR	Bestes Gesamtansprechen (best overall response)
BPI-SF	Brief Pain Inventory - Short Form
CFI	Chemotherapie-freies Intervall
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (complete response)
CSP	Studienprotokoll (clinical study protocol)
CSR	Studienbericht (clinical study report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DCR	Krankheitskontrollrate (disease control rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLL3	Delta-like ligand 3
DOR	Dauer des Ansprechens (duration of response)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer Module 13
EQ-5D VAS	European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala

Abkürzung	Bedeutung
ES	Fortgeschrittenes Stadium (extensive stage)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier 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.
FACT-G GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy - General General Population 5
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktiven Antworttechnologie (interactive response technology)
ITT	Intention-to-treat
i.v.	Intravenös
JCA	Joint clinical assessment
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LS	Least squares
LTFU	Long term follow-up
Max	Maximum
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MID	Minimal important difference

Abkürzung	Bedeutung
Min	Minimum
MMRM	Mixed model for repeated measures
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed treatment comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis
N	Anzahl Patientinnen und Patienten in der Analyse
N.B.	Nicht berechenbar
OR	Odds ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (objective response rate)
PD	Krankheitsprogression (progressive disease)
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PR	Partielles Ansprechen (partial response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (patient reported outcome)
PRO-CTCAE	Patient Reported Outcome-Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	Preferred Term nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RMST	Restricted mean survival time
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (small-cell lung cancer)
SD	Stabile Erkrankung (stable disease)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care

Abkürzung	Bedeutung
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate threshold effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
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
ZNS	Zentrales Nervensystem
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 Dossiers 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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tarlatamab bei der Behandlung von Erwachsenen mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (extensive stage small-cell lung cancer, ES-SCLC), die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen. Tarlatamab wurde für die Indikation SCLC als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die Europäische Kommission genehmigt. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt. Mit dem Orphan-Drug-Status gilt der Zusatznutzen als belegt und es sind lediglich Nachweise zum Ausmaß des Zusatznutzens zu erbringen.

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die zulassungsbegründende Studie DeLLphi-304 herangezogen, eine randomisierte, zweiarmige, offene, multizentrische, aktivkontrollierte Phase-III-Studie.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien (randomized controlled trials, RCT) und Publikationen wurden systematische Recherchen in den bibliographischen Datenbanken (MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials) und Studienregistern (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register [EU-CTR], Clinical Trials Information System [CTIS]) durchgeführt. Gemäß Vorgabe erfolgte zudem eine gezielte Recherche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und des Clinical Data Suchportals der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) nach zusätzlichen Informationen zu der identifizierten relevanten Studie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung von Evidenzquellen aus der bibliographischen Literatur- und Registerrecherche im Rahmen der Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Neben der Studie DeLLphi-304 wurde keine weitere relevante RCT identifiziert.

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

Die Charakteristika der Studie DeLLphi-304 wurden auf Basis des Studienberichts (clinical study report, CSR) anhand der Items 2b bis 14b nach den Vorgaben des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements dargestellt.

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse erfolgte anhand der vorgegebenen Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials (Anhang 4-F) in 2 Schritten. In einem ersten Schritt wurden die methodische Qualität und das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie auf Studienebene bewertet. Im zweiten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und somit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt.

Die Ergebnisse der Studie DeLLphi-304 wurden, soweit für die Methodik der Nutzenbewertung angemessen, entsprechend der Präspezifizierung aus dem Studienprotokoll (clinical study protocol, CSP) bzw. statistischen Analyseplan (SAP) dargestellt. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen, wurden für die patientenberichteten Endpunkte (patient reported outcomes, PRO) und für die unerwünschten Ereignisse (UE) Auswertungen für Überlebenszeiten durchgeführt. Für alle Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurden Effektschätzer und die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) dargestellt.

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wurde für die Subgruppenmerkmale über alle patientenrelevanten Endpunkte ein Interaktionstest gemäß den Kriterien der Modulvorlage des G-BA durchgeführt. Im Falle einer statistisch signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat berichtet und beschrieben. Die Darstellung der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Effektmodifikation erfolgt in Anhang 4-G.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen aus Abschnitt 4.3.1.3 zusammengefasst. Die Ergebnisse basieren auf der Studie DeLLphi-304 und stellen den primären Datenschnitt vom 29.01.2025 (Data Snapshot: 13.03.2025; eine Erläuterung hierzu ist Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen) mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer des Gesamtüberlebens von 11,2 Monaten im Tarlatamab-Arm und 11,7 Monaten im Standard of Care (SoC)-Arm dar.

Mortalität

Bis zum vorliegenden Datenschnitt verstarben 43,7 % der Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Tarlatamab bzw. 59,6 % der Patientinnen und Patienten im SoC-Arm. Bei einem medianen Gesamtüberleben von 13,6 Monaten unter Tarlatamab und 8,3 Monaten unter SoC zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tarlatamab im Vergleich zu SoC (hazard ratio [HR]: 0,60 (95 %-KI [0,47; 0,77]), p < 0,001).

Es besteht somit ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Tarlatamab in der Nutzendimension Mortalität.

Morbidität

PFS

Die Analyse des Endpunkts progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS), bewertet von einer Prüfärztin oder einem Prüfarzt, ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tarlatamab im Vergleich zu SoC (HR: 0,72 (95 %-KI [0,59; 0,88]), p < 0,001). Das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod war unter Tarlatamab um 28 % geringer als im SoC-Arm. Die mediane Zeit bis zu einer Krankheitsprogression betrug im Tarlatamab-Arm 4,2 Monate bzw. 3,2 Monate unter SoC.

Es besteht somit für den Endpunkt PFS ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Tarlatamab.

Ansprechen

Bei Tarlatamab wurde ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Gesamtansprechen im Vergleich zu SoC beobachtet (35,0 % vs. 20,4 %; odds ratio [OR]: 2,13 (95 %-KI [1,43; 3,18]), p < 0,001). Zudem war die Rate der Krankheitskontrolle im Tarlatamab-Arm (68,1 %) höher als im SoC-Arm (64,3 %).

Es besteht somit für den Endpunkt Ansprechen ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Tarlatamab.

Symptomatik

Zur Bewertung des Therapieeffekts auf die Symptomatik wurden die Ergebnisse der Symptomskalen der etablierten und validierten generischen sowie krebsspezifischen Fragebögen European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 (EORTC QLQ-C30)/- Lung Cancer Module 13 (-LC13), European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS), Patient Global Impression of Change (PGI-C)/Patient Global Impression of Severity (PGI-S), Brief Pain Inventory - Short Form (BPI-SF) sowie Functional Assessment of Cancer Therapy - General General Population 5 (FACT-G GP5) berücksichtigt.

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergaben sich mehrere statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tarlatamab, die auf eine konsistente Verbesserung zentraler krankheits- und behandlungsassoziierter Beschwerden hinweisen. Dies umfasst insbesondere einen Vorteil

in der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der Diarrhö (HR: 0,67 (95 %-KI [0,49; 0,92]), p = 0,012) sowie – in der stetigen Analyse – Vorteile in den Skalen Fatigue (least squares [LS]-Mean Differenz: -3,61 (95 %-KI [-6,55; -0,67]), p = 0,016), Übelkeit und Erbrechen (LS-Mean Differenz: -1,71 (95 %-KI [-3,33; -0,10]), p = 0,038), Schmerz (LS-Mean Differenz: -2,60 (95 %-KI [-5,19; -0,02]), p = 0,048) und Atemnot (LS-Mean Differenz: -5,95 (95 %-KI [-8,82; -3,08]), p < 0,001).

Einzelne Skalen wiesen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tarlatamab auf, darunter Appetitverlust in der Ereigniszeitanalyse (HR: 1,27 (95 %-KI [1,02; 1,59]), p = 0,037) sowie Obstipation in der stetigen Analyse (LS-Mean Differenz: 3,38 (95 %-KI [0,37; 6,39]), p = 0,028). Diese nachteiligen Effekte spiegelten sich jedoch nicht in den patientenberichteten Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider, sodass sich aus Sicht der Patientinnen und Patienten kein konsistenter Hinweis auf eine wahrnehmbare Beeinträchtigung ergibt.

Auch in Bezug auf die krankheits- sowie behandlungsassoziierten Symptome, ermittelt anhand des Lungenkarzinom-spezifischen EORTC QLQ-LC13, ergaben sich deutliche Vorteile unter der Behandlung mit Tarlatamab. Eine relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte trat im Tarlatamab-Arm im Vergleich zum SoC-Arm in den Skalen Atemnot (HR: 0,69 (95 %-KI [0,53; 0,88]), p = 0,003), Haarausfall (HR: 0,26 (95 %-KI [0,18; 0,37]), p < 0,001), periphere Neuropathie (HR: 0,64 (95 %-KI [0,44; 0,91]), p = 0,011) sowie wunder Mund (HR: 0,57 (95 %-KI [0,37; 0,87]), p = 0,009) statistisch signifikant später auf. In allen weiteren Skalen sowie in den stetigen Analysen aller Skalen zeigte sich ein positiver Trend zugunsten von Tarlatamab.

Eine Verschlechterung des Gesundheitszustands um ≥ 15 Punkte gemäß EQ-5D VAS trat unter Tarlatamab (Median: 30,9 Monate) im Vergleich zu SoC (Median: 24,6 Monate) mehr als 6 Monate später ein. Die stetige Analyse zeigte zudem einen statistisch signifikanten Vorteil von Tarlatamab gegenüber SoC zum Zeitpunkt des Datenschnitts (LS-Mean Differenz: 2,99 (95 %-KI [0,67; 5,31]), p = 0,012).

Die Bewertung der Veränderung des körperlichen Zustandes auf Basis der Lungenkarzinom-spezifischen Symptome Husten, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust erfolgte anhand des PGI-C. Für die Symptome Husten (HR: 0,59 (95 %-KI [0,37; 0,95]), p = 0,027) und Kurzatmigkeit (HR: 0,53 (95 %-KI [0,34; 0,83]), p = 0,005) lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tarlatamab gegenüber SoC vor.

Die Ergebnisse des PGI-C sind konsistent mit denen des PGI-S, in denen sich ebenfalls bezüglich der Symptome Husten (HR: 0,69 (95 %-KI [0,50; 0,96]), p = 0,026) und Kurzatmigkeit (HR: 0,71 (95 %-KI [0,52; 0,97]), p = 0,032) sowie zusätzlich beim Symptom Schmerzen in der Brust (HR: 0,67 (95 %-KI [0,48; 0,96]), p = 0,027) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tarlatamab ergaben. Die Ergebnisse der stetigen Analysen sowohl des PGI-C als auch des PGI-S bestätigen die Vorteile der Tarlatamab-Behandlung gegenüber der SoC-Behandlung.

In Bezug auf die Schmerzsymptomatik, beurteilt anhand des BPI-SF, lag für sämtliche Schmerzdimensionen ein positiver Trend hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte unter Tarlatamab im Vergleich zu SoC vor. Für die Skalen Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude (HR: 0,63 (95 %-KI [0,46; 0,86]), p = 0,003), Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit (HR: 0,71 (95 %-KI [0,52; 0,97]), p = 0,031) sowie Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf (HR: 0,61 (95 %-KI [0,44; 0,85]), p = 0,003) war der Vorteil statistisch signifikant.

Diese Ergebnisse werden durch die statistisch signifikanten Vorteile der stetigen Analyse in den Skalen Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten (LS-Mean Differenz: -0,42 (95 %-KI [-0,75; -0,10]), p = 0,012), Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung (LS-Mean Differenz: -0,35 (95 %-KI [-0,68; -0,02]), p = 0,035), Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen (LS-Mean Differenz: -0,42 (95 %-KI [-0,74; -0,11]), p = 0,008), Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt) (LS-Mean Differenz: -0,46 (95 %-KI [-0,77; -0,15]), p = 0,004), aktuelle Schmerzen (LS-Mean Differenz: -0,38 (95 %-KI [-0,71; -0,06]), p = 0,021) sowie mittlere Schmerzintensität (LS-Mean Differenz: -0,30 (95 %-KI [-0,60; -0,01]), p = 0,045) unterstützt.

Anhand des FACT-G GP5 wurden die Belastungen durch die Nebenwirkungen der Behandlung erhoben. Für die stetige Analyse ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tarlatamab gegenüber SoC (LS-Mean Differenz: -0,20 (95 %-KI [-0,34; -0,06]), p = 0,005).

Gesamtschau Symptomatik

Für die Behandlung mit Tarlatamab bestehen im Vergleich zu SoC statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Diarrhö, Haarausfall, periphere Neuropathie, wunder Mund, Husten, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust sowie des generellen Gesundheitszustands.

Zudem geht die Behandlung mit Tarlatamab im Vergleich zu SoC mit deutlichen Vorteilen in der Wahrnehmung von Schmerzen (aktueller Schmerz sowie mittlere Schmerzintensität) sowie in der Beeinträchtigung durch Schmerzen (bezüglich Lebensfreude, allgemeinen Aktivitäten, Gehfähigkeit, Stimmung, Beziehungen, Schlaf sowie insgesamt) einher.

Auch die Belastung durch Nebenwirkungen ist unter der Behandlung mit Tarlatamab im Vergleich zu SoC spürbar vermindert.

Aufgrund der Linderung schwerer sowie spürbarer krankheitsassoziierter Symptome einschließlich der Schmerzen, sowie einer geringeren Belastung durch Nebenwirkungen liegt für den Endpunkt Symptomatik ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Tarlatamab vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die betrachteten Funktionsskalen und die globale Gesundheitsskala des EORTC QLQ-C30 waren sowohl in den Ereigniszeitanalysen als auch in den stetigen Analysen durchweg nur positive Effekte unter der Behandlung mit Tarlatamab im Vergleich zu SoC zu beobachten.

In den stetigen Analysen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Tarlatamab gegenüber SoC in den Skalen globaler Gesundheitsstatus (LS-Mean Differenz: 3,72 (95 %-KI [1,32; 6,12]), p = 0,002), körperliche Funktion (LS-Mean Differenz: 4,04 (95 %-KI [1,34; 6,75]), p = 0,003), Rollenfunktion (LS-Mean Differenz: 3,80 (95 %-KI [0,59; 7,02]), p = 0,021) emotionale Funktion (LS-Mean Differenz: 2,72 (95 %-KI [0,33; 5,11]), p = 0,026) sowie soziale Funktion (LS-Mean Differenz: 5,04 (95 %-KI [1,95; 8,13]), p = 0,001).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass durch die Behandlung mit Tarlatamab die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit progredientem SCLC über eine längere Zeit aufrechterhalten und eine Verschlechterung verzögert werden kann. Es besteht somit ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** für Tarlatamab in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Sicherheit

Auch hinsichtlich der klinisch relevanten Sicherheitsendpunkte besteht unter Tarlatamab ein deutlicher Vorteil: Die Zeit bis zum Auftreten schwerer UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3) war unter Tarlatamab signifikant länger als unter SoC (HR: 0,46 (95 %-KI [0,37; 0,58]), p < 0,001), und therapiebedingte Abbrüche traten unter Tarlatamab nicht nur später auf (HR: 0,37 (95 %-KI [0,19; 0,72]), p = 0,002), sondern waren auch in ihrer Häufigkeit deutlich seltener (5,2 % vs. 12,3 %).

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) ergaben sich hingegen keine statistisch signifikanten sowie prozentualen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf Ebene der UE-Gesamtraten lag zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SoC vor (HR: 1,97 (95 %-KI [1,64; 2,37]), p < 0,001), für die klinisch relevanten Kategorien schwerer UE, SUE sowie therapiebedingter Abbrüche fanden sich jedoch keine statistisch signifikanten nachteiligen Effekte für Tarlatamab. Zudem spiegelte sich dieser Unterschied in keiner erhöhten patientenwahrgenommenen Nebenwirkungsbelastung wider, wie die Ergebnisse des FACT-G GP5 bestätigen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Studie DeLLphi-304, dass Tarlatamab ein sehr gutes Sicherheitsprofil aufweist und allgemein gut verträglich ist.

Auf Basis der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Sicherheit liegt für Tarlatamab insgesamt ein Hinweis auf einen **geringeren Schaden von beträchtlichem Ausmaß** vor.

Subgruppen

In der Gesamtschau der dargestellten Subgruppenanalysen kann für keine der Nutzenkategorien eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Tarlatamab gegenüber SoC erfolgte unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (siehe Tabelle 4-1).

Für die Bewertung der PRO-Endpunkte werden ausschließlich statistisch signifikante Ergebnisse berücksichtigt. Gemäß der Modulvorlage erfolgt die Bewertung der PRO-Analysen in DeLLphi-304 primär anhand von Ereigniszeitanalysen. Sofern diese keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, werden ergänzend signifikante Ergebnisse aus der mixed model for repeated measures (MMRM)-Analyse berücksichtigt.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	**Studie DeLLphi-304 Tarlatamab vs. SoC**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	Monate (Median): 13,6 vs. 8,3 HR [95 %-KI]: 0,60 [0,47; 0,77], p < 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
PFS	Monate (Median): 4,2 vs. 3,2 HR [95 %-KI]: 0,72 [0,59; 0,88], p < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Ansprechen	ORR Ereignisse: 35,0 % vs. 20,4 % OR [95 %-KI]: 2,13 [1,43; 3,18], p < 0,001 DCR Ereignisse: 68,1 % vs. 64,3 %	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30[a,b]	Fatigue Differenz [95 %-KI]: -3,61 [-6,55; -0,67], p = 0,016 Übelkeit und Erbrechen Differenz [95 %-KI]: -1,71 [-3,33; -0,10], p = 0,038 Schmerz Differenz [95 %-KI]: -2,60 [-5,19; -0,02], p = 0,048 Atemnot Differenz [95 %-KI]: -5,95 [-8,82; -3,08]; p < 0,001 Appetitverlust Ereignisse: 67,3 % vs. 59,2 % HR [95 %-KI]: 1,27 [1,02; 1,59], p = 0,037 Obstipation Differenz [95 %-KI]: 3,38 [0,37; 6,39]; p = 0,028 Diarrhö Ereignisse: 27,6 % vs. 35,3 % HR [95 %-KI]: 0,67 [0,49; 0,92], p = 0,012	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	**Studie DeLLphi-304 Tarlatamab vs. SoC**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
EORTC QLQ-LC13[a,b]	Atemnot Ereignisse: 50,8 % vs. 52,2 % HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,88], p = 0,003 Haarausfall Ereignisse: 19,7 % vs. 40,8 % HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,37], p < 0,001 Periphere Neuropathie Ereignisse: 24,0 % vs. 26,7 % HR [95 %-KI]: 0,64 [0,44; 0,91], p = 0,011 Wunder Mund Ereignisse: 16,1 % vs. 18,8 % HR [95 %-KI]: 0,57 [0,37; 0,87], p = 0,009	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
EQ-5D VAS[a]	Differenz [95 %-KI]: 2,99 [0,67; 5,31]; p = 0,012	
PGI-C[a,c]	Husten (jetzt) Ereignisse: 12,6 % vs. 15,3 % HR [95 %-KI]: 0,59 [0,37; 0,95], p = 0,027 Kurzatmigkeit (jetzt) Ereignisse: 13,4 % vs. 18,4 % HR [95 %-KI]: 0,53 [0,34; 0,83], p = 0,005	
PGI-S[a,c]	Husten Ereignisse: 29,5 % vs. 30,6 % HR [95 %-KI]: 0,69 [0,50; 0,96], p = 0,026 Kurzatmigkeit Ereignisse: 31,9 % vs. 34,1 % HR [95 %-KI]: 0,71 [0,52; 0,97], p = 0,032 Schmerzen in der Brust Ereignisse: 25,6 % vs. 26,7 % HR [95 %-KI]: 0,67 [0,48; 0,96], p = 0,027	
BPI-SF[a,c]	Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude Ereignisse: 29,9 % vs. 34,5 % HR [95 %-KI]: 0,63 [0,46; 0,86], p = 0,003 Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten Differenz [95 %-KI]: -0,42 [-0,75; -0,10], p = 0,012 Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit Ereignisse: 30,7 % vs. 33,7 % HR [95 %-KI]: 0,71 [0,52; 0,97], p = 0,031	

Endpunkt	Studie DeLLphi-304 Tarlatamab vs. SoC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
BPI-SF[a,c]	Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung Differenz [95 %-KI]: -0,35 [-0,68; -0,02], p = 0,035 Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen Differenz [95 %-KI]: -0,42 [-0,74; -0,11], p = 0,008 Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf Ereignisse: 27,6 % vs. 33,7 % HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,85], p = 0,003 Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt) Differenz [95 %-KI]: -0,46 [-0,77; -0,15], p = 0,004 Aktuelle Schmerzen Differenz [95 %-KI]: -0,38 [-0,71; -0,06], p = 0,021 Mittlere Schmerzintensität Differenz [95 %-KI]: -0,30 [-0,60; -0,01], p = 0,045	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
FACT-G GP5[a]	Nebenwirkungen Differenz [95 %-KI]: -0,20 [-0,34; -0,06], p = 0,005	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30[a]	Globaler Gesundheitsstatus Differenz [95 %-KI]: 3,72 [1,32; 6,12], p = 0,002 Körperliche Funktion Differenz [95 %-KI]: 4,04 [1,34; 6,75], p = 0,003 Rollenfunktion Differenz [95 %-KI]: 3,80 [0,59; 7,02], p = 0,021 Emotionale Funktion Differenz [95 %-KI]: 2,72 [0,33; 5,11], p = 0,026 Soziale Funktion Differenz [95 %-KI]: 5,04 [1,95; 8,13], p = 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Sicherheit[d]		
UE	Ereignisse: 98,8 % vs. 99,6 % HR [95 %-KI]: 1,97 [1,64; 2,37], p < 0,001	Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Ereignisse: 54,0 % vs. 79,9 % HR [95 %-KI]: 0,46 [0,37; 0,58], p < 0,001	

Endpunkt	Studie DeLLphi-304 Tarlatamab vs. SoC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SUE	Ereignisse: 51,2 % vs. 51,2 % HR [95 %-KI]: 1,03 [0,81; 1,33], p = 0,827	Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
Abbruch der Studien-medikation aufgrund von UE	Ereignisse: 5,2 % vs. 12,3 % HR [95 %-KI]: 0,37 [0,19; 0,72], p = 0,002	
Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025 a: Dargestellt sind nur die Skalen mit einem statistisch signifikanten Unterschied. PRO-Analysen werden primär anhand von Ereigniszeitanalysen bewertet; ergänzend werden bei fehlender Signifikanz signifikante MMRM-Ergebnisse mit der entsprechenden LS-Mean Differenz berücksichtigt. b: Bei Ereigniszeitanalysen: Dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. c: Bei Ereigniszeitanalysen: Dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte. d: Die Ableitung des Zusatznutzens für die Sicherheit erfolgt ausschließlich auf Ebene der Gesamtraten.		

Die Ergebnisse der Studie DeLLphi-304 zeigen deutliche Vorteile der Behandlung mit Tarlatamab für erwachsene Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen. In dieser schwer zu behandelnden Patientenpopulation konnte durch die Behandlung mit Tarlatamab insbesondere eine deutliche und statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden, begleitet von Verbesserungen in der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Sicherheit im Vergleich zu SoC. Die im SoC-Arm eingesetzten, überwiegend chemotherapeutischen Behandlungsoptionen bilden die derzeit verfügbaren, jedoch durch begrenzte Wirksamkeit und relevante behandlungsbedingte Toxizität limitierten Therapie-optionen in dieser Therapielinie ab.

Zusammenfassend lassen sich daher folgende Aussagen zum Zusatznutzen von Tarlatamab gegenüber SoC treffen:

- **Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs** einer lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.

- Es ergibt sich ein **erheblicher Zusatznutzen** aufgrund der statistisch signifikant deutlich verlängerten Überlebensdauer.

- In der Morbidität ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** auf Basis
    - einer Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder Todes,
    - einer deutlichen Erhöhung der Ansprechrate sowie eine längere Aufrechterhaltung des Ansprechens,
    - einer Abschwächung sowie spürbaren Linderung der schweren krankheits- und behandlungsassoziierten Symptomatik, einschließlich der Schmerzen, sowie der Beeinträchtigung durch Schmerzen,

  - einer damit einhergehenden Verhinderung einer Verschlechterung des Gesundheitszustands,

  - einer Verringerung der durch Nebenwirkungen hervorgerufenen Belastungen.

- In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** durch die Aufrechterhaltung der Lebensqualität im Behandlungsverlauf trotz der Schwere der Erkrankung.

- In der Sicherheit ergibt sich ein **geringerer Schaden von beträchtlichem Ausmaß**, da die Vorteile unter der Behandlung mit Tarlatamab im Vergleich zu SoC überwiegen und insbesondere signifikant weniger schwere UE und therapiebedingte Abbrüche auftraten.

In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund der deutlichen Vorteile in allen 4 Nutzendimensionen und unter Berücksichtigung des Schweregrades eines progredienten SCLC ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Tarlatamab.

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 Dossiers 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.

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Tarlatamab bei der Behandlung von Erwachsenen mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen, zu bewerten?

Tarlatamab wurde für die Indikation SCLC als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die Europäische Kommission genehmigt (1). Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt (2).

Der Zusatznutzen von Tarlatamab gilt somit durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA als belegt und Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise für die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel VerfO § 12 Nr. 1 Satz 2) (3).

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die zulassungsbegründende Studie DeLLphi-304 herangezogen, eine randomisierte, zweiarmige, offene, multizentrische, aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden näher beschrieben.

Patientenpopulation

Erwachsene mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen (4).

Intervention

Die zu bewertende Intervention entspricht der zulassungskonformen Behandlung mit Tarlatamab. Gemäß aktueller Fachinformation erfolgt die Behandlung an Tag 1 mit einer reduzierten Initialdosis von 1 mg intravenös (i.v.), gefolgt von der Zieldosis von 10 mg i.v. an Tag 8 und Tag 15. Anschließend wird alle 2 Wochen die Zieldosis von 10 mg i.v. angewendet (4). Dies entspricht Behandlungszyklen von 28 Tagen, mit 3 Behandlungen im ersten Zyklus und jeweils 2 Behandlungen in allen folgenden Zyklen.

Die Behandlung wird bis zur Progression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen fortgeführt (4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es erfolgt keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie, da bei Orphan Drugs keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT vorgelegt werden müssen.

Endpunkte

In die Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit eingeschlossen. In Abschnitt 4.2.5.2 findet sich eine vollständige Auflistung der relevanten und im Dossier dargestellten Endpunkte.

Studientyp

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt ausschließlich anhand von RCT. Studien niedrigerer Evidenzstufen werden nicht einbezogen.

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.

Für die Identifizierung relevanter Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wurden die nachfolgenden Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) definiert. Die Selektionskriterien umfassten die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevante Endpunkte, Studientyp und -dauer, Publikationstyp sowie -sprache.

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

	Einschlusskriterium	**Ausschlusskriterium**	**Ausschlussgrund**
Population	Erwachsenen mit ES-SCLC, die nach Krankheits-progression während oder nach einer Erstlinien-behandlung basierend auf platinhaltiger Chemo-therapie eine systemische Therapie benötigen	Studienpopulation, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tarlatamab entspricht.	A1 andere Population
Intervention	Zulassungskonforme Gabe von Tarlatamab[a]	Abweichende Intervention oder Dosierung	A2 andere Intervention
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung[b]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Endpunkte	Ergebnisse für mindestens einen patienten-relevanten Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	Keine Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt	A3 andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports; Case Series	A4 anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Publikationstyp	CSR oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der VerfO und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.	Keine Primärpublikation, Review-Artikel, Meta-Analyse, Letter, Note, Editorial, Abstract, Poster, in der Literaturrecherche identifizierter Registereintrag	A5 anderer Publikationstyp
Sprache	Englisch oder Deutsch	Publikationen in anderer Sprache	A6 andere Sprache

a: Die zulassungskonforme Dosierung von Tarlatamab entspricht der i.v. Gabe einer Startdosis von 1 mg am 1. Tag des 1. Zyklus, gefolgt von der Gabe von 10 mg am 8. sowie 15. Tag des 1. Zyklus. Anschließend erfolgt die Gabe von 10 mg i.v. alle 2 Wochen.

b: Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO nicht vorgelegt werden

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.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 16.04.2026 über die Suchplattform Ovid® in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane („Cochrane Central Register of Controlled Trials“) durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Alle Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkung.

Eine Einschränkung der Suchen auf den Studientyp RCT war in der Cochrane-Datenbank nicht notwendig, da die Datenbank diese bereits beinhaltet. Für die Datenbank MEDLINE wurde der validierte Filter nach Wong angewendet.

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.

Im Rahmen der Studienregisterrecherche wurden am 16.04.2026 die Studienregister ClinicalTrials.gov (http://clinicaltrials.gov), EU-CTR (http://www.clinicaltrialsregister.eu) und CTIS (https://euclinicaltrials.eu) durchsucht.

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche (siehe Anhang 4-B). Die Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkungen.

Entsprechend der Anforderungen des G-BA wurde am 16.04.2026 eine Suche nach Einträgen zu den bereits identifizierten relevanten Studien im Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt.

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 –ergebnissen[1]. 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.

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.

Im Rahmen der Suche auf der Internetseite des G-BA am 16.04.2026 wurde im bestehenden Suchfeld nach dem Wirkstoff und dem Handelsnamen des zu untersuchenden Arzneimittels

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

sowie nach den in den Register- und bibliographischen Recherchen identifizierten relevanten Studien (Studienbezeichnung und Registernummer) gesucht.

- Tarlatamab (Wirkstoff), IMDYLLTRA® (Handelsname), IMDELLTRA (Handelsname in den USA), DeLLphi-304, 20210004 (relevante Studie), NCT05740566 (Registernummer)

Hierbei wurden alle ausgewiesenen Treffer hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Festlegung der Suchbegriffe sowie die Selektion der relevanten Treffer entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander überprüft.

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 Rechercheschritte. 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 Bewertung der identifizierten Publikationen hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte gemäß Vorgaben des G-BA zunächst auf Basis von Titel bzw. Abstract und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. Zwei Reviewer nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert und unter Angabe der Ausschlussgründe in Anhang 4-C für die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche bzw. in Anhang 4-D für die ausgeschlossenen Studien der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken dargestellt.

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 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogene Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene, gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des G-BA, mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert (3).

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-Statements[4] 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.

Die Charakteristika der Studie DeLLphi-304 wurden auf Basis des CSR anhand der Items 2b bis 14b nach den Vorgaben des CONSORT-Statements im Appendix A.1, Tabelle 2 sowie im Flow-Chart in Appendix A.1, Abbildung 1 des joint clinical assessment (JCA)-Dossiers dargestellt (5).

[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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (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 4.5.4.

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.

Für die Studie DeLLphi-304 werden nachfolgend die demographischen Charakteristika und die Angaben zur medizinischen Vorgeschichte beschrieben sowie die erhobenen patienten-relevanten Endpunkte aufgeführt.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurden die in Tabelle 1 im Appendix C des JCA-Dossiers gelisteten demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika herangezogen (6).

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens werden in Abschnitt 4.3.1 patienten-relevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebens-qualität und Sicherheit betrachtet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist als die Zeit in Monaten vom Datum der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache operationalisiert.

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben stellt einen Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar, lässt sich frei von subjektiven Einflüssen erfassen und erlaubt auch in einer unverblindeten Studie eine unverzerrte Bewertung.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist als valider patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Morbidität

Zur Darstellung der Morbidität werden die Endpunkte PFS, Ansprechen (objektive Ansprechrate [objective response rate, ORR], Krankheitskontrollrate [disease control rate, DCR], Dauer des Ansprechens [duration of response, DOR]) und Symptomatik (EORTC QLQ-C30/ -LC13, EQ-5D VAS, PGI-C/PGI-S, BPI-SF und FACT-G GP5) zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

PFS

Operationalisierung

Der Endpunkt PFS ist als die Zeit in Monaten beginnend vom Datum der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt, definiert. Die Beurteilung des Tumors erfolgt mittels der bildgebenden Verfahren einer Magnetresonanztomographie (MRT) und/oder einer kontrastverstärkten Computertomographie (CT). Das Fortschreiten der Erkrankung wird anhand des Prüfarztes gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST Version 1.1) bewertet.

Eine Krankheitsprogression (progressive disease, PD) ist definiert als eine relative Zunahme um mindestens 20 % in der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, wobei die absolute Zunahme mindestens 5 mm der Summe der Durchmesser der Zielläsionen betragen muss. Zur Beurteilung wird als Referenzwert die kleinste in der Studie ermittelte Summe (einschließlich dem Wert zu Studienbeginn, wenn dieser die kleinste Summe darstellte) herangezogen.

Patientenrelevanz

Das Ziel der Behandlung des ES-SCLC ist die Verzögerung einer weiteren Krankheitsprogression und das Aufrechterhalten bzw. die Verbesserung des derzeitigen Gesundheitszustands. Ein PFS-Ereignis (Tod oder Krankheitsprogression) bedeutet dabei eine Verschlechterung der tumorbedingten Symptomatik, beispielsweise infolge der Zunahme der Tumormasse. Das Vermeiden oder Verzögern eines PFS-Ereignisses geht für Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom somit potenziell mit dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dieser palliativen Situation einher (7, 8). Ein Behandlungserfolg, der mit einer

Verlängerung des PFS einhergeht, ist somit unmittelbar patientenrelevant. Das PFS korreliert bei Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC zudem mit dem Gesamtüberleben (9, 10).

Die EMA sowie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) bewerten das PFS als einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens onkologischer Therapien herangezogen werden sollte (11, 12). Die DGHO sieht PFS dabei vor allem für Therapieinterventionen mit palliativer Zielsetzung als sinnvollen Endpunkt an (13).

In einer Patientenpräferenzstudie bei Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wurde darüber hinaus gezeigt, dass das PFS ein entscheidendes Kriterium für die Therapieentscheidung ist, was die Relevanz des Endpunkts aus Perspektive der Patientinnen und Patienten mit SCLC unterstreicht (14).

Die Validität und Patientenrelevanz des Endpunkts PFS ist gegeben.

Ansprechen

Das Ansprechen auf die Therapie wird anhand der ORR, DCR und DOR erfasst.

Operationalisierung

Die ORR ist als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die als bestes Gesamtansprechen (best overall response, BOR) ein bestätigtes komplettes Ansprechen (complete response, CR) oder ein bestätigtes partielles Ansprechen (partial response, PR) erreichen, definiert. Die Beurteilung des Tumors erfolgt durch den Prüfarzt entsprechend RECIST Version 1.1 auf Basis der Befunde bildgebender Verfahren (CT oder MRT). Für eine CR ist die vollständige Rückbildung aller Zielläsionen und eine Reduktion der Länge der kurzen Achse aller Ziel-Lymphknoten auf < 10 mm, das Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen und die Normalisierung der Tumormarker erforderlich. Eine PR erfordert eine mindestens 30 %-ige Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zur Summe der Durchmesser zu Studienbeginn.

Die DCR ist als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ORR (CR oder PR) oder einer für mindestens 6 Wochen gemessenen stabilen Erkrankung (stable disease, SD) gemäß RECIST Version 1.1 und Prüfarzt definiert. Eine SD ist definiert als eine weder ausreichende Abnahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen zur Qualifizierung für eine PR noch eine ausreichende Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen zum Erreichen einer Krankheitsprogression.

Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten Nachweis einer CR oder PR (was zuerst dokumentiert wird) bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression oder zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt. Die DOR wird nur für Patientinnen und Patienten berechnet, die ein bestätigtes BOR von PR oder CR erreichten.

Patientenrelevanz

Das Ansprechen eines Tumors auf die Therapie ist die Grundvoraussetzung für eine Reduktion bzw. Kontrolle des Tumorwachstums. Endpunkte zum Ansprechen stellen somit einen wichtigen Indikator für den Therapieerfolg dar. Das Fortschreiten der Erkrankung, gemessen anhand bildgebender Verfahren, beeinflusst Therapieentscheidungen, die sowohl klinisch als auch für die Patientin oder den Patienten unmittelbar relevant sind. Ein gutes Ansprechen auf die Therapie, abgebildet durch die ORR, bedeutet eine relevante Verringerung der Tumormasse, was mit einem positiven Einfluss auf die tumorbedingte Symptomatik und somit einem für die Patientinnen und Patienten deutlich spürbaren verbesserten Befinden assoziiert ist (15-17). Entsprechende Zusammenhänge finden sich auch in einer Vielzahl von Studien mit Lungenkarzinom-Patientinnen und Patienten (18-20). Das Ausmaß der Verringerung der Tumormasse korreliert dabei häufig mit dem Grad der Verbesserung in der Symptomatik. Das Abbilden des Tumoransprechens durch den Endpunkt ORR ist in der Onkologie anerkannt (21-24). Das ORR wird auch von der Food and Drug Administration (FDA) als valider Wirksamkeitsendpunkt herangezogen (25).

Die DCR erfasst alle Patientinnen und Patienten, die auf die Behandlung angesprochen haben und zusätzlich auch diejenigen, bei denen es zu einer Stabilisierung der Erkrankung gekommen ist. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist in der Regel keine Änderung der Medikation angezeigt, wodurch neue therapiebedingte Nebenwirkungen vermieden werden. Die psychische und physische Belastung der Patientinnen und Patienten ist, bedingt durch die Krankheitskontrolle, reduziert.

Die DOR ist für die Patientinnen und Patienten von Relevanz, da der Endpunkt den Zeitraum mit verringerten tumorbedingten Symptomen darstellt. Ein Ansprechen ist für die Patientinnen und Patienten umso bedeutungsvoller, je länger es anhält. Das Befinden der Patientinnen und Patienten ist in dieser Zeit deutlich verbessert.

Zusammenfassend werden die Patientenrelevanz und die Validität des Endpunkts Ansprechen als bestätigt angesehen.

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

Operationalisierung

Die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 sind in Tabelle 18 im Abschnitt 4.3.2.2 des JCA-Dossiers beschrieben (26). Im vorliegenden Nutzendossier werden für die Bewertung der Symptomatik die 3 symptomorientierten Skalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz) sowie darüber hinaus 5 der 6 symptomorientierten Einzelitems (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö) des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Außerdem werden die 10 Items des EORTC QLQ-LC13 dargestellt.

Patientenrelevanz

Die Symptomatik des SCLC wird von Patientinnen und Patienten im Alltag als stark belastend wahrgenommen, weshalb eine Stabilisierung oder Verbesserung der tumorbedingten

Symptomlast für die Patientinnen und Patienten von großer Relevanz ist (27, 28). Neben der tumorbedingten Symptomlast beeinträchtigen auch die therapiebedingten Nebenwirkungen die Aktivitäten des alltäglichen Lebens der Patientinnen und Patienten häufig sehr stark. Dies spiegelt sich in einer reduzierten Lebensqualität wider (29, 30). Physische Einschränkungen bedingt durch Metastasen oder zunehmende Tumormasse sowie medikamentös bedingte Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen führen dazu, dass die Patientin oder der Patient nicht mehr in der Lage ist, die für ein selbstständiges Leben notwendigen Tätigkeiten auszuführen. Darüber hinaus sorgen die physischen Einschränkungen sowie die psychische Belastung dafür, dass eine Teilnahme am normalen beruflichen und sozialen Leben für die Patientin oder den Patienten immens erschwert wird (29, 31).

Die Symptomatik gemessen anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 und des Lungenkarzinom-spezifischen Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-LC13 werden als valide Instrumente angesehen und wurden auch vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (32, 33).

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der Fragebogen EQ-5D ist in Tabelle 18 im Abschnitt 4.3.2.2 des JCA-Dossiers beschrieben (26). Für das vorliegende Nutzendossier ist die VAS relevant.

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS stellt ein valides Instrument zur Messung des Gesundheitszustands dar und wurde bereits in anderen Nutzenbewertungen vom G-BA und vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) akzeptiert (32, 34).

PGI-C/PGI-S

Operationalisierung

Die Fragebögen PGI-C und PGI-S sind generische, Single-Item-Instrumente zur patientenberichteten Erfassung des Gesundheitszustands. Der PGI-C bewertet die von der Patientin oder von dem Patienten wahrgenommene Veränderung des Gesundheitszustands im Studienverlauf. Die Einschätzung erfolgt auf einer fünfstufigen Skala (1 = deutlich besser, 2 = etwas besser, 3 = unverändert, 4 = etwas schlechter, 5 = deutlich schlechter) (35). Der PGI-S erfasst die von der Patientin oder von dem Patienten wahrgenommene Gesamtschwere der Symptome in der vergangenen Woche auf einer vierstufigen Skala (1 = keine Symptome, 2 = mild, 3 = mäßig, 4 = schwer) (35).

Patientenrelevanz

Die Instrumente PGI-C und PGI-S ermöglichen die Beurteilung der Schwere sowie der Veränderung der wichtigsten Lungenkarzinom-spezifischen Symptome (Husten, Kurzatmigkeit, Schmerzen in der Brust) und sind daher als unmittelbar bewertungsrelevant für die Patientinnen und Patienten, insbesondere im zugrundeliegenden fortgeschrittenen Krankheitsstadium, anzusehen. Die Konstruktvalidität des PGI-S wird als hoch eingestuft und eine Validierung wurde bereits in unterschiedlichen Indikationen durchgeführt (36-38). Der PGI-C

ist ein in Zulassungsstudien breit eingesetzter Fragebogen (39). Der PGI-C und der PGI-S wurden vom G-BA bereits in verschiedenen Indikationen akzeptiert und als patientenrelevant erachtet (40, 41).

BPI–SF

Operationalisierung

Der BPI-SF ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Evaluation der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch den wahrgenommenen Schmerz im Alltag. Der BPI-SF besteht aus insgesamt 9 Items, darunter 4 Fragen zur Schmerzintensität, und 7 dem Item 9 untergeordnete Fragen A bis G zur Beeinträchtigung durch Schmerzen. Die Bewertung erfolgt dabei jeweils auf einer 11-Punkte-Skala (Schmerzintensität: 0 = kein Schmerz bis 10 = schlimmster vorstellbarer Schmerz; Beeinträchtigung durch den Schmerz: 0 = keine Beeinträchtigung bis 10 = vollständige Beeinträchtigung) (42). Im vorliegenden Nutzendossier werden für die Bewertung der Symptomatik die Fragen 3 bis 6 des BPI-SF sowie die daraus ermittelte mittlere Schmerzintensität und die Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Fragen 9 A bis G, einzeln sowie als Gesamtwert) dargestellt.

Patientenrelevanz

Der BPI-SF wurde zur Evaluation des Schmerzes bei Krebspatientinnen und -patienten entwickelt und ist in diesem Bereich etabliert und validiert (43, 44).

Schmerzen (z. B. in der Brust) stellen eine der Hauptbeschwerden von Patientinnen und Patienten mit SCLC dar und führen zu einer lebenslangen und starken Beeinträchtigung der Lebensqualität (45). Die Erfassung der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch den Schmerz wird vom G-BA als patientenrelevant angesehen und in Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert (46, 47).

FACT-G GP5

Operationalisierung

Mit dem generischen Fragebogen FACT-G lässt sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erheben. Der FACT-G umfasst insgesamt 27 Fragen, welche 4 Subskalen zugeordnet werden (48):

- Körperliches Wohlbefinden
- Funktionales Wohlbefinden
- Soziales/familiäres Wohlbefinden
- Emotionales Wohlbefinden

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das Einzelitem GP5 dargestellt. Dieses Einzelitem gehört zur Subskala körperliches Wohlbefinden und erhebt die hervorgerufenen Belastungen durch die Nebenwirkungen der Behandlung („I am bothered by side effects of treatment“). Die

Bewertung erfolgt anhand einer fünfstufigen Likert-Skala von „gar nicht (not at all)“ bis „sehr stark (very much)“. Höhere Werte bedeuten eine höhere Belastung durch die Nebenwirkungen (49). Das Einzelitem GP5 wurde evaluiert und als zusammenfassender Index der Auswirkung von Nebenwirkungen oder der Belastung für die einzelne Patientin oder den Patienten validiert (50).

Patientenrelevanz

Die patientenberichtete Erhebung der Bedeutung von Nebenwirkungen stellt ein direktes patientenrelevantes Instrument dar (51) und das Einzelitem GP5 des FACT-G ist bei Krebspatienten, einschließlich Lungenkarzinom-Patientinnen und Patienten in Deutschland, validiert (52). Die mittels FACT-G GP5 gemessene Belastung durch die Therapie wurde vom IQWiG und vom G-BA bereits in einem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant anerkannt (46, 53).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist in Tabelle 18 im Abschnitt 4.3.2.2 des JCA-Dossiers beschrieben (26). Im vorliegenden Nutzendossier werden für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und der globale Gesundheitsstatus (Gesamtwert) dargestellt.

Patientenrelevanz

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wird als valides Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen und auch vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (32, 33). Eine direkt durch die Patientin oder den Patienten berichtete Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gilt als patientenrelevanter therapeutischer Effekt. Dies wurde durch den Rapid Report des IQWiG bestätigt, in dem die gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein „direktes patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ beschrieben wurde (54). Die Erhebung und Operationalisierung der Lebensqualität in klinischen Studien soll dabei mit anerkannten und validierten Messinstrumenten vorgenommen werden (55, 56). Für eine Therapie gilt dabei, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen und Patienten nicht verschlechtern, sondern im besten Fall verbessern sollte (13). Die Lebensqualität von SCLC-Patientinnen und Patienten wird sowohl durch die tumorbedingte Symptomlast als auch durch therapiebedingte Nebenwirkungen negativ beeinflusst, sodass eine Verbesserung oder Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dieser Indikation von hoher Relevanz ist (29, 30).

Sicherheit

In der Endpunktkategorie Sicherheit wurden für die Studie DeLLphi-304 UE betrachtet. Es erfolgte außerdem eine Erhebung im Rahmen des Fragebogens Patient Reported Outcome-Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE), welche dem Anhang 4-G zu entnehmen ist.

UE

Operationalisierung

UE wurden für alle Patientinnen und Patienten erfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Analysis Set, SAS). Behandlungsbedingte UE waren definiert als UE, die mit oder nach Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich 60 Tage (+5 Tage) nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder der Visite zu Studienende, je nachdem was früher eintrat, auftraten. UE wurden innerhalb der Studie DeLLphi-304 gemäß medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) Version 27.1 kodiert und die Einstufung des Schweregrads anhand der CTCAE-Kriterien Version 5.0 vorgenommen.

Erkrankungsbezogene Ereignisse wie z. B. Progression gingen in der Studie DeLLphi-304 nicht in die UE-Erhebung ein. Diese waren definiert als Krankheitsprogression, SCLC, ES-SCLC, metastasiertes SCLC, kleinzelliges Karzinom, metastasiertes Lungenkarzinom, Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS), Metastasen in den Hirnhäuten, Metastasen in der Hypophyse, Metastasen im Rückenmark, Metastasen in der Wirbelsäule. Zusätzliche UE-Analysen unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse waren daher nicht erforderlich.

Folgende Analysen zu UE werden im vorliegenden Dossier für die Studie DeLLphi-304 dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- Gesamtrate SUE
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE
- UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC)/Preferred Term (PT) nach MedDRA, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- SUE nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv)

Patientenrelevanz

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens sind UE patientenrelevant. In Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit können UE sowohl einen mittelbaren als auch unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten haben.

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 Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf 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.

[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.
[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.

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 verwendet[8] 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 ≥ 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.

Die Durchführung von Meta-Analysen war im vorliegenden Dossier nicht möglich, da mit der Studie DeLLphi-304 nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet (AWG) vorlag.

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.

[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.

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.

Die im JCA-Dossier durchgeführte restricted mean survival time (RMST)-Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt PFS (Appendix C, Abschnitt 3.2) wird für die AMNOG Bewertung nicht herangezogen, da diese nicht bewertungsrelevant für das vorliegende Nutzendossier ist (6).

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.

Für das vorliegende Dossier werden Analysen der folgenden Subgruppen für alle Endpunkte durchgeführt:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Krankheitsschwere anhand Krankheitsstadium zu Screening (Stadium 2, Stadium 3, Stadium 4)
- Region (Nordamerika und Europa, Rest der Welt)
- Exposition gegenüber Anti-programmed cell death 1 (PD-1)- oder Anti-programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1)-Antikörpern (ja, nein) *(Stratifizierungsfaktor)*
- Chemotherapie-freies Intervall (CFI) (< 90 Tage, ≥ 90 und < 180 Tage, ≥ 180 Tage) *(Stratifizierungsfaktor)*
- Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (ja, nein) *(Stratifizierungsfaktor)*
- SoC (Topotecan/Amrubicin, Lurbinectedin) *(Stratifizierungsfaktor)*

Die Prüfung auf Effektmodifikation erfolgte endpunktspezifisch. Für Ereigniszeitanalysen wurden die Subgruppenanalysen mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test und unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell durchgeführt. Der Interaktions-p-Wert wurde aus einem

unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten abgeleitet. Für binäre Endpunkte wurde der Interaktions-p-Wert mittels unstratifizierter logistischer Regression bestimmt. Im Zuge der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen bezüglich der Effektschätzer mit Hilfe des Interaktions-p-Wertes untersucht und tabellarisch dargestellt. Bei Vorliegen einer statistisch signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat berichtet und beschrieben.

Gemäß Methodenpapier des IQWiG sowie den Vorgaben der Modulvorlage wurden Subgruppenanalysen nicht durchgeführt, sofern für die jeweilige Subgruppe mindestens ein Subgruppenmerkmal über beide Behandlungsarme hinweg weniger als 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer oder – bei binären Endpunkten – kein Subgruppenmerkmal über beide Behandlungsarme hinweg mindestens 10 Ereignisse aufwies (51).

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 Analysemethode darstellen[10]. 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 netmeta[14] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

[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.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist[15].

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). 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).*

[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair 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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt**	**Therapiearme**
DeLLphi-304 (20210004)	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 31.05.2023 1. Datenschnitt: 29.01.2025	Tarlatamab SoC (Lurbinectedin, Topotecan, Amrubicin)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 Angaben in Tabelle 4-3 geben den Stand zum 16.04.2026 wieder.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
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.

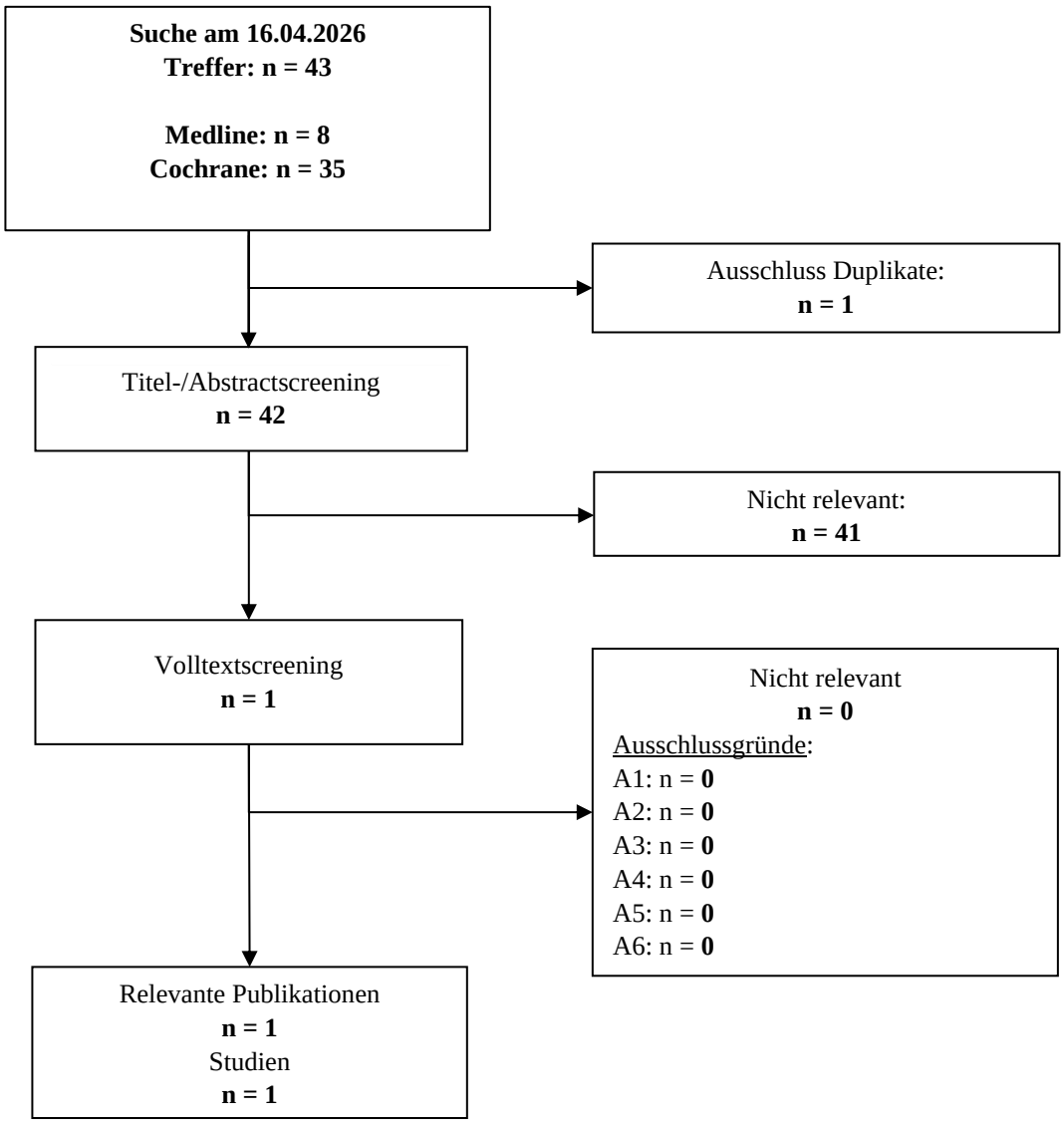


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 16.04.2026 durchgeführt und erzielte insgesamt 43 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 1) verblieben 42 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 41 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Ein Treffer wurde im Volltext gesichtet und eingeschlossen. Es handelt sich dabei um eine Publikation zur Studie DeLLphi-304 (57).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (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 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
DeLLphi-304 (20210004)	ClinicalTrials.gov: NCT05740566 (58) CTIS: 2022-502669-14-00 (59)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Angaben in Tabelle 4-5 geben den Stand zum 16.04.2026 wieder.

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 4-3) 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 4-6: 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/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Es wurden keine relevanten Studien/Quellen identifiziert				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

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 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 Angaben in Tabelle 4-6 geben den Stand zum 16.04.2026 wieder.

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 4-7: 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)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
DeLLphi-304 (20210004)	ja	ja	nein	ja (60)	ja (58, 59)	ja (57)

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.

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 4-8: 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**
DeLLphi-304	Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studie DeLLphi-304 findet sich im JCA-Dossier in Abschnitt 5.2.1, Tabelle 40 unter „Direct evidence“ (26).					

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

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
DeLLphi-304	Die Charakterisierung der Interventionen findet sich im JCA-Dossier in Abschnitt 5.2.2, Tabelle 41 unter „Direct evidence“ (26).		

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

Studie Gruppe	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
DeLLphi-304	Die Charakterisierung der Studienpopulation findet sich im JCA-Dossier in Appendix C, Tabelle 1 (6).			

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.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tarlatamab werden die Ergebnisse der Studie DeLLphi-304 herangezogen.

Studie DeLLphi-304

Die Studie DeLLphi-304 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase-III-Studie. Ziel der Studie ist die Untersuchung und Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tarlatamab im Vergleich zu SoC, bei erwachsenen SCLC-Patientinnen und -Patienten mit Progression unter oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie in der Erstlinie. Im SoC-Arm erhielten die Patientinnen und Patienten einen der 3 Wirkstoffe Topotecan, Lurbinectedin und Amrubicin, abhängig von den jeweiligen lokalen Therapieempfehlungen.

Weitere Informationen zum Studiendesign der Studie DeLLphi-304 sind im JCA-Dossier in Abschnitt 4.3.1.1 zu finden (26).

Datenschnitt

Für die Studie DeLLphi-304 liegt ein Datenschnitt vom 29.01.2025 (Data Snapshot: 13.03.2025) vor, welcher die erste geplante Interimsanalyse des Gesamtüberlebens darstellt. Da zu diesem Datenschnitt bereits statistische Signifikanz des Gesamtüberlebens erreicht wurde, stellt dieser gleichzeitig die primäre Analyse dar. Die finale Analyse erfolgt, wenn die Rekrutierung abgeschlossen ist und alle Patientinnen und Patienten die Studie einschließlich der Langzeitnachbeobachtung abgeschlossen haben.

Der 29.01.2025 (Datenschnitt) ist der Stichtag, bis zu welchem Patientendaten in die Analyse eingingen. Im Anschluss erfolgte die Überprüfung und Bereinigung der Patientendaten, welche zum 13.03.2025 (Data Snapshot) abgeschlossen war.

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

In der nachfolgenden Tabelle 4-11 sowie der Tabelle 4-12 sind die Angaben zur Behandlungs- sowie zur Beobachtungsdauer für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie DeLLphi-304 aufgeführt. Die Angaben zu den UE beziehen sich auf die behandlungsbedingten UE, welche bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden. Die Behandlungsdauer war im Tarlatamab-Arm mit 18,21 Wochen im Median länger als im SoC-Arm mit 10,86 Wochen im Median.

Die längere Behandlungsdauer im Tarlatamab-Arm spiegelt sich auch in entsprechend längeren Beobachtungsdauern in den meisten patientenrelevanten Endpunkten wider. Relevante Unterschiede in den Beobachtungszeiten werden durch Ereigniszeitanalysen zur Adjustierung des Unterschiedes adressiert.

Tabelle 4-11: Behandlungsdauer – Studie DeLLphi-304

Behandlungsdauer (in Wochen)	**Tarlatamab (N = 252)**	**SoC (N = 244)**
MW ± SD	23,74 ± 19,36	14,63 ± 13,20
Median	18,21	10,86
Min; Max	0,1; 74,6	0,1; 64,0
Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; Safety Analysis Set Quelle: (60)		

Tabelle 4-12: Beobachtungsdauer auf Endpunktebene – Studie DeLLphi-304

Endpunkt Parameter	**Tarlatamab (N = 254)**	**SoC (N = 255)**
Beobachtungsdauer (in Monaten)		
Gesamtüberleben		
N Median [Min; Max]	254 11,2 (10,4; 12,1)	255 11,7 (10,6; 12,3)
PFS		
N Median [Min; Max]	254 11,0 (8,5; 11,2)	255 9,7 (8,4; 11,1)
Ansprechen		
N Median [Min; Max] Mittelwert (SD)	254 4,16 [0,0; 16,8] 4,80 (3,96)	255 2,79 [0,0; 13,9] 3,49 (2,96)
Sicherheit		
N Median [Min; Max] Mittelwert (SD)	252 6,31 [0,1; 17,3] 6,81 (4,04)	244 4,42 [0,1; 15;5] 5,08 (3,00)
Beobachtungsdauer (in Wochen)		
EORTC QLQ-C30		
N Median [Min; Max] Mittelwert (SD)	252 22,9 [0,1; 71,9] 25,2 (18,15)	253 14,1 [0,1; 66,5] 17,6 (13,38)
EORTC QLQ-LC13		
N Median [Min; Max] Mittelwert (SD)	251 22,9 [0,1; 71,9] 24,9 (18,56)	253 14,1 [0,1; 66,5] 17,2 (13,75)
EQ-5D VAS		
N Median [Min; Max] Mittelwert (SD)	251 22,9 [0,1; 71,9] 25,2 (18,15)	253 14,1 [0,1; 66,5] 17,2 (13,74)

Endpunkt Parameter	**Tarlatamab** **(N = 254)**	**SoC** **(N = 255)**
PGI-C		
N Median [Min; Max] Mittelwert (SD)	248 24,1 [0,1; 71,9] 25,1 (18,47)	240 15,4 [0,1; 66,5] 18,1 (13,51)
PGI-S		
N Median [Min; Max] Mittelwert (SD)	251 22,9 [0,1; 71,9] 24,9 (18,56)	253 14,1 [0,1; 66,5] 17,2 (13,75)
BPI-SF		
N Median [Min; Max] Mittelwert (SD)	251 22,9 [0,1; 71,9] 24,7 (18,59)	253 14,1 [0,1; 66,5] 17,2 (13,76)
FACT-G GP5		
N Median [Min; Max] Mittelwert (SD)	251 22,9 [0,1; 71,9] 25,1 (18,21)	253 14,1 [0,1; 66,5] 17,6 (13,38)
Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset sowie Safety Analysis Set (Sicherheit) Quelle: (61)		

Folgetherapien

In der nachfolgenden Tabelle 4-13 sind die Angaben zur nachfolgenden Krebstherapie sowie zur ersten nachfolgenden Krebstherapie der Studie DeLLphi-304 aufgeführt.

Insgesamt zeigt sich, dass etwa die Hälfte aller Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen mindestens eine nachfolgende Krebstherapie erhalten haben. Am häufigsten war dies eine Monochemotherapie. Die Anwendung einer Anti-delta-like ligand 3 (DLL3)-Therapie im SoC-Arm (6,6 %) kann zu einer Abschwächung der beobachteten Unterschiede beitragen, sodass der Behandlungsvorteil von Tarlatamab insgesamt als konservativ einzuschätzen ist.

Tabelle 4-13: Nachfolgende Krebstherapie – Studie DeLLphi-304

Nachfolgende Krebstherapie	**Tarlatamab (N = 252)** **n (%)**	**SoC (N = 244)** **n (%)**
Anteil der Patientinnen und Patienten mit nachfolgender Krebstherapie	112 (44,4)	125 (51,2)

Nachfolgende Krebstherapie	**Tarlatamab (N = 252)** **n (%)**	**SoC (N = 244)** **n (%)**
Anteil der Patientinnen und Patienten ohne nachfolgende Krebstherapie	140 (55,6)	119 (48,8)
Nachfolgende Krebstherapien nach Kategorie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	4 (1,6)	4 (1,6)
Anti-DLL3-Therapie	0 (0)	16 (6,6)
Chemotherapie	4 (1,6)	2 (0,8)
Monochemotherapie	102 (40,5)	95 (38,9)
PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitor	19 (7,5)	21 (8,6)
Strahlentherapie	1 (0,4)	4 (1,6)
Tyrosinkinase-Inhibitor	7 (2,8)	25 (10,2)
Andere	6 (2,4)	8 (3,3)
Erste nachfolgende Krebstherapie nach Kategorie		
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	4 (1,6)	4 (1,6)
Anti-DLL3-Therapie	0 (0)	10 (4,1)
Chemotherapie	1 (0,4)	1 (0,4)
Monochemotherapie	102 (40,5)	89 (36,5)
PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitor	12 (4,8)	13 (5,3)
Strahlentherapie	1 (0,4)	3 (1,2)
Tyrosinkinase-Inhibitor	5 (2,0)	18 (7,4)
Andere	4 (1,6)	4 (1,6)
Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; Safety Analysis Set Detailliertere Informationen zu den nachfolgenden Krebstherapien können dem Anhang 4-G entnommen werden. Quelle: (61)		

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie DeLLphi-304 entsprechen den Charakteristika der in Deutschland behandelten SCLC-Patientinnen und Patienten. Darüber hinaus erfolgte die Zweitlinienbehandlung der Patientinnen und Patienten in Übereinstimmung mit den deutschen und internationalen Leitlinien für die Indikation SCLC (62-65). Die Ergebnisse der Studie DeLLphi-304 lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DeLLphi-304	ja	ja	nein	nein	ja	ja	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 4-14 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie DeLLphi-304 ist eine randomisierte, offene, multizentrische und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 erfolgte anhand einer interaktiven Antworttechnologie (interactive response technology, IRT). Die Patientinnen und Patienten wurden anhand der vorherigen Exposition gegenüber Anti-PD(L)-1-Antikörpern (ja, nein), der Länge des CFI ($\geq$ 180 Tage, $<$ 180 bis $\geq$ 90 Tage, $<$ 90 Tage), dem Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (ja, nein) und der SoC-Therapie (Topotecan/Amrubicin, Lurbinectedin) stratifiziert.

Die Studienmedikation war nicht verblindet. Eine mögliche Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bzw. Kenntnis der Studienmedikation wird in Abschnitt 4.3.1.3 auf Endpunktebene diskutiert, da das offene Studiendesign die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich stark beeinflussen kann.

Der Patientenfluss wurde im CSR transparent und nachvollziehbar dargestellt. Im CSR gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (siehe Anhang 4-F).

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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität			Gesundheits-bezogene Lebensqualität[c]	Sicherheit
	Gesamt-überleben	PFS	Ansprechen[a]	Symptomatik[b]		
DeLLphi-304	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Der Endpunkt Ansprechen beinhaltet die Operationalisierungen ORR, DCR und DOR.

b: Der Endpunkt Symptomatik umfasst die Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGI-C, PGI-S, BPI-SF und FACT-G GP5.

c: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mittels EORTC QLQ-C30 erfasst.

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 Verlaufs-beobachtungen 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 (siehe Abschnitt 4.2.5.3). 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 Endpunkt „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 4-16: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ – RCT

Studie	Operationalisierung
DeLLphi-304	Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde als die Zeit in Monaten vom Datum der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache operationalisiert. Zensierung Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert. Wenn dieses Datum nach dem Datenschnitt lag, wurden die Patientinnen und Patienten zum Datum des letzten Kontaktes zensiert. Erhebungszeitpunkte Das Gesamtüberleben wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung über die Dauer der Studie einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung und der Langzeitnachbeobachtung gemessen. Während der Langzeitnachbeobachtung wurde der Überlebensstatus alle 12 Wochen (± 2 Wochen) für maximal 3 Jahre nach Rekrutierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten in die Studie oder bis ein Jahr nach der letzten Behandlung einer Patientin oder eines Patienten, je nachdem, welcher Zeitpunkt später lag, erhoben. Auswertung Die Verteilung des Endpunkts Gesamtüberleben wurde nach Behandlungsgruppen deskriptiv mittels Kaplan-Meier (KM)-Methode dargestellt. Es wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, die KM-Schätzer für die Mediane sowie die zweiseitigen 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley (66) unter Verwendung der log-log Transformation angegeben. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer und das zugehörige 95 %-KI wurden mit der reversen KM-Methode geschätzt. Für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurde – gemäß statistischen Analyseplan – ein stratifizierter Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren CFI (< 90 vs. ≥ 90 Tage) und Vorliegen von Hirnmetastasen (ja/nein) auf einem Signifikanzniveau von 0,05 (zweiseitig) durchgeführt. Die HR und das 95 %-KI wurden unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt, das mit denselben Strata wie der Log-Rank-Test präspezifiziert war. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population.
Quellen: (35, 67)	

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 den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DeLLphi-304	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 4-17 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie DeLLphi-304 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Das Gesamtüberleben stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Die Auswertung erfolgte auf Basis des intention-to-treat (ITT)-Sets, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist daher mit niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

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.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	**Tarlatamab**			**SoC**			**Tarlatamab vs. SoC**	
	N	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**N**	**Ereignis (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Gesamt-überleben	254	111 (43,7)	13,6 [11,1; N.B.]	255	152 (59,6)	8,3 [7,0; 10,2]	0,60 [0,47; 0,77]	p < **0,001**

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Die Berechnung der HR und des 95 %-KI basiert auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell.

b: p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

Quellen: (60, 67)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Tarlatamab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber den Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms unter der Behandlung mit SoC (HR 0,60 (95 %-KI [0,47; 0,77]), p < 0,001). Im Interventionsarm lag die mediane Überlebenszeit bei 13,6 Monaten gegenüber einer deutlich kürzeren medianen Überlebenszeit von 8,3 Monaten im Vergleichsarm.

In Abbildung 2 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben dargestellt.

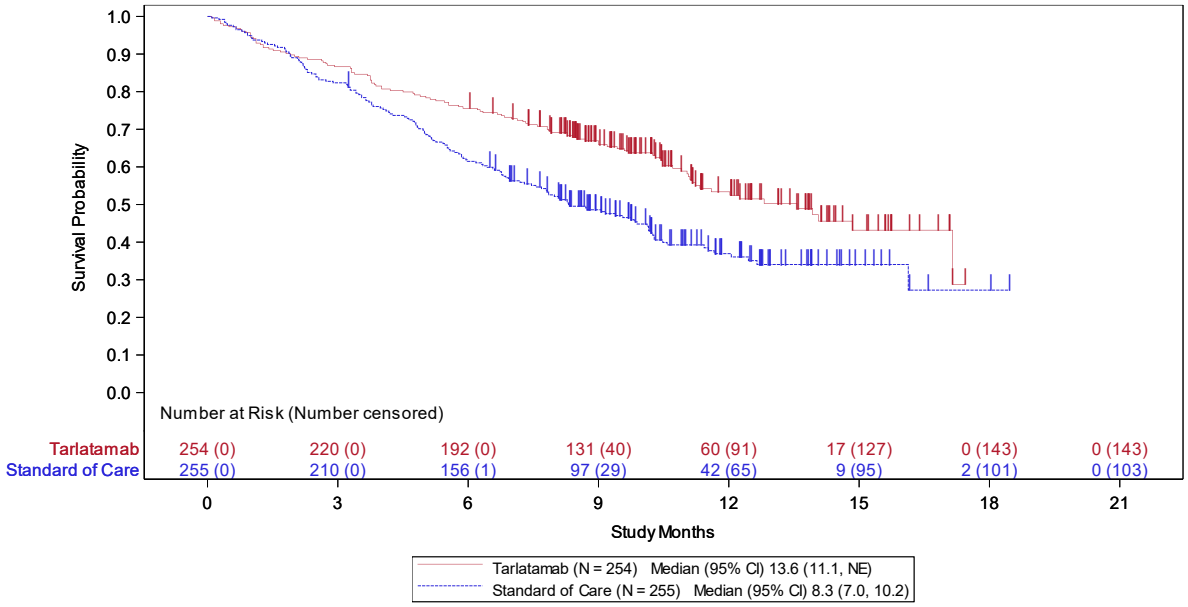


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie DeLLphi-304
Quelle: (61)

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.

Mit der Studie DeLLphi-304 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ – 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 4-19: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ – RCT

Studie	Operationalisierung
DeLLphi-304	Eine Beschreibung des Endpunkts PFS und der durchgeführten Analysen befindet sich im JCA-Dossier im Abschnitt 4.3.1.3.4, Tabelle 13, im Abschnitt 4.3.1.3.5, Tabelle 15 und im Abschnitt 4.3.1.3.6, Tabelle 16 sowie Abschnitt 4.3.2.3, Tabelle 20 (26). Zusätzliche Informationen zur Operationalisierung und Patientenrelevanz befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ 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
DeLLphi-304	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 4-20 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie DeLLphi-304 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts PFS fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Die Definition einer PD erfolgte hingegen gemäß RECIST Version 1.1, welche als Kriterien

international anerkannt und validiert sind. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ist daher mit niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben (PFS)" 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 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**
DeLLphi-304	Die tabellarische Präsentation der Ergebnisse für PFS befindet sich im JCA-Dossier, Appendix C, Tabelle 3 (6).

Da die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven im JCA-Dossier nicht den G-BA-Vorgaben entspricht, wird für das PFS eine entsprechend angepasste Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 3 gezeigt (6).

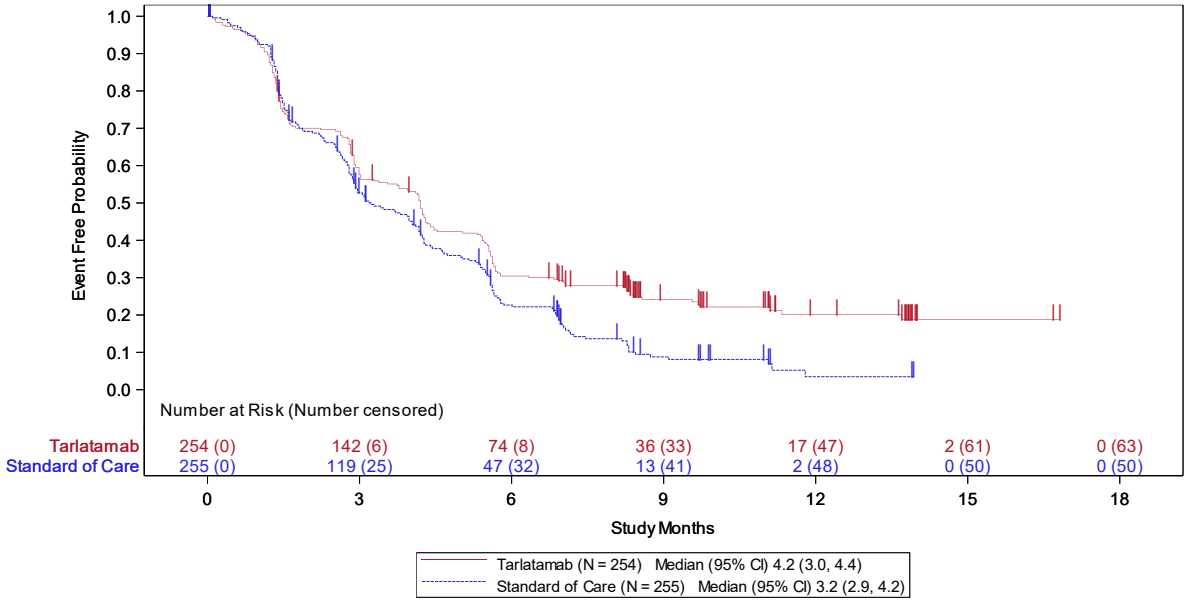


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für PFS in der Studie DeLLphi-304
Quelle: (61)

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.

Mit der Studie DeLLphi-304 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Ansprechen“ – 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 4-22: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ – RCT

Studie	Operationalisierung
DeLLphi-304	Eine Beschreibung des Endpunkts Ansprechen, bestehend aus ORR, DCR und DOR, sowie der durchgeführten Analysen befindet sich im JCA-Dossier im Abschnitt 4.3.1.3.4, Tabelle 14 und Abschnitt 4.3.1.3.5, Tabelle 15 sowie Abschnitt 4.3.2.3, Tabelle 20 (26). Zusätzliche Informationen zur Operationalisierung und Patientenrelevanz befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

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 den Endpunkt „Ansprechen“ 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
DeLLphi-304	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 4-23 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie DeLLphi-304 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts Ansprechen fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Die Definition einer PD erfolgte hingegen gemäß RECIST Version 1.1, welche als Kriterien international anerkannt und validiert sind. Die Auswertung des Endpunkts

erfolgte auf Basis des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen ist daher mit niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Ansprechen" 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 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
DeLLphi-304	Die tabellarische Präsentation der Ergebnisse für ORR sowie der für die Ableitung der DCR relevanten BOR-Kategorien befindet sich im JCA-Dossier in Appendix C, Tabelle 4 (6). Die Darstellung der Ergebnisse zur DOR befindet sich im JCA-Dossier in Appendix C, Tabelle 5 (6). Vergleichende Analysen zur DOR wurden nicht durchgeführt, da die DOR nur bei Respondern bewertet wird, einer nach der Randomisierung definierten Untergruppe.

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.

Mit der Studie DeLLphi-304 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt „Symptomatik“ – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt „EORTC QLQ-C30/-LC13“ – 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 4-25: Operationalisierung des Endpunkts „EORTC QLQ-C30/-LC13“ – RCT

Studie	Operationalisierung
DeLLphi-304	Die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 sind in Tabelle 18 im Abschnitt 4.3.2.2 des JCA-Dossiers beschrieben (26). Im vorliegenden Nutzendossier werden für die Bewertung der Symptomatik die 3 symptomorientierten Skalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz) sowie darüber hinaus 5 der 6 symptomorientierten Einzelitems (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö) des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Außerdem werden die 10 Items des EORTC QLQ-LC13 zu Lungenkarzinom-assoziierten Symptomen, wie Husten, Bluthusten, Atemnot und Schmerzen sowie Nebenwirkungen der Therapie, d. h. Haarausfall, periphere Neuropathie, wunder Mund und Dysphagie, dargestellt. Zensierungen Folgende Zensierungsregeln wurden in der Auswertung des Endpunkts im statistischen Analyseplan vorgesehen: • Der Tod wurde als Ereignis gewertet, wenn keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden konnte, aber die Patientinnen oder Patienten vor oder an der letzten PRO-Beurteilung verstorben sind. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nicht vor oder an der letzten PRO-Beurteilung, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden PRO-Beurteilungen, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Tod nicht als Ereignis gewertet. Erhebungszeitpunkte Der EORTC QLQ-C30 wurde zum Screening und in den ersten 3 Behandlungszyklen an Tag 1, Tag 8, Tag 15 und Tag 22 erhoben. In Zyklus 4 wurde der Fragebogen an Tag 1 und anschließend alle 6 Wochen (± 7 Tage) erhoben, sowie zur Sicherheitsnachbeobachtung. Der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 wurde zum Screening und im ersten Behandlungszyklus an Tag 1 erhoben, im zweiten Zyklus an Tag 15. In Zyklus 4 wurde er wie der EORTC QLQ-C30 an Tag 1 und danach alle 6 Wochen (± 7 Tage) erhoben, sowie zur Sicherheitsnachbeobachtung. Schwellenwert Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten wird gemäß der Publikation von Osoba et al. als klinisch relevant (MID) angesehen (68). Dieser Schwellenwert wurde auch in bisherigen Nutzenbewertungen akzeptiert (69).

Studie	Operationalisierung
	Auswertung Der Endpunkt EORTC QLQ-C30/-LC13 wurde für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels KM-Methode sowie anhand einer kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM je Subskala auf Basis des ITT-Sets ausgewertet.
Quellen: (35, 49, 67)	

In der nachfolgenden Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27 sind die Angaben zu den Rücklaufquoten für die PRO-Erhebungen mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 dargestellt. Für die Interpretation dieser Rücklaufquoten wird die Compliance Rate herangezogen.

Die Compliance Rate berücksichtigt Patientinnen und Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch für eine PRO-Erhebung zur Verfügung standen, und ermöglicht daher eine realistische Beurteilung der operativen Datenerhebung in einer Indikation mit hoher Morbidität und kurzer Lebenserwartung wie dem ES-SCLC.

Tabelle 4-26: Rücklaufquoten für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304

Zeitpunkt	Tarlatamab	SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	246/254 (96,9)	250/255 (98,0)
Woche 2	225/251 (89,6)	170/246 (69,1)
Woche 3	217/244 (88,9)	173/237 (73,0)
Woche 4	174/240 (72,5)	190/233 (81,5)
Woche 5	203/232 (87,5)	160/219 (73,1)
Woche 6	159/222 (71,6)	160/215 (74,4)
Woche 7	187/216 (86,6)	173/212 (81,6)
Woche 8	144/200 (72,0)	139/188 (73,9)
Woche 9	167/193 (86,5)	125/166 (75,3)
Woche 10	142/188 (75,5)	134/164 (81,7)
Woche 11	156/186 (83,9)	120/158 (75,9)
Woche 12	130/182 (71,4)	116/157 (73,9)
Woche 13	156/179 (87,2)	127/151 (84,1)
Woche 19	118/149 (79,2)	89/116 (76,7)
Woche 25	107/126 (84,9)	60/79 (75,9)
Woche 31	91/104 (87,5)	41/51 (80,4)
Woche 37	75/88 (85,2)	21/31 (67,7)

Zeitpunkt	Tarlatamab	SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Woche 43	46/61 (75,4)	12/17 (70,6)
Woche 49	32/42 (76,2)	6/10 (60,0)
Woche 55	22/29 (75,9)	3/5 (60,0)
Woche 61	17/22 (77,3)	2/3 (66,7)
Woche 67	6/11 (54,5)	1/1 (100,0)
Woche 73	2/4 (50,0)	0/0 (-)
Woche 79	0/1 (0,0)	0/0 (-)
Ende der Anwendung des Prüfpräparats	116/169 (68,6)	151/217 (69,6)
Sicherheitsnachbeobachtung	65/130 (50,0)	91/162 (56,2)
Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset Die dargestellte Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die bei einer Visite mindestens einen gültigen Multi-Item- oder Single-Item-Score des Fragebogens ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der nach Protokoll auswertbaren Patientinnen und Patienten bei dieser Visite (d. h. noch in der Studie und am Leben), wobei fehlende Werte durch Tod oder Studienabbruch ausgeschlossen wurden. Zur Vollständigkeit sind in Anhang 4-G die nach IQWiG-Anforderungen berechneten Rücklaufquoten (Completion Rate) abgelegt. Quelle: (60)		

Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für den Endpunkt „EORTC QLQ-LC13“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304

Zeitpunkt	Tarlatamab	SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	247/254 (97,2)	250/255 (98,0)
Woche 7	186/251 (74,1)	173/246 (70,3)
Woche 13	155/187 (82,9)	124/159 (78,0)
Woche 19	118/149 (79,2)	88/116 (75,9)
Woche 25	107/126 (84,9)	60/79 (75,9)
Woche 31	91/104 (87,5)	41/51 (80,4)
Woche 37	75/88 (85,2)	21/31 (67,7)
Woche 43	46/61 (75,4)	12/17 (70,6)
Woche 49	32/42 (76,2)	6/10 (60,0)
Woche 55	22/29 (75,9)	3/5 (60,0)
Woche 61	17/22 (77,3)	2/3 (66,7)
Woche 67	6/11 (54,5)	1/1 (100,0)
Woche 73	2/4 (50,0)	0/0 (-)
Woche 79	0/1 (0,0)	0/0 (-)
Ende der Anwendung des Prüfpräparats	116/169 (68,6)	150/217 (69,1)

Zeitpunkt	Tarlatamab	SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Sicherheitsnachbeobachtung	65/130 (50,0)	90/162 (55,6)
Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset Die dargestellte Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die bei einer Visite mindestens einen gültigen Multi-Item- oder Single-Item-Score des Fragebogens ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der nach Protokoll auswertbaren Patientinnen und Patienten bei dieser Visite (d. h. noch in der Studie und am Leben), wobei fehlende Werte durch Tod oder Studienabbruch ausgeschlossen wurden. Zur Vollständigkeit sind in Anhang 4-G die nach IQWiG-Anforderungen berechneten Rücklaufquoten (Completion Rate) abgelegt. Quelle: (60)		

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30/-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
DeLLphi-304	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

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 4-28 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie DeLLphi-304 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-C30/-LC13 fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der Symptomatik durch die Patientinnen und Patienten kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 70 %; siehe Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im CSR transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30/-LC13 ist mit hoch zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30/-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.

EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Fatigue	194/254 (76,4)	2,3 [2,0; 2,4]	188/255 (73,7)	3,0 [2,3; 3,3]	1,17 [0,96; 1,43] p = 0,132
Übelkeit und Erbrechen	119/254 (46,9)	18,4 [9,1; 47,8]	137/255 (53,7)	7,1 [5,3; 10,3]	0,79 [0,62; 1,02] p = 0,065
Schmerz	156/254 (61,4)	4,6 [3,3; 6,8]	163/255 (63,9)	5,7 [4,3; 7,0]	0,97 [0,78; 1,21] p = 0,784
Atemnot	124/254 (48,8)	18,1 [6,8; 30,9]	138/255 (54,1)	7,3 [5,3; 9,5]	0,79 [0,62; 1,01] p = 0,056
Insomnie	127/254 (50,0)	18,1 [7,5; 30,2]	132/255 (51,8)	10,0 [7,4; 11,7]	0,88 [0,68; 1,12] p = 0,290

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Appetitverlust	171/254 (67,3)	3,3 [2,4; 4,6]	151/255 (59,2)	5,1 [4,3; 6,5]	1,27 [1,02; 1,59] p = **0,037**
Obstipation	148/254 (58,3)	7,4 [5,3; 10,1]	141/255 (55,3)	6,8 [5,1; 9,3]	0,97 [0,77; 1,22] p = 0,799
Diarrhö	70/254 (27,6)	N.B. [61,9; N.B.]	90/255 (35,3)	30,5 [18,1; N.B.]	0,67 [0,49; 0,92] p = **0,012**

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden das CFI (< 90 Tage vs. ≥ 90 Tage) sowie das Vorliegen von Hirnmetastasen (ja/nein) verwendet.

Quelle: (61)

Die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 10 Punkte, erfasst anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, sind in Tabelle 4-29 dargestellt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zeigte sich für das Item Diarrhö (HR: 0,67 (95 %-KI [0,49; 0,92]), p = 0,012) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tarlatamab im Vergleich zu SoC. Die Wahrscheinlichkeit, zum Zeitpunkt des Datenschnitts eine Verschlechterung der Diarrhö zu erleiden war unter Tarlatamab um 33 % geringer.

Mit Ausnahme des Items Appetitverlust, in der sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tarlatamab im Vergleich zu SoC zeigte, und der Skala Fatigue, ergaben sich für alle weiteren Skalen und Items ausschließlich Vorteile unter Tarlatamab.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 4 bis Abbildung 11).

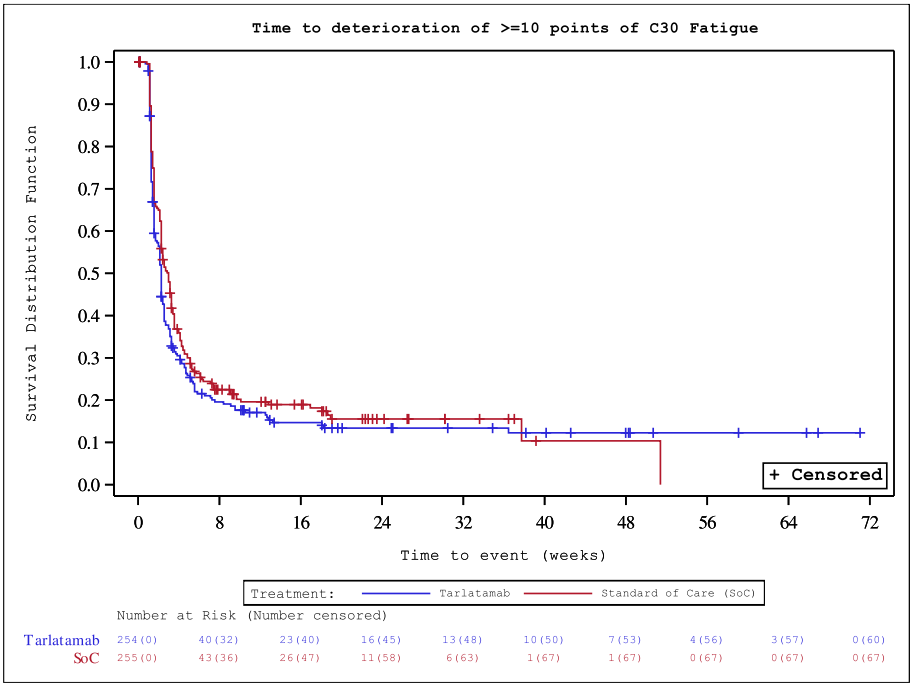


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

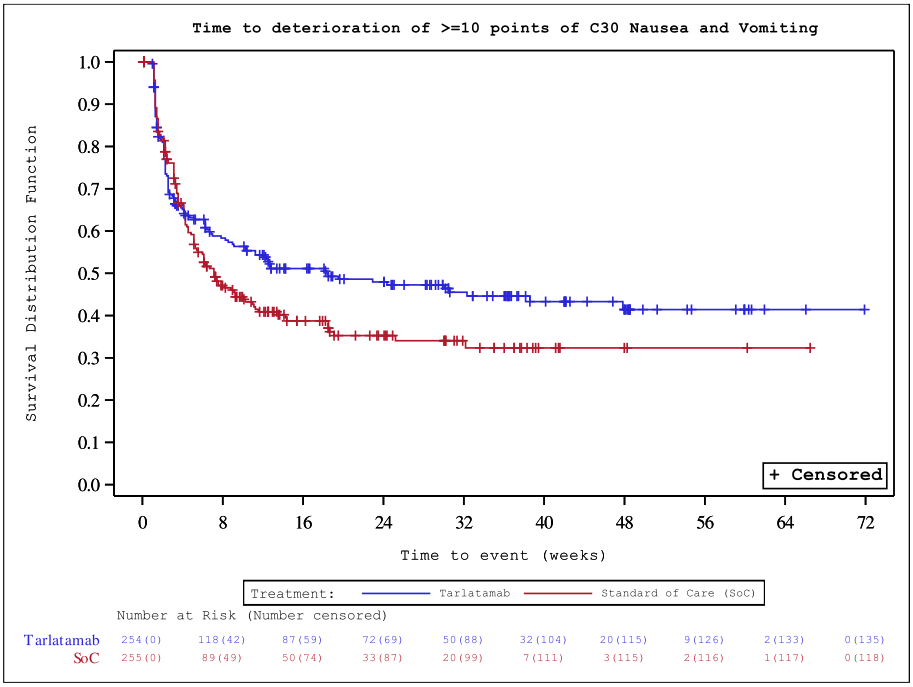


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

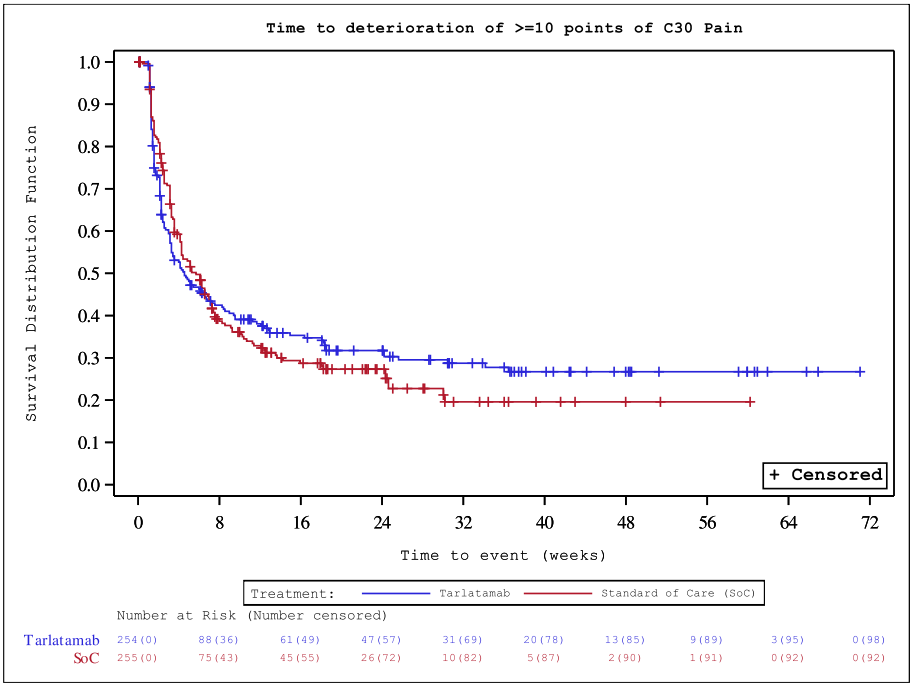


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

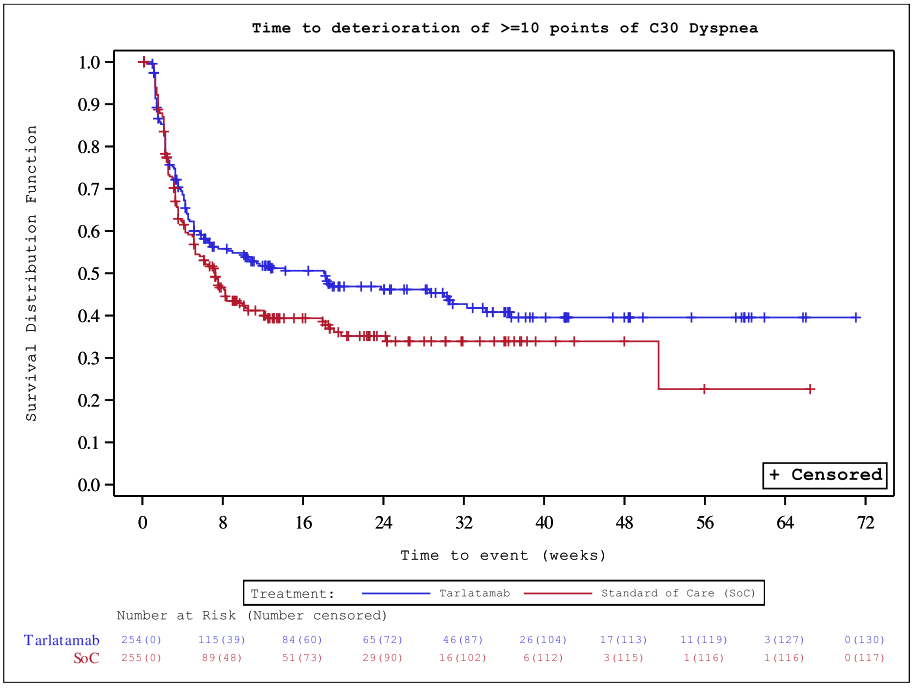


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Atemnot (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

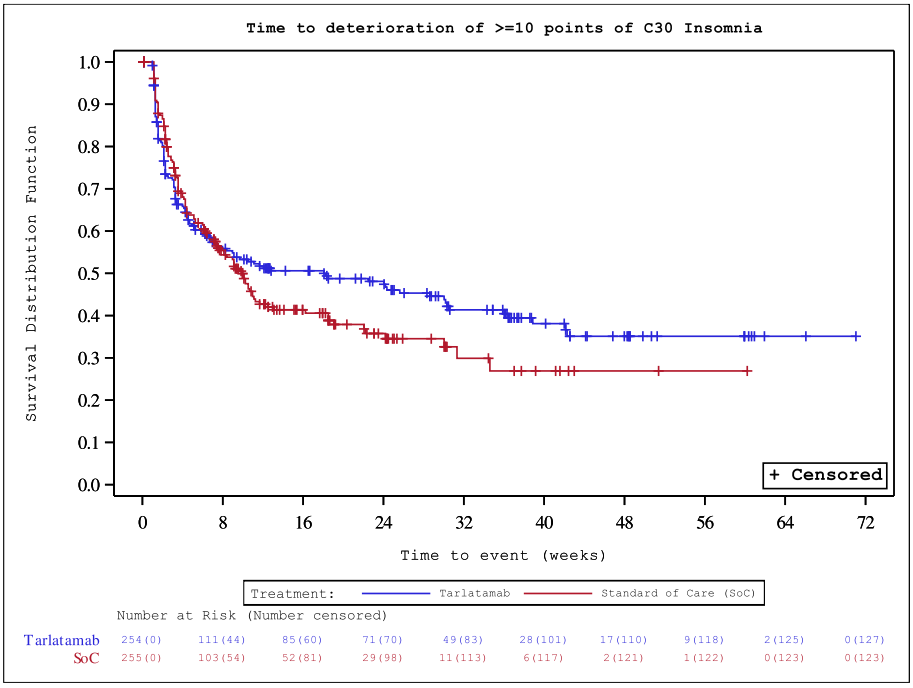


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Insomnie (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

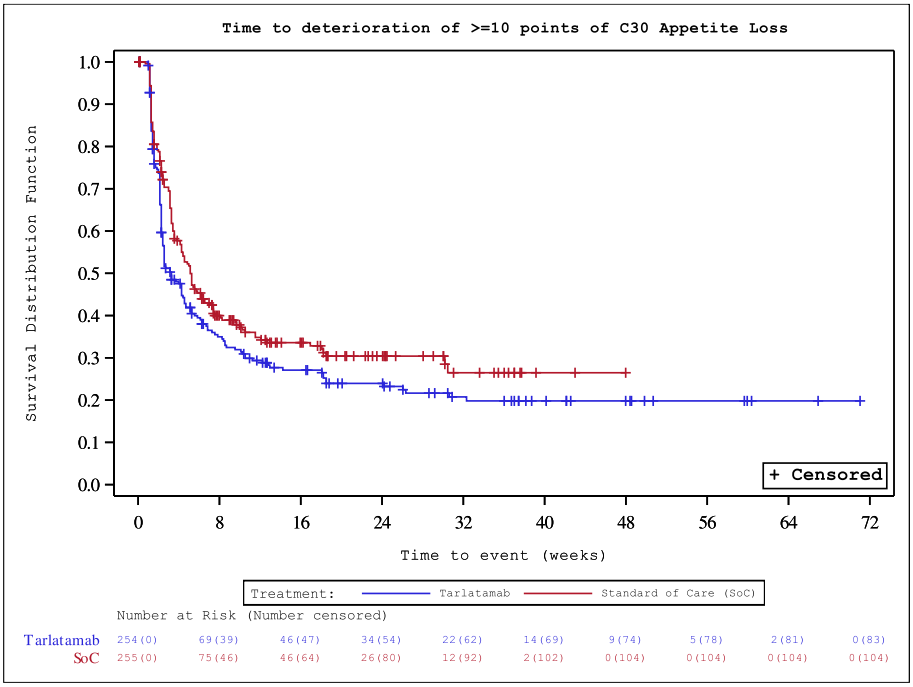


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

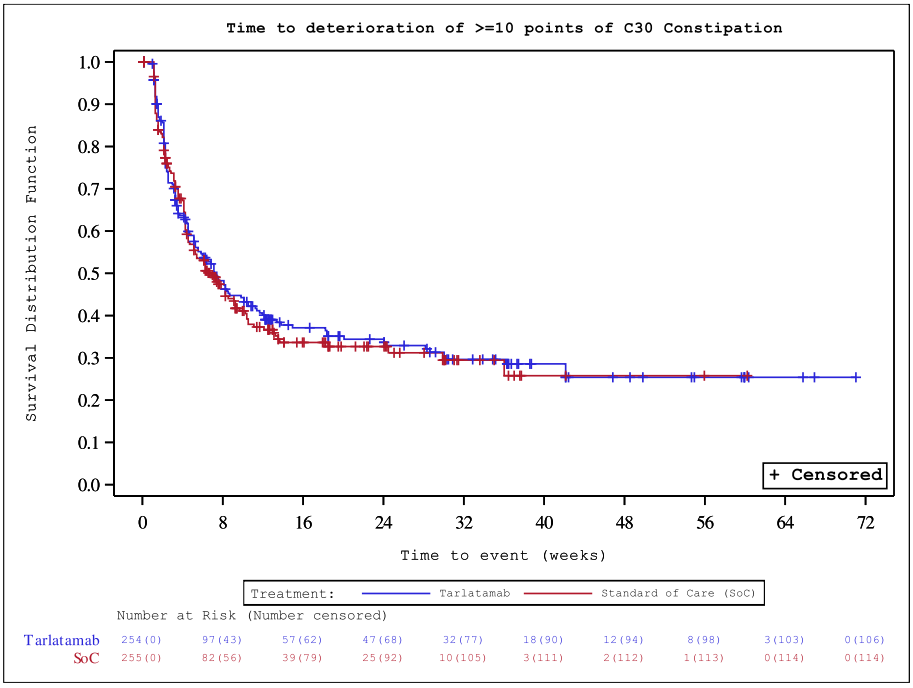


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Obstipation (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

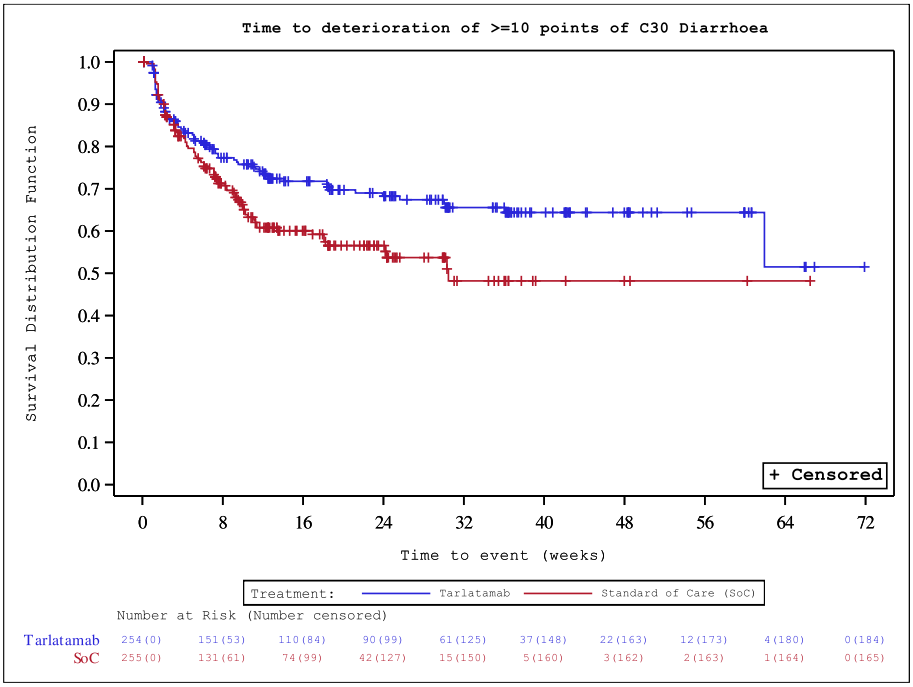


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab	SoC	Tarlatamab vs. SoC	
	LS Mean (SE) N[a] = 235	LS Mean (SE) N[a] = 231	Differenz[b] [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Fatigue	6,66 (1,06)	10,27 (1,10)	-3,61 [-6,55; -0,67] p = **0,016**	-0,22 [-0,40; -0,04]
Übelkeit und Erbrechen	1,40 (0,58)	3,11 (0,60)	-1,71 [-3,33; -0,10] p = **0,038**	-0,19 [-0,37; -0,01]
Schmerz	0,96 (0,93)	3,56 (0,96)	-2,60 [-5,19; -0,02] p = **0,048**	-0,18 [-0,36; 0,00]
Atemnot	-0,27 (1,03)	5,68 (1,07)	-5,95 [-8,82; -3,08] p < **0,001**	-0,37 [-0,55; -0,19]
Insomnie	-0,54 (0,95)	1,81 (0,99)	-2,35 [-5,01; 0,31] p = 0,083	-0,16 [-0,34; 0,02]
Appetitverlust	11,13 (1,30)	7,68 (1,35)	3,45 [-0,18; 7,08] p = 0,062	0,17 [-0,01; 0,35]
Obstipation	7,79 (1,08)	4,41 (1,12)	3,38 [0,37; 6,39] p = **0,028**	0,20 [0,02; 0,38]
Diarrhö	-0,97 (0,51)	1,55 (0,53)	-2,52 [-3,94; -1,10] p < **0,001**	-0,32 [-0,50; -0,14]

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung sind diejenigen mit gültigem Baseline-Wert und mindestens einer auswertbaren PRO-Erhebung nach Baseline.

b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Als Fixed Effects wurden Intercept, Zeitpunkt, Baseline-Wert des Endpunkts, Behandlungsarm, die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeitpunkt sowie die im Randomisierungsprozess verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Als zufällige Effekte wurden Patientinnen und Patienten mit individuellem Intercept und individuellem Slope für die Veränderung gegenüber Baseline modelliert.

Quelle: (61)

In der kontinuierlichen Auswertung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 mittels eines MMRM-Modells ergaben sich insgesamt 6 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-30).

In den Skalen Fatigue (LS-Mean Differenz: -3,61 (95 %-KI [-6,55; -0,67]); p = 0,016), Übelkeit und Erbrechen (LS-Mean Differenz: -1,71 (95 %-KI [-3,33; -0,10]); p = 0,038) und Schmerz (LS-Mean Differenz: -2,60 (95 %-KI [-5,19; -0,02]); p = 0,048), sowie den Items

Atemnot (LS-Mean Differenz: -5,95 (95 %-KI [-8,82; -3,08]); p < 0,001) und Diarrhö (LS-Mean Differenz: -2,52 (95 %-KI [-3,94; -1,10]); p < 0,001) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tarlatamab. Für das Item Obstipation (LS-Mean Differenz: 3,38 (95 %-KI [0,37; 6,39]); p = 0,028) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tarlatamab.

Die Unterschiede waren jedoch nicht klinisch relevant, da das KI zu Hedges‘ g jeweils nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von ±0,2 lag. Die Verlaufskurven der Veränderung zu Baseline sind in Anhang 4-G dargestellt.

EORTC QLQ-LC13

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Atemnot	129/254 (50,8)	19,9 [14,1; 24,6]	133/255 (52,2)	12,4 [12,1; 16,1]	0,69 [0,53; 0,88] p = **0,003**
Husten	64/254 (25,2)	66,1 [48,4; N.B.]	64/255 (25,1)	48,8 [30,3; N.B.]	0,72 [0,51; 1,03] p = 0,071
Bluthusten	14/254 (5,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	17/255 (6,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,65 [0,32; 1,33] p = 0,234
Schmerzen (Thorax)	58/254 (22,8)	N.B. [55,1; N.B.]	59/255 (23,1)	48,3 [48,3; N.B.]	0,70 [0,48; 1,01] p = 0,058
Schmerzen (Arm/Schulter)	72/254 (28,3)	60,9 [36,0; N.B.]	53/255 (20,8)	N.B. [31,7; N.B.]	0,99 [0,69; 1,42] p = 0,949
Schmerzen (andere)	90/254 (35,4)	37,3 [24,1; N.B.]	95/255 (37,3)	23,3 [17,2; 31,7]	0,75 [0,56; 1,01] p = 0,057
Haarausfall	50/254 (19,7)	N.B. [48,5; N.B.]	104/255 (40,8)	15,7 [12,1; 18,7]	0,26 [0,18; 0,37] p < **0,001**
Periphere Neuropathie	61/254 (24,0)	N.B. [54,7; N.B.]	68/255 (26,7)	36,4 [24,3; N.B.]	0,64 [0,44; 0,91] p = **0,011**

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI] p-Wert[b]**
Wunder Mund	41/254 (16,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	48/255 (18,8)	43,0 [42,1; N.B.]	0,57 [0,37; 0,87] p = **0,009**
Dysphagie	58/254 (22,8)	N.B. [54,7; N.B.]	55/255 (21,6)	54,0 [35,4; N.B.]	0,81 [0,55; 1,18] p = 0,269

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden das CFI (< 90 Tage vs. ≥ 90 Tage) sowie das Vorliegen von Hirnmetastasen (ja/nein) verwendet.

Quelle: (61)

Auch in Bezug auf die Lungenkarzinom-spezifischen Symptome, ermittelt anhand des EORTC QLQ-LC13 ergaben sich deutliche Vorteile unter der Behandlung mit Tarlatamab, dargestellt in Tabelle 4-31.

Eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte trat im Tarlatamab-Arm im Vergleich zu SoC in den Items Atemnot (HR: 0,69 (95 %-KI [0,53; 0,88]), p = 0,003), Haarausfall (HR: 0,26 (95 %-KI [0,18; 0,37]), p < 0,001), periphere Neuropathie (HR: 0,64 (95 %-KI [0,44; 0,91]), p = 0,011) und wunder Mund (HR: 0,57 (95 %-KI [0,37; 0,87]), p = 0,009) statistisch signifikant später sowie auch seltener ein. Auch bei allen weiteren Items zeigten sich Vorteile für Tarlatamab.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 12 bis Abbildung 21).

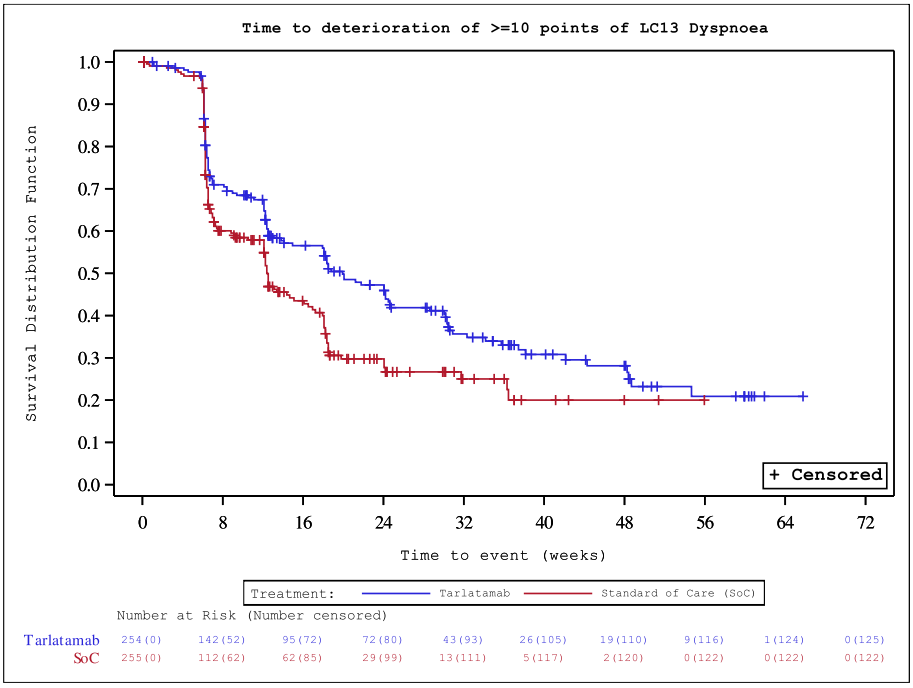


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Atemnot (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

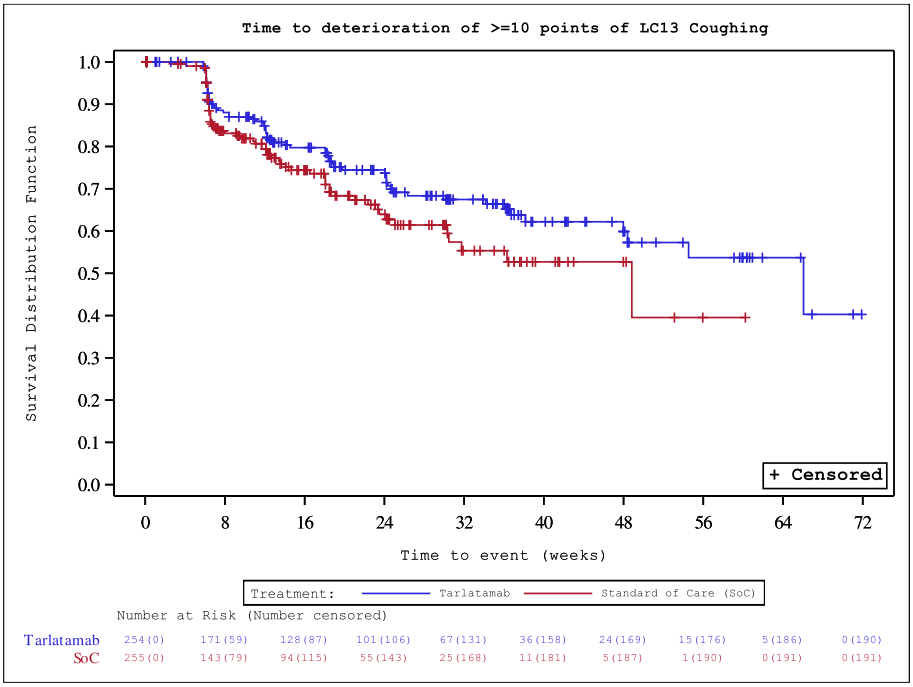


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Husten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

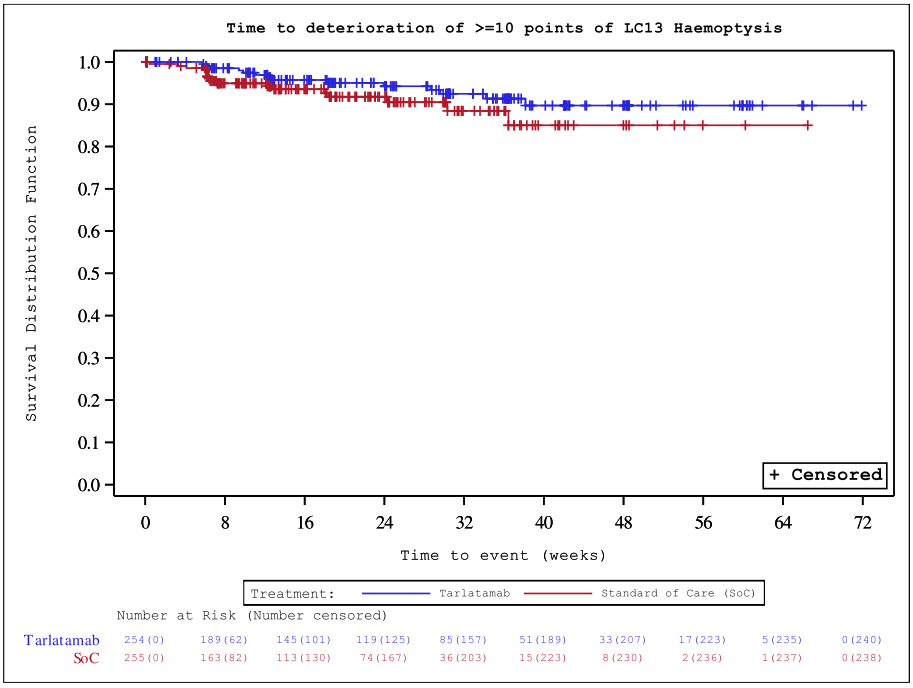


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Bluthusten (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

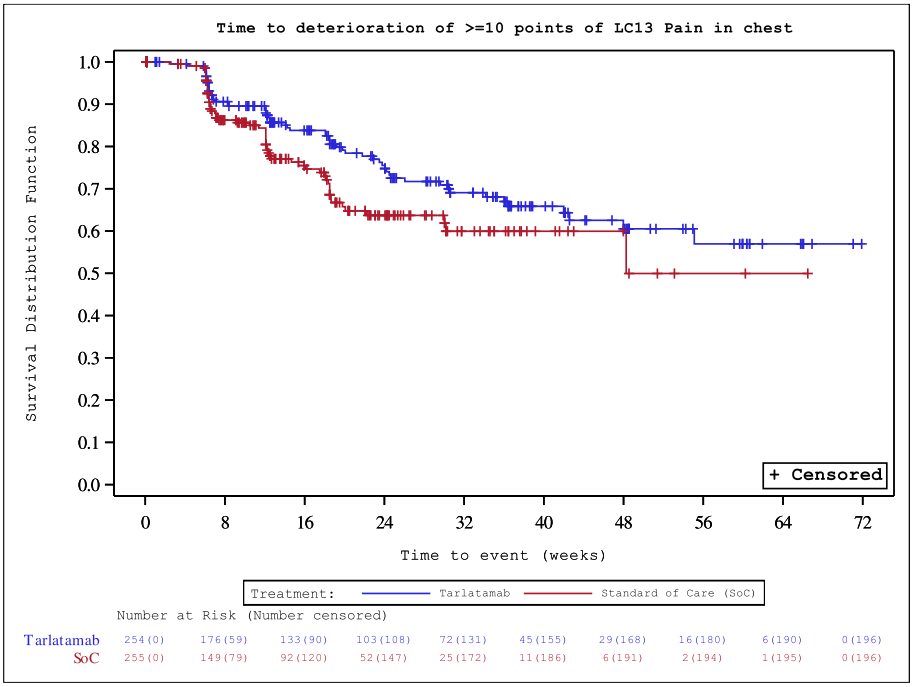


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen (Thorax) (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

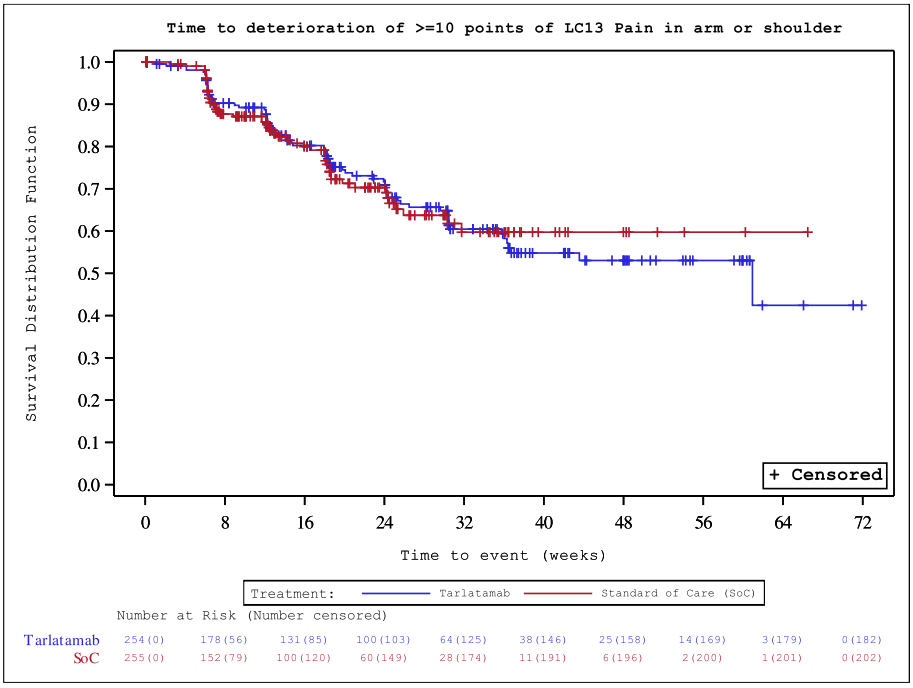


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen (Arm/Schulter) (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

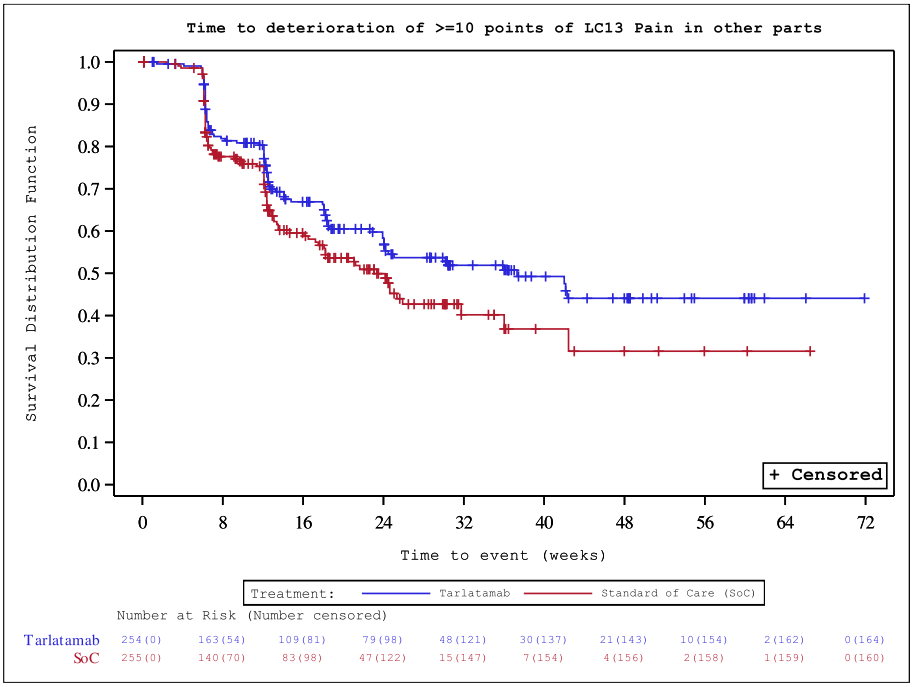


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

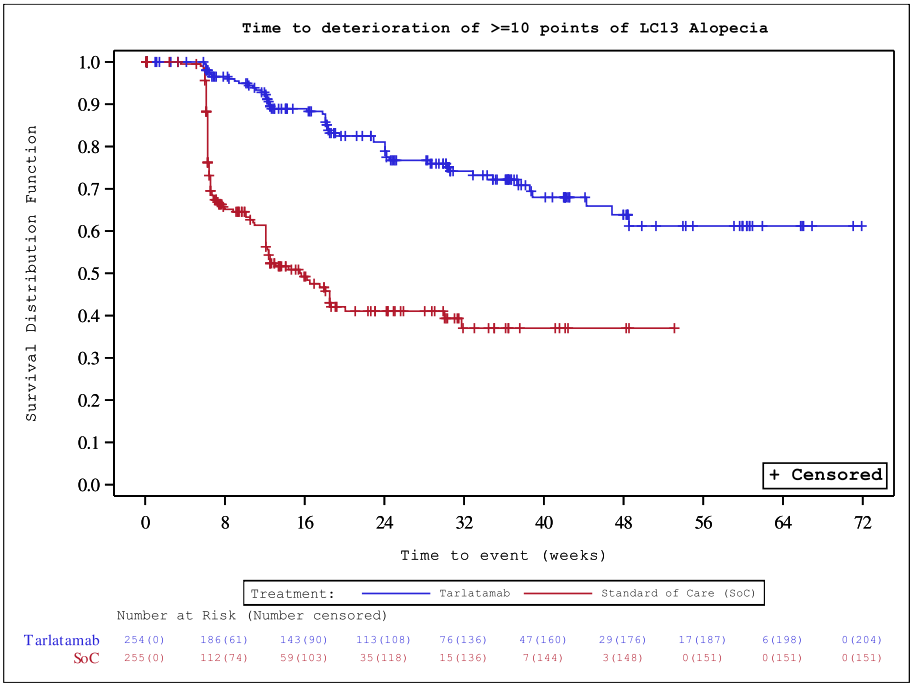


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Haarausfall (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

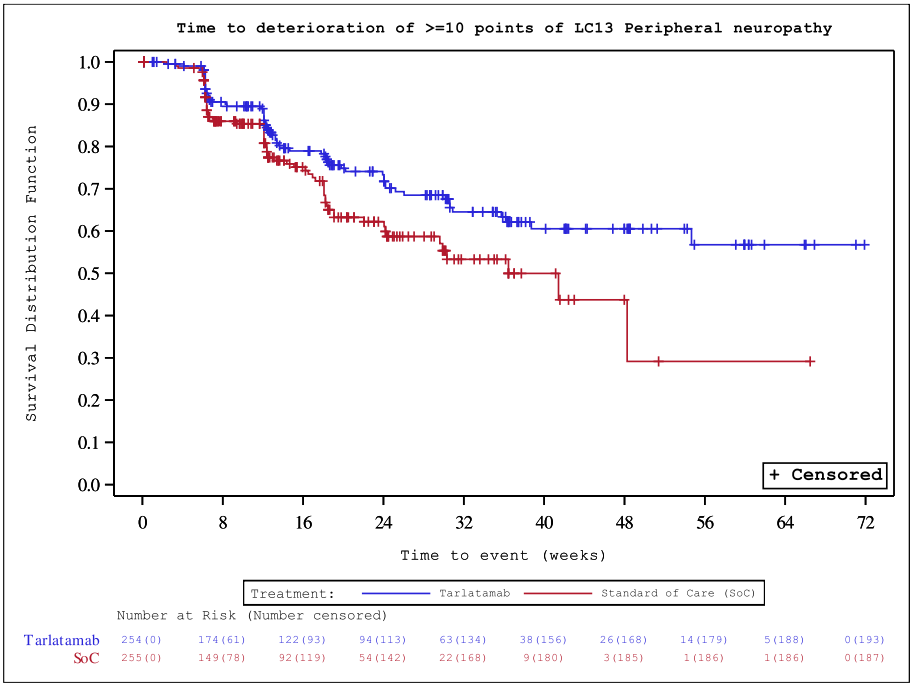


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

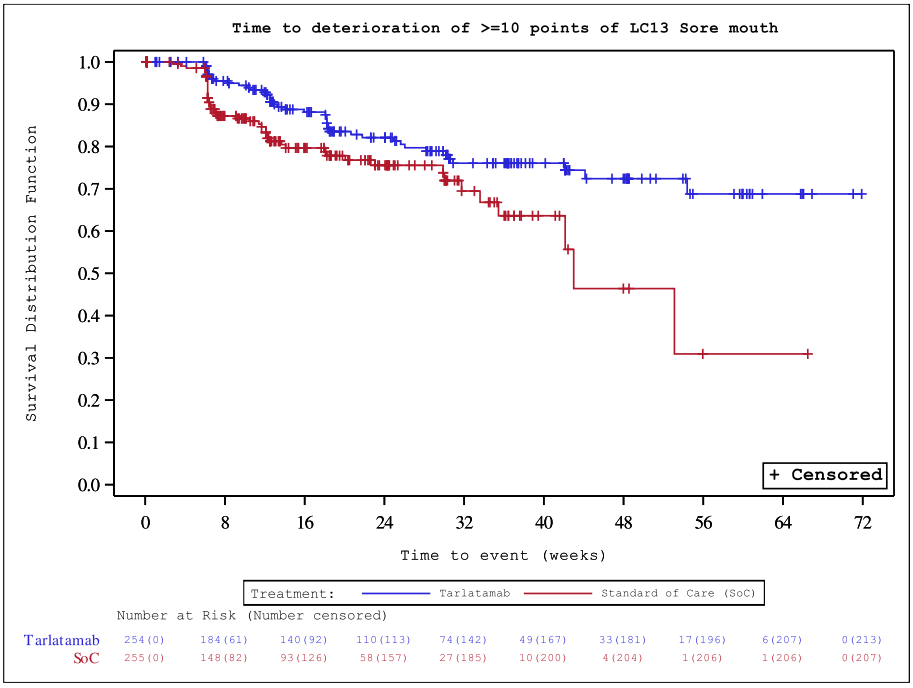


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für wunder Mund (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

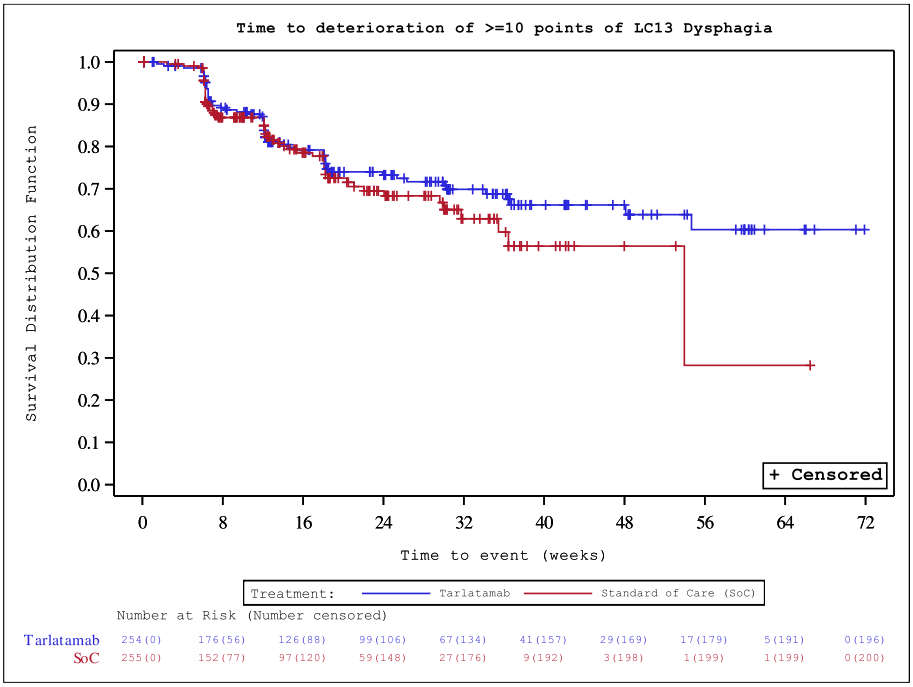


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Dysphagie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

Tabelle 4-32 Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-LC13 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab	SoC	Tarlatamab vs. SoC	
	LS Mean (SE) N[a] = 213	LS Mean (SE) N[a] = 210	Differenz[b] [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Atemnot	-0,36 (0,97)	5,75 (1,07)	-6,12 [-8,90; -3,33] p < **0,001**	-0,41 [-0,61; -0,22]
Husten	-6,94 (1,03)	-4,03 (1,16)	-2,91 [-5,91; 0,09] p = 0,057	-0,18 [-0,37; 0,01]
Bluthusten	-0,34 (0,18)	-0,44 (0,22)	0,10 [-0,45; 0,65] p = 0,716	0,03 [-0,16; 0,23]
Schmerzen (Thorax)	0,00 (0,95)	0,62 (1,05)	-0,62 [-3,34; 2,11] p = 0,655	-0,04 [-0,23; 0,15]
Schmerzen (Arm/Schulter)	-0,82 (0,86)	-1,57 (0,96)	0,75 [-1,73; 3,23] p = 0,552	0,06 [-0,13; 0,25]
Schmerzen (andere)	1,36 (1,10)	4,25 (1,23)	-2,89 [-6,09; 0,30] p = 0,076	-0,17 [-0,36; 0,02]
Haarausfall	-4,69 (1,38)	10,16 (1,49)	-14,85 [-18,77; -10,94] p < **0,001**	-0,71 [-0,91; -0,51]
Periphere Neuropathie	-0,68 (0,85)	1,04 (0,93)	-1,72 [-4,15; 0,71] p = 0,165	-0,13 [-0,32; 0,06]
Wunder Mund	-0,07 (0,55)	0,90 (0,66)	-0,97 [-2,63; 0,70] p = 0,255	-0,11 [-0,30; 0,08]
Dysphagie	1,76 (0,75)	1,97 (0,83)	-0,22 [-2,37; 1,94] p = 0,844	-0,02 [-0,21; 0,17]

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung sind diejenigen mit gültigem Baseline-Wert und mindestens einer auswertbaren PRO-Erhebung nach Baseline.

b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Als Fixed Effects wurden Intercept, Zeitpunkt, Baseline-Wert des Endpunkts, Behandlungsarm, die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeitpunkt sowie die im Randomisierungsprozess verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Als zufällige Effekte wurden Patientinnen und Patienten mit individuellem Intercept und individuellem Slope für die Veränderung gegenüber Baseline modelliert.

Quelle: (61)

Die MMRM-Analysen der mittleren Änderung in den Items des EORTC QLQ-LC13 gegenüber dem Ausgangswert zeigten statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Tarlatamab in den Items Atemnot (LS-Mean Differenz: -6,12 (95 %-KI [-8,90; -3,33]); p < 0,001) und Haarausfall (LS-Mean Differenz: -14,85 (95 %-KI [-18,77; -10,94]); p < 0,001) (siehe Tabelle 4-32).

Die Verlaufskurven der Veränderung zu Baseline sind in Anhang 4-G dargestellt.

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.

Mit der Studie DeLLphi-304 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkt „EQ-5D VAS“ – 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 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ – RCT

Studie	Operationalisierung
DeLLphi-304	Der Endpunkt EQ-5D ist in Tabelle 18 im Abschnitt 4.3.2.2 des JCA-Dossiers beschrieben (26). Für das vorliegende Nutzendossier ist die VAS relevant. Zensierungen Folgende Zensierungsregeln wurden in der Auswertung des Endpunkts im statistischen Analyseplan vorgesehen: • Der Tod wurde als Ereignis gewertet, wenn keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden konnte, aber die Patientinnen oder Patienten vor oder an der letzten PRO-Beurteilung verstorben sind. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nicht vor oder an der letzten PRO-Beurteilung, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden PRO-Beurteilungen, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Tod nicht als Ereignis gewertet. Erhebungszeitpunkte Die EQ-5D VAS wurde zum Screening und im ersten Behandlungszyklus an Tag 1 erhoben. Im zweiten Zyklus erfolgte die Erhebung an Tag 15. In Zyklus 4 wurde die EQ-5D VAS an Tag 1 sowie anschließend alle 6 Wochen (± 7 Tage) erhoben, sowie zur Sicherheitsnachbeobachtung. Schwellenwert Für die Beurteilung eines Unterschiedes innerhalb der Responderanalysen wird gemäß der Modulvorlage des G-BA ein Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite herangezogen. Auswertung Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels KM-Methode sowie anhand einer kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM auf Basis des ITT-Sets ausgewertet.
Quellen: (35, 49, 67)	

In der nachfolgenden Tabelle 4-34 sind die Angaben zu den Rücklaufquoten für die PRO-Erhebungen mittels EQ-5D VAS dargestellt. Für die Interpretation dieser Rücklaufquoten wird im vorliegenden Dossier die Compliance Rate herangezogen.

Die Compliance Rate berücksichtigt Patientinnen und Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch für eine PRO-Erhebung zur Verfügung standen, und ermöglicht daher eine realistische

Beurteilung der operativen Datenerhebung in einer Indikation mit hoher Morbidität und kurzer Lebenserwartung wie dem ES-SCLC.

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304

Zeitpunkt	**Tarlatamab**	**SoC**
	n/N (%)	**n/N (%)**
Baseline	247/254 (97,2)	250/255 (98,0)
Woche 7	186/251 (74,1)	173/246 (70,3)
Woche 13	154/187 (82,4)	124/159 (78,0)
Woche 19	117/149 (78,5)	89/116 (76,7)
Woche 25	107/126 (84,9)	60/79 (75,9)
Woche 31	91/104 (87,5)	41/51 (80,4)
Woche 37	75/88 (85,2)	21/31 (67,7)
Woche 43	46/61 (75,4)	12/17 (70,6)
Woche 49	32/42 (76,2)	6/10 (60,0)
Woche 55	22/29 (75,9)	3/5 (60,0)
Woche 61	17/22 (77,3)	2/3 (66,7)
Woche 67	6/11 (54,5)	1/1 (100,0)
Woche 73	2/4 (50,0)	0/0 (-)
Woche 79	0/1 (0,0)	0/0 (-)
Ende der Anwendung des Prüfpräparats	117/169 (69,2)	150/217 (69,1)
Sicherheitsnachbeobachtung	66/130 (50,8)	91/162 (56,2)

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

Die dargestellte Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die bei einer Visite mindestens einen gültigen Multi-Item- oder Single-Item-Score des Fragebogens ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der nach Protokoll auswertbaren Patientinnen und Patienten bei dieser Visite (d. h. noch in der Studie und am Leben), wobei fehlende Werte durch Tod oder Studienabbruch ausgeschlossen wurden. Zur Vollständigkeit sind in Anhang 4-G die nach IQWiG-Anforderungen berechneten Rücklaufquoten (Completion Rate) abgelegt.

Quelle: (60)

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ 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
DeLLphi-304	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

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 4-35 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie DeLLphi-304 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts EQ-5D VAS fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der Symptomatik durch die Patientinnen und Patienten kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 70 %; siehe Tabelle 4-34), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im CSR transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS ist mit hoch zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „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.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	**Tarlatamab**		**SoC**		**Tarlatamab vs. SoC**
	Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI] p-Wert[b]**
Visuelle Analogskala	97/254 (38,2)	30,9 [26,3; N.B.]	92/255 (36,1)	24,6 [20,1; 36,0]	0,81 [0,60; 1,08] p = 0,151

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden das CFI (< 90 Tage vs. ≥ 90 Tage) sowie das Vorliegen von Hirnmetastasen (ja/nein) verwendet.

Quelle: (61)

Eine Verschlechterung des Gesundheitszustands um ≥ 15 Punkte, gemessen anhand der EQ-5D VAS erfuhren unter Tarlatamab und SoC vergleichbar viele Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 4-36).

Unter Tarlatamab lag die mediane Zeit zur Verschlechterung bei 30,9 Monaten, im Vergleich zu 24,6 Monaten unter SoC. Die Kaplan-Meier-Kurve ist nachfolgend dargestellt (Abbildung 22).

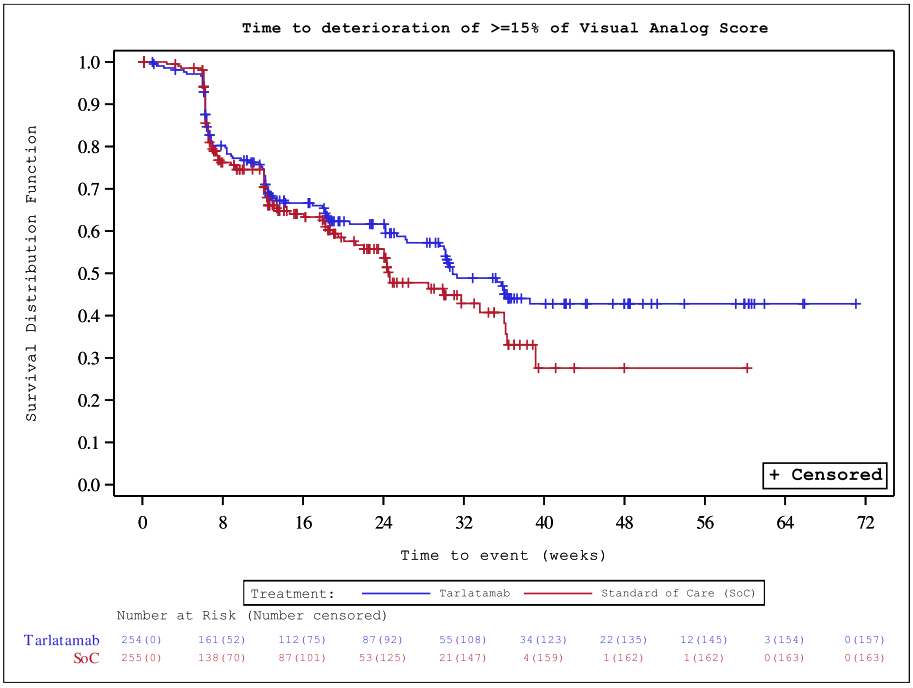


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab	SoC	Tarlatamab vs. SoC	
	LS Mean (SE) N[a] = 213	**LS Mean (SE) N[a] = 210**	**Differenz[b] [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Visuelle Analogskala	-3,40 (0,81)	-6,40 (0,89)	2,99 [0,67; 5,31] p = **0,012**	0,24 [0,05; 0,43]

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung sind diejenigen mit gültigem Baseline-Wert und mindestens einer auswertbaren PRO-Erhebung nach Baseline.

b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Als Fixed Effects wurden Intercept, Zeitpunkt, Baseline-Wert des Endpunkts, Behandlungsarm, die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeitpunkt sowie die im Randomisierungsprozess verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Als zufällige Effekte wurden Patientinnen und Patienten mit individuellem Intercept und individuellem Slope für die Veränderung gegenüber Baseline modelliert.

Quelle: (61)

Anhand des MMRM-Modells zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Tarlatamab gegenüber SoC (LS-Mean Differenz: 2,99 (95 %-KI [0,67; 5,31]); p = 0,012) (siehe Tabelle 4-37). Der Unterschied war nicht klinisch relevant. Die Verlaufskurven der Veränderung zu Baseline sind in Anhang 4-G dargestellt.

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.

Mit der Studie DeLLphi-304 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.3 Endpunkt „PGI-C/PGI-S“ – 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 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „PGI-C/PGI-S“ – RCT

Studie	Operationalisierung
DeLLphi-304	Die Fragebögen PGI-C und PGI-S sind generische, Single-Item-Instrumente zur patientenberichteten Erfassung des Gesundheitszustands. Der PGI-C bewertet die von der Patientin oder von dem Patienten wahrgenommene Veränderung des Gesundheitszustands im Studienverlauf. Die Einschätzung erfolgt auf einer fünfstufigen Skala (1 = deutlich besser, 2 = etwas besser, 3 = unverändert, 4 = etwas schlechter, 5 = deutlich schlechter). Der PGI-S erfasst die von der Patientin oder von dem Patienten wahrgenommene Gesamtschwere der Symptome in der vergangenen Woche auf einer vierstufigen Skala (1 = keine Symptome, 2 = mild, 3 = mäßig, 4 = schwer). <u>Zensierungen</u> Folgende Zensierungsregeln wurden in der Auswertung des Endpunkts im statistischen Analyseplan vorgesehen: • Der Tod wurde als Ereignis gewertet, wenn keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden konnte, aber die Patientinnen oder Patienten vor oder an der letzten PRO-Beurteilung verstorben sind. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nicht vor oder an der letzten PRO-Beurteilung, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden PRO-Beurteilungen, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Tod nicht als Ereignis gewertet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Der PGI-S wurde zum Screening und im ersten Behandlungszyklus an Tag 1 erhoben, der PGI-C im ersten Zyklus an Tag 1. Im zweiten Zyklus wurden sowohl PGI-S als auch PGI-C an Tag 15 erhoben. In Zyklus 4 erfolgte die Erhebung beider Instrumente an Tag 1 sowie anschließend alle 6 Wochen (± 7 Tage), sowie zur Sicherheitsnachbeobachtung. <u>Schwellenwert</u> Für die Beurteilung eines Unterschiedes innerhalb der Responderanalysen wird gemäß der Modulvorlage des G-BA ein Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite herangezogen. Hierzu wurden die Skalen des PGI-C bzw. PGI-S je auf eine Skala von 100 transformiert, um einen Schwellenwert von 15 Punkten berücksichtigen zu können. <u>Auswertung</u> Der Endpunkt PGI-C/PGI-S wurde für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels KM-Methode sowie anhand einer kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM auf Basis des ITT-Sets ausgewertet.
Quellen: (35, 49, 67)	

In der nachfolgenden Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40 sind die Angaben zu den Rücklaufquoten für die PRO-Erhebungen mittels PGI-C und PGI-S dargestellt. Für die Interpretation dieser Rücklaufquoten wird im vorliegenden Dossier die Compliance Rate herangezogen.

Die Compliance Rate berücksichtigt Patientinnen und Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch für eine PRO-Erhebung zur Verfügung standen, und ermöglicht daher eine realistische Beurteilung der operativen Datenerhebung in einer Indikation mit hoher Morbidität und kurzer Lebenserwartung wie dem ES-SCLC.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für den Endpunkt „PGI-C“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304

Zeitpunkt	**Tarlatamab**	**SoC**
	n/N (%)	**n/N (%)**
Baseline	239/254 (94,1)	229/255 (89,8)
Woche 7	186/251 (74,1)	173/246 (70,3)
Woche 13	155/187 (82,9)	124/159 (78,0)
Woche 19	116/149 (77,9)	89/116 (76,7)
Woche 25	107/126 (84,9)	60/79 (75,9)
Woche 31	90/104 (86,5)	41/51 (80,4)
Woche 37	75/88 (85,2)	21/31 (67,7)
Woche 43	46/61 (75,4)	12/17 (70,6)
Woche 49	32/42 (76,2)	6/10 (60,0)
Woche 55	22/29 (75,9)	3/5 (60,0)
Woche 61	17/22 (77,3)	2/3 (66,7)
Woche 67	6/11 (54,5)	1/1 (100,0)
Woche 73	2/4 (50,0)	0/0 (-)
Woche 79	0/1 (0,0)	0/0 (-)
Ende der Anwendung des Prüfpräparats	114/169 (67,5)	149/217 (68,7)
Sicherheitsnachbeobachtung	65/130 (50,0)	91/162 (56,2)

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

Die dargestellte Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die bei einer Visite mindestens einen gültigen Multi-Item- oder Single-Item-Score des Fragebogens ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der nach Protokoll auswertbaren Patientinnen und Patienten bei dieser Visite (d. h. noch in der Studie und am Leben), wobei fehlende Werte durch Tod oder Studienabbruch ausgeschlossen wurden. Zur Vollständigkeit sind in Anhang 4-G die nach IQWiG-Anforderungen berechneten Rücklaufquoten (Completion Rate) abgelegt.

Quelle: (60)

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für den Endpunkt „PGI-S“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304

Zeitpunkt	**Tarlatamab**	**SoC**
	n/N (%)	**n/N (%)**
Baseline	247/254 (97,2)	250/255 (98,0)
Woche 7	187/251 (74,5)	173/246 (70,3)
Woche 13	155/187 (82,9)	123/159 (77,4)
Woche 19	116/149 (77,9)	89/116 (76,7)
Woche 25	107/126 (84,9)	60/79 (75,9)
Woche 31	90/104 (86,5)	41/51 (80,4)
Woche 37	75/88 (85,2)	21/31 (67,7)
Woche 43	46/61 (75,4)	12/17 (70,6)
Woche 49	32/42 (76,2)	6/10 (60,0)
Woche 55	22/29 (75,9)	3/5 (60,0)
Woche 61	17/22 (77,3)	2/3 (66,7)
Woche 67	6/11 (54,5)	1/1 (100,0)
Woche 73	2/4 (50,0)	0/0 (-)
Woche 79	0/1 (0,0)	0/0 (-)
Ende der Anwendung des Prüfpräparats	113/169 (66,9)	149/217 (68,7)
Sicherheitsnachbeobachtung	65/130 (50,0)	91/162 (56,2)

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

Die dargestellte Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die bei einer Visite mindestens einen gültigen Multi-Item- oder Single-Item-Score des Fragebogens ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der nach Protokoll auswertbaren Patientinnen und Patienten bei dieser Visite (d. h. noch in der Studie und am Leben), wobei fehlende Werte durch Tod oder Studienabbruch ausgeschlossen wurden. Zur Vollständigkeit sind in Anhang 4-G die nach IQWiG-Anforderungen berechneten Rücklaufquoten (Completion Rate) abgelegt.

Quelle: (60)

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-C/PGI-S“ 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
DeLLphi-304	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

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 4-41 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie DeLLphi-304 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts PGI-C/PGI-S fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der Symptomatik durch die Patientinnen und Patienten kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 70 %; siehe Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im CSR transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGI-C/PGI-S ist mit hoch zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-C/PGI-S“ 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.

PGI-C

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-C – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Husten (jetzt)	32/254 (12,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	39/255 (15,3)	N.B. [48,8; N.B.]	0,59 [0,37; 0,95] p = **0,027**
Kurzatmigkeit (jetzt)	34/254 (13,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	47/255 (18,4)	N.B. [39,4; N.B.]	0,53 [0,34; 0,83] p = **0,005**
Schmerzen in der Brust (jetzt)	26/254 (10,2)	N.B. [60,9; N.B.]	18/255 (7,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,14 [0,62; 2,11] p = 0,667

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden das CFI (< 90 Tage vs. ≥ 90 Tage) sowie das Vorliegen von Hirnmetastasen (ja/nein) verwendet.

Quelle: (61)

Die Bewertung der Veränderungen des körperlichen Zustandes auf Basis der Lungenkarzinom-spezifischen Symptomatik Husten, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust erfolgte anhand des PGI-C (siehe Tabelle 4-42).

Für die Symptome Husten (HR: 0,59 (95 %-KI [0,37; 0,95]), p = 0,027) und Kurzatmigkeit (HR: 0,53 (95 %-KI [0,34; 0,83]), p = 0,005) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tarlatamab gegenüber SoC. Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 23 bis Abbildung 25).

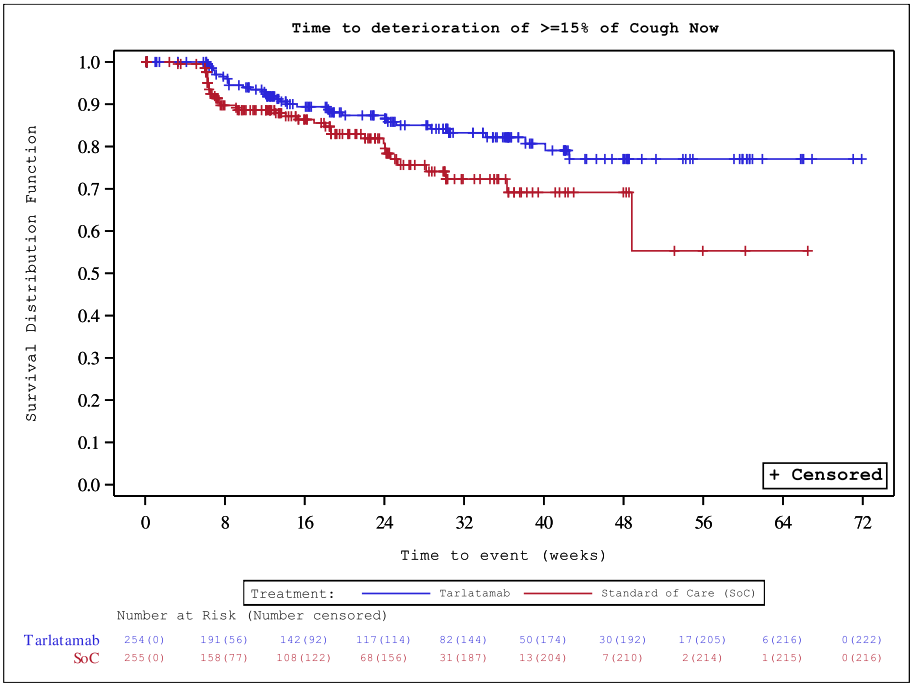


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für Husten (PGI-C) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

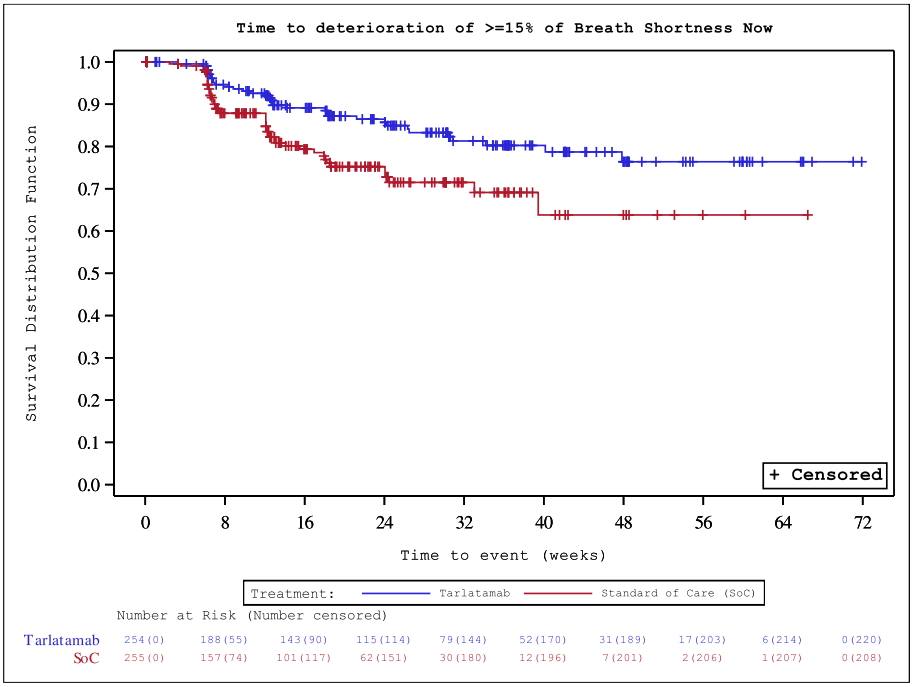


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für Kurzatmigkeit (PGI-C) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

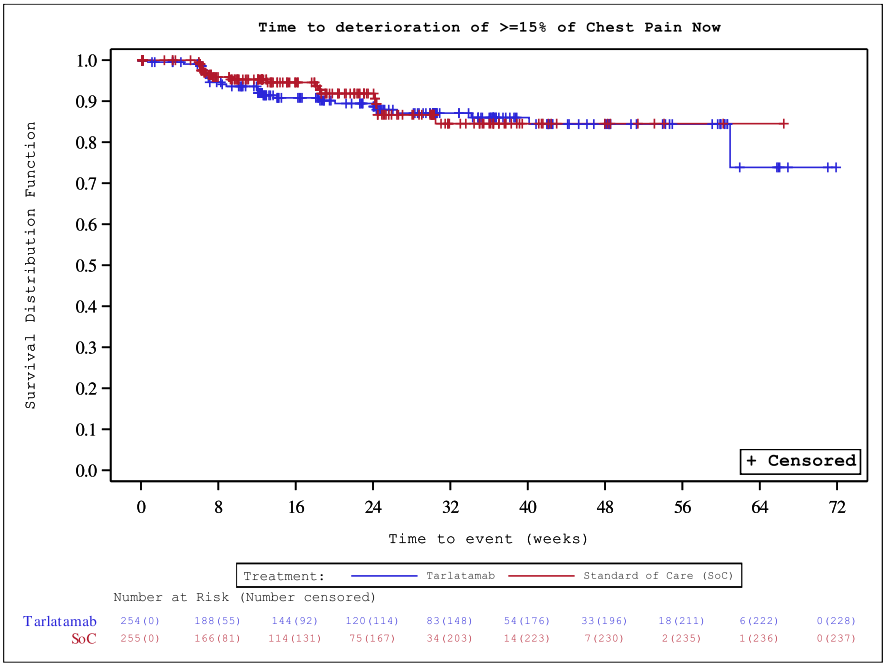


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen in der Brust (PGI-C) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-C – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	**Tarlatamab**	**SoC**	**Tarlatamab vs. SoC**	
	LS Mean (SE) N[a] = 217	**LS Mean (SE) N[a] = 213**	**Differenz[b] [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Husten (jetzt)	-0,94 (0,05)	-0,77 (0,06)	-0,17 [-0,32; -0,02] p = **0,023**	-0,22 [-0,41; -0,03]
Kurzatmigkeit (jetzt)	-0,81 (0,05)	-0,56 (0,06)	-0,25 [-0,41; -0,10] p = **0,001**	-0,30 [-0,49; -0,11]
Schmerzen in der Brust (jetzt)	-0,86 (0,05)	-0,80 (0,06)	-0,06 [-0,21; 0,09] p = 0,415	-0,08 [-0,27; 0,11]

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung sind diejenigen mit gültigem Baseline-Wert und mindestens einer auswertbaren PRO-Erhebung nach Baseline.

b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Als Fixed Effects wurden Intercept, Zeitpunkt, Baseline-Wert des Endpunkts, Behandlungsarm, die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeitpunkt sowie die im Randomisierungsprozess verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Als zufällige Effekte wurden Patientinnen und Patienten mit individuellem Intercept und individuellem Slope für die Veränderung gegenüber Baseline modelliert.

Quelle: (61)

Anhand des MMRM-Modells zeigte sich für die Veränderung des körperlichen Zustandes gemessen mittels des PGI-C für die Lungenkarzinom-spezifischen Symptome Husten (LS-Mean Differenz: -0,17 (95 %-KI [-0,32; -0,02]); p = 0,023) und Kurzatmigkeit (LS-Mean Differenz: -0,25 (95 %-KI [-0,41; -0,10]); p = 0,001) ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Vorteil für Tarlatamab gegenüber SoC (siehe Tabelle 4-43). Die Verlaufskurven der Veränderung zu Baseline sind in Anhang 4-G dargestellt.

PGI-S

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-S – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Husten	75/254 (29,5)	54,5 [36,7; N.B.]	78/255 (30,6)	31,7 [23,9; N.B.]	0,69 [0,50; 0,96] p = **0,026**
Kurzatmigkeit	81/254 (31,9)	47,8 [35,7; N.B.]	87/255 (34,1)	25,9 [18,5; N.B.]	0,71 [0,52; 0,97] p = **0,032**
Schmerzen in der Brust	65/254 (25,6)	N.B. [42,6; N.B.]	68/255 (26,7)	42,1 [30,2; N.B.]	0,67 [0,48; 0,96] p = **0,027**

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden das CFI (< 90 Tage vs. ≥ 90 Tage) sowie das Vorliegen von Hirnmetastasen (ja/nein) verwendet.

Quelle: (61)

Die Bewertung des körperlichen Zustandes auf Basis der Lungenkarzinom-spezifischen Symptomatik Husten, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust erfolgte anhand des PGI-S (siehe Tabelle 4-44).

Für die Symptome Husten (HR: 0,69 (95 %-KI [0,50; 0,96]), p = 0,026), Kurzatmigkeit (HR: 0,71 (95 %-KI [0,52; 0,97]), p = 0,032) und Schmerzen in der Brust (HR: 0,67 (95 %-KI [0,48; 0,96]), p = 0,027) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tarlatamab gegenüber SoC. Die Symptome traten unter Tarlatamab im Median durchweg später auf (Median [95 %-KI] Tarlatamab vs. Median [95 %-KI] SoC: Husten: 54,5 [36,7; N.B.] vs. 31,7 [23,9; N.B.]; Kurzatmigkeit: 47,8 [35,7; N.B.] vs. 25,9 [18,5; N.B.]; Schmerzen in der Brust: N.B. [42,6; N.B.] vs. 42,1 [30,2; N.B.]).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 26 bis Abbildung 28).

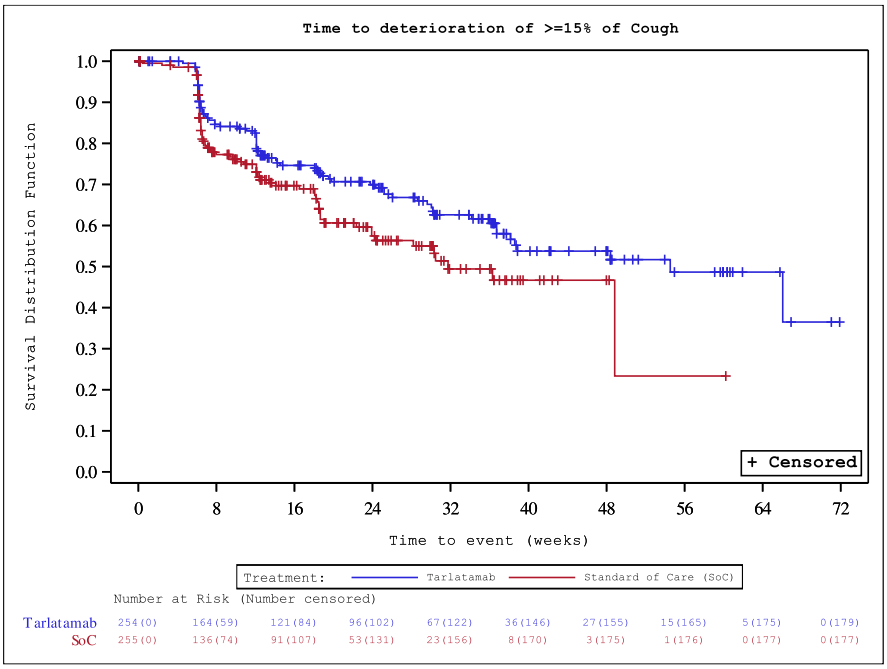


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Husten (PGI-S) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

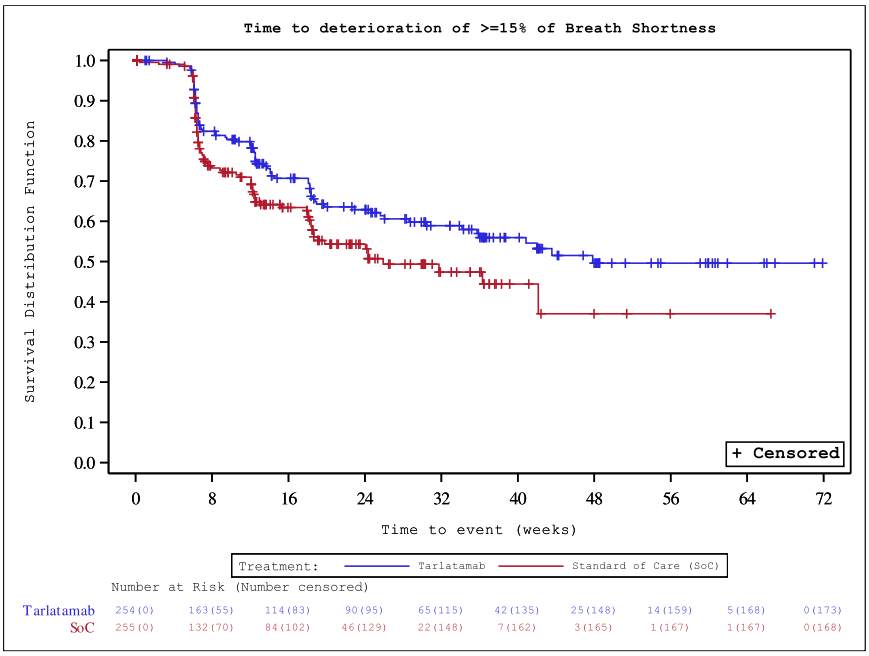


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für Kurzatmigkeit (PGI-S) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

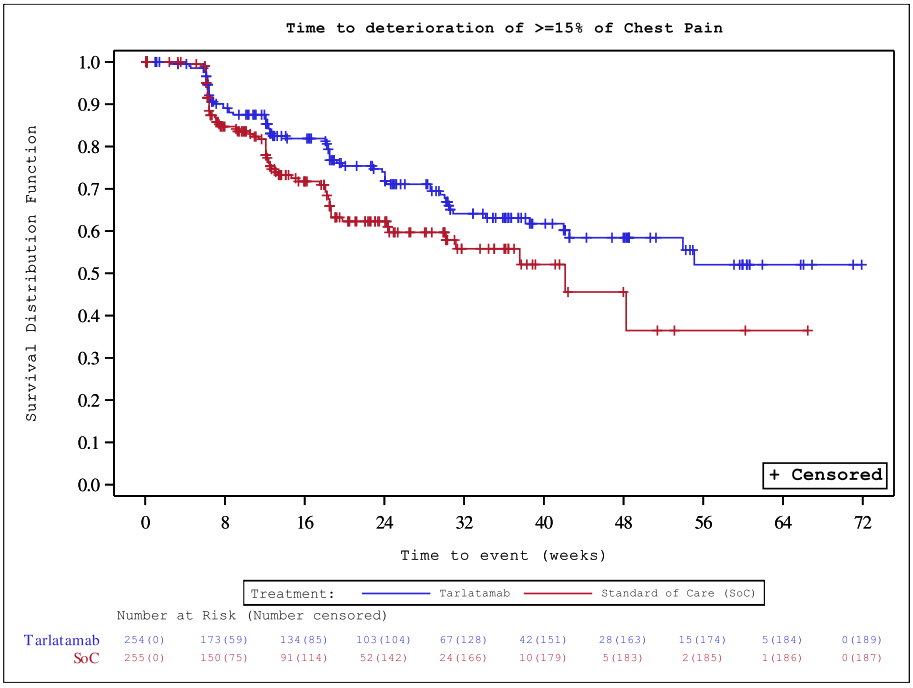


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen in der Brust (PGI-S) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-S – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	**Tarlatamab**	**SoC**	**Tarlatamab vs. SoC**	
	LS Mean (SE) N[a] = 213	**LS Mean (SE) N[a] = 210**	**Differenz[b] [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Husten	-0,16 (0,03)	-0,08 (0,04)	-0,09 [-0,19; 0,01] p = 0,084	-0,17 [-0,36; 0,03]
Kurzatmigkeit	-0,06 (0,03)	0,09 (0,04)	-0,14 [-0,24; -0,05] p = **0,003**	-0,28 [-0,47; -0,09]

Endpunkt	Tarlatamab	SoC	Tarlatamab vs. SoC	
	LS Mean (SE) Na = 213	LS Mean (SE) Na = 210	Differenzb [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Schmerzen in der Brust	-0,01 (0,03)	0,02 (0,03)	-0,04 [-0,12; 0,05] p = 0,417	-0,08 [-0,27; 0,11]

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung sind diejenigen mit gültigem Baseline-Wert und mindestens einer auswertbaren PRO-Erhebung nach Baseline.

b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Als Fixed Effects wurden Intercept, Zeitpunkt, Baseline-Wert des Endpunkts, Behandlungsarm, die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeitpunkt sowie die im Randomisierungsprozess verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Als zufällige Effekte wurden Patientinnen und Patienten mit individuellem Intercept und individuellem Slope für die Veränderung gegenüber Baseline modelliert.

Quelle: (61)

Anhand des MMRM-Modells zeigte sich für die Veränderung des körperlichen Zustandes gemessen mittels des PGI-C für das Lungenkarzinom-spezifische Symptom Kurzatmigkeit (LS-Mean Differenz: -0,14 (95 %-KI [-0,24; -0,05]); p = 0,003) ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Vorteil für Tarlatamab gegenüber SoC (siehe Tabelle 4-45). Die Verlaufskurven der Veränderung zu Baseline sind in Anhang 4-G dargestellt.

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.

Mit der Studie DeLLphi-304 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.4 Endpunkt „BPI-SF“ – 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 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „BPI-SF“ – RCT

Studie	Operationalisierung
DeLLphi-304	Der BPI-SF ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Evaluation der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch den wahrgenommenen Schmerz im Alltag. Der BPI-SF besteht aus insgesamt 9 Items, darunter 4 Fragen zur Schmerzintensität und 7 dem Item 9 untergeordnete Fragen A bis G zur Beeinträchtigung durch Schmerzen. Die Bewertung erfolgt dabei jeweils auf einer 11-Punkte-Skala (Schmerzintensität: 0 = kein Schmerz bis 10 = schlimmster vorstellbarer Schmerz; Beeinträchtigung durch den Schmerz: 0 = keine Beeinträchtigung bis 10 = vollständige Beeinträchtigung). Im vorliegenden Nutzendossier werden für die Bewertung der Symptomatik die Fragen 3 bis 6 des BPI-SF sowie die daraus ermittelte mittlere Schmerzintensität und die Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Fragen 9 A bis G, einzeln sowie als Gesamtwert) dargestellt. <u>Zensierungen</u> Folgende Zensierungsregeln wurden in der Auswertung des Endpunkts im statistischen Analyseplan vorgesehen: • Der Tod wurde als Ereignis gewertet, wenn keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden konnte, aber die Patientinnen oder Patienten vor oder an der letzten PRO-Beurteilung verstorben sind. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nicht vor oder an der letzten PRO-Beurteilung, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden PRO-Beurteilungen, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Tod nicht als Ereignis gewertet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Der BPI-SF wurde zum Screening und im ersten Behandlungszyklus an Tag 1 erhoben. Im zweiten Zyklus erfolgte die Erhebung an Tag 15. In Zyklus 4 wurde der BPI-SF an Tag 1 sowie anschließend alle 6 Wochen (± 7 Tage) erhoben, sowie zur Sicherheitsnachbeobachtung. <u>Schwellenwert</u> Für die Beurteilung eines Unterschiedes innerhalb der Responderanalysen wird gemäß der Modulvorlage des G-BA ein Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite herangezogen. Hierzu wurde die Skala des BPI-SF auf eine Skala von 100 transformiert, um einen Schwellenwert von 15 Punkten berücksichtigen zu können. <u>Auswertung</u> Der Endpunkt BPI-SF wurde für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels KM-Methode sowie anhand einer kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM je Subskala auf Basis des ITT-Sets ausgewertet.
Quellen: (35, 49, 67)	

In der nachfolgenden Tabelle 4-47 sind die Angaben zu den Rücklaufquoten für die PRO-Erhebungen mittels BPI-SF dargestellt. Für die Interpretation dieser Rücklaufquoten wird im vorliegenden Dossier die Compliance Rate herangezogen.

Die Compliance Rate berücksichtigt Patientinnen und Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch für eine PRO-Erhebung zur Verfügung standen, und ermöglicht daher eine realistische Beurteilung der operativen Datenerhebung in einer Indikation mit hoher Morbidität und kurzer Lebenserwartung wie dem ES-SCLC.

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für den Endpunkt „BPI-SF“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304

Zeitpunkt	**Tarlatamab**	**SoC**
	n/N (%)	**n/N (%)**
Baseline	247/254 (97,2)	250/255 (98,0)
Woche 7	186/251 (74,1)	172/246 (69,9)
Woche 13	152/187 (81,3)	120/159 (75,5)
Woche 19	115/149 (77,2)	89/116 (76,7)
Woche 25	105/126 (83,3)	60/79 (75,9)
Woche 31	90/104 (86,5)	41/51 (80,4)
Woche 37	74/88 (84,1)	20/31 (64,5)
Woche 43	46/61 (75,4)	12/17 (70,6)
Woche 49	31/42 (73,8)	6/10 (60,0)
Woche 55	22/29 (75,9)	3/5 (60,0)
Woche 61	17/22 (77,3)	2/3 (66,7)
Woche 67	6/11 (54,5)	1/1 (100,0)
Woche 73	2/4 (50,0)	0/0 (-)
Woche 79	0/1 (0,0)	0/0 (-)
Ende der Anwendung des Prüfpräparats	113/169 (66,9)	149/217 (68,7)
Sicherheitsnachbeobachtung	64/130 (49,2)	90/162 (55,6)

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

Die dargestellte Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die bei einer Visite mindestens einen gültigen Multi-Item- oder Single-Item-Score des Fragebogens ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der nach Protokoll auswertbaren Patientinnen und Patienten bei dieser Visite (d. h. noch in der Studie und am Leben), wobei fehlende Werte durch Tod oder Studienabbruch ausgeschlossen wurden. Zur Vollständigkeit sind in Anhang 4-G die nach IQWiG-Anforderungen berechneten Rücklaufquoten (Completion Rate) abgelegt.

Quelle: (60)

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "BPI-SF" 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
DeLLphi-304	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

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 4-48 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie DeLLphi-304 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts BPI-SF fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der Symptomatik durch die Patientinnen und Patienten kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 70 %; siehe Tabelle 4-47), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im CSR transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt BPI-SF ist mit hoch zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „BPI-SF" 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 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „BPI-SF – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude	76/254 (29,9)	N.B. [30,5; N.B.]	88/255 (34,5)	24,5 [18,5; 31,2]	0,63 [0,46; 0,86] p = **0,003**
Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten	93/254 (36,6)	35,7 [24,5; N.B.]	90/255 (35,3)	24,1 [18,5; 30,3]	0,81 [0,60; 1,09] p = 0,166
Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit	78/254 (30,7)	N.B. [31,3; N.B.]	86/255 (33,7)	24,2 [18,5; 31,7]	0,71 [0,52; 0,97] p = **0,031**
Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung	85/254 (33,5)	43,6 [25,6; N.B.]	89/255 (34,9)	24,1 [18,5; 31,7]	0,76 [0,56; 1,03] p = 0,081
Schmerzen beeinträchtigen die normale Arbeit	89/254 (35,0)	42,6 [24,8; N.B.]	90/255 (35,3)	24,1 [18,2; 30,3]	0,77 [0,57; 1,04] p = 0,083
Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen	80/254 (31,5)	N.B. [30,2; N.B.]	84/255 (32,9)	25,3 [18,7; N.B.]	0,75 [0,55; 1,02] p = 0,069
Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf	70/254 (27,6)	N.B. [42,4; N.B.]	86/255 (33,7)	24,5 [18,5; 43,0]	0,61 [0,44; 0,85] p = **0,003**
Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt)	83/254 (32,7)	43,6 [26,6; N.B.]	84/255 (32,9)	24,6 [18,5; N.B.]	0,75 [0,55; 1,03] p = 0,072
Aktuelle Schmerzen	85/254 (33,5)	42,6 [25,2; N.B.]	78/255 (30,6)	30,0 [22,2; N.B.]	0,89 [0,65; 1,22] p = 0,475
Geringste Schmerzen in den letzten 24 Stunden	80/254 (31,5)	48,4 [30,9; N.B.]	75/255 (29,4)	31,7 [24,2; N.B.]	0,87 [0,63; 1,20] p = 0,375
Stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden	95/254 (37,4)	30,0 [22,5; N.B.]	89/255 (34,9)	24,5 [18,5; 31,7]	0,93 [0,70; 1,25] p = 0,650

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Durchschnittliche Schmerzen	81/254 (31,9)	42,1 [30,5; N.B.]	77/255 (30,2)	31,7 [23,3; N.B.]	0,85 [0,62; 1,17] p = 0,330
Mittlere Schmerzintensität	85/254 (33,5)	36,4 [25,1; N.B.]	86/255 (33,7)	24,6 [18,5; 36,0]	0,79 [0,58; 1,07] p = 0,125

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden das CFI (< 90 Tage vs. ≥ 90 Tage) sowie das Vorliegen von Hirnmetastasen (ja/nein) verwendet.

Quelle: (61)

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte des Schmerzes, gemessen anhand des BPI-SF (siehe Tabelle 4-49), zeigte sich für die Schmerzdimensionen Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude (HR: 0,63 (95 %-KI [0,46; 0,86]), p = 0,003), Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit (HR: 0,71 (95 %-KI [0,52; 0,97]), p = 0,031) und Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf (HR: 0,61 (95 %-KI [0,44; 0,85]), p = 0,003) ein statistisch signifikanter Vorteil für Tarlatamab gegenüber SoC.

Auch in den restlichen Schmerzdimensionen zeigte sich ein positiver Trend unter Tarlatamab im Vergleich zu SoC. Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 29 bis Abbildung 41).

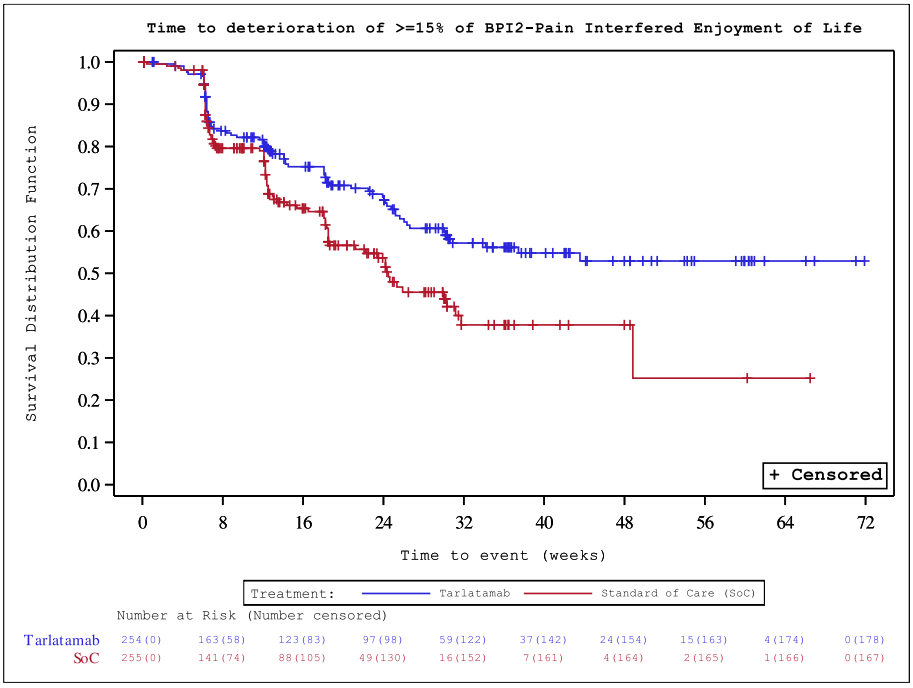


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

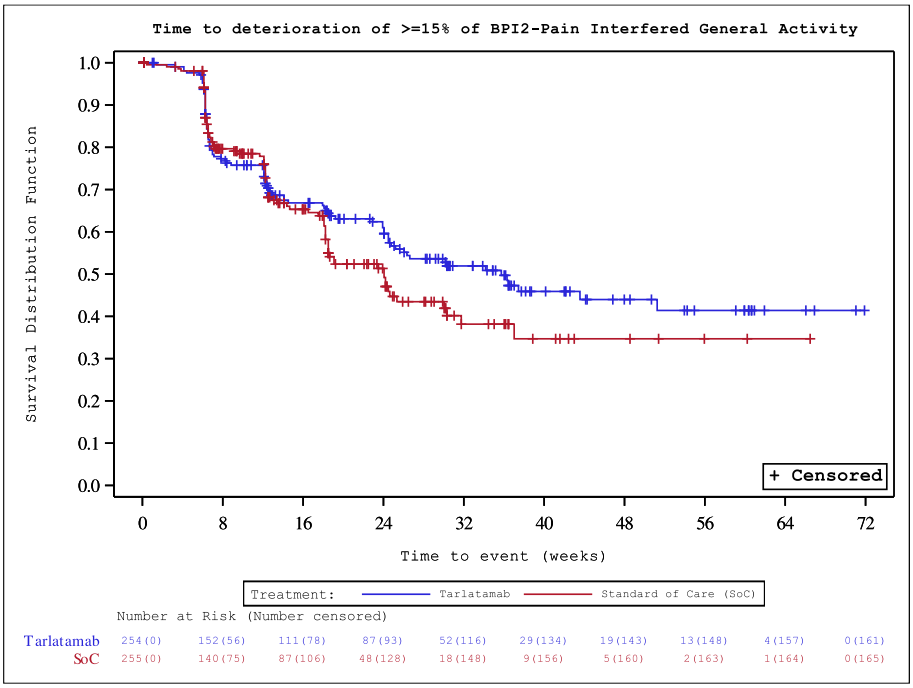


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

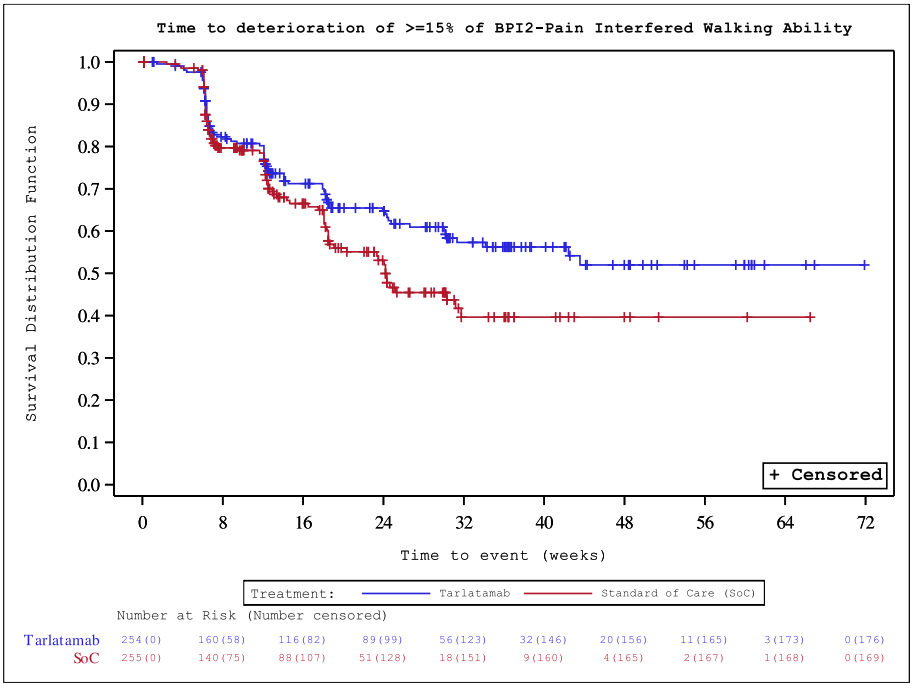


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

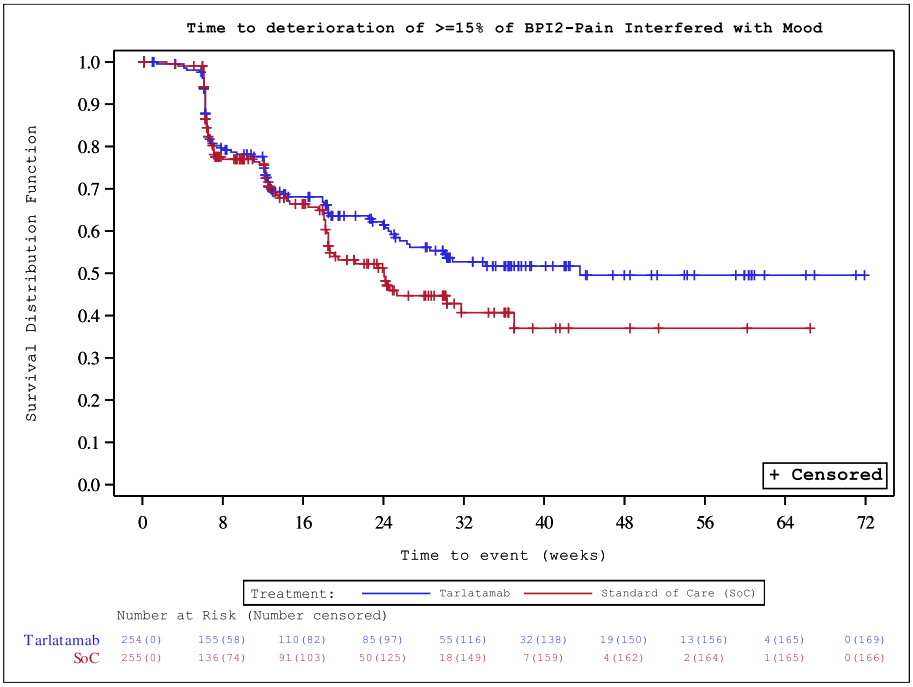


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

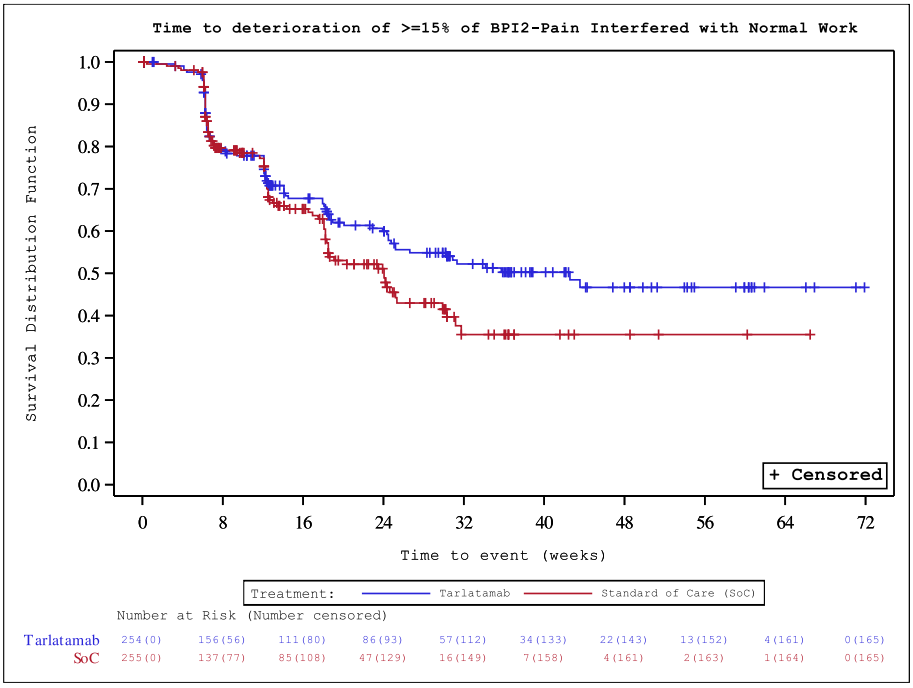


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen beeinträchtigen die normale Arbeit (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

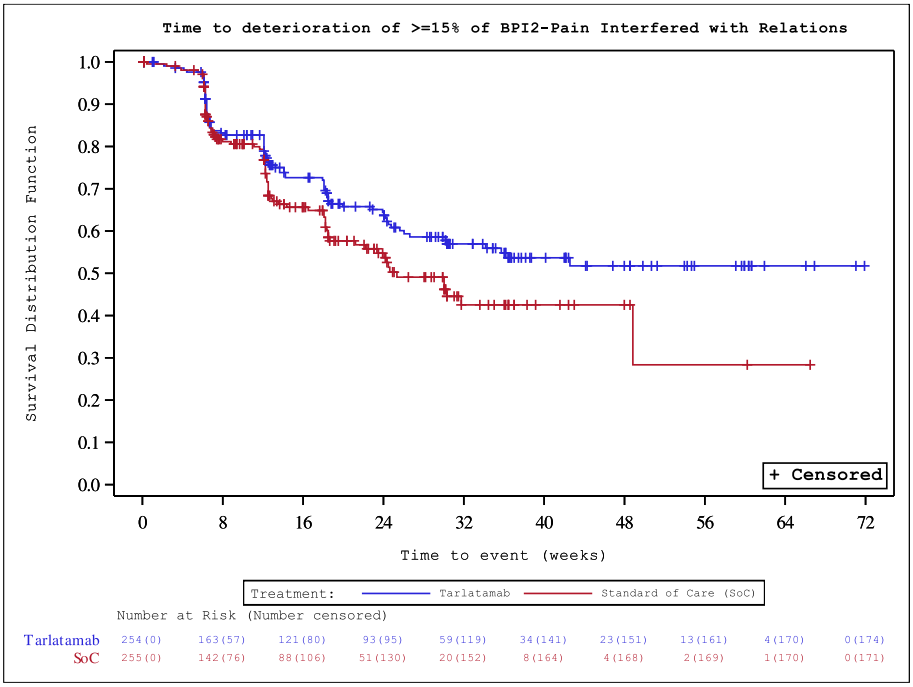


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

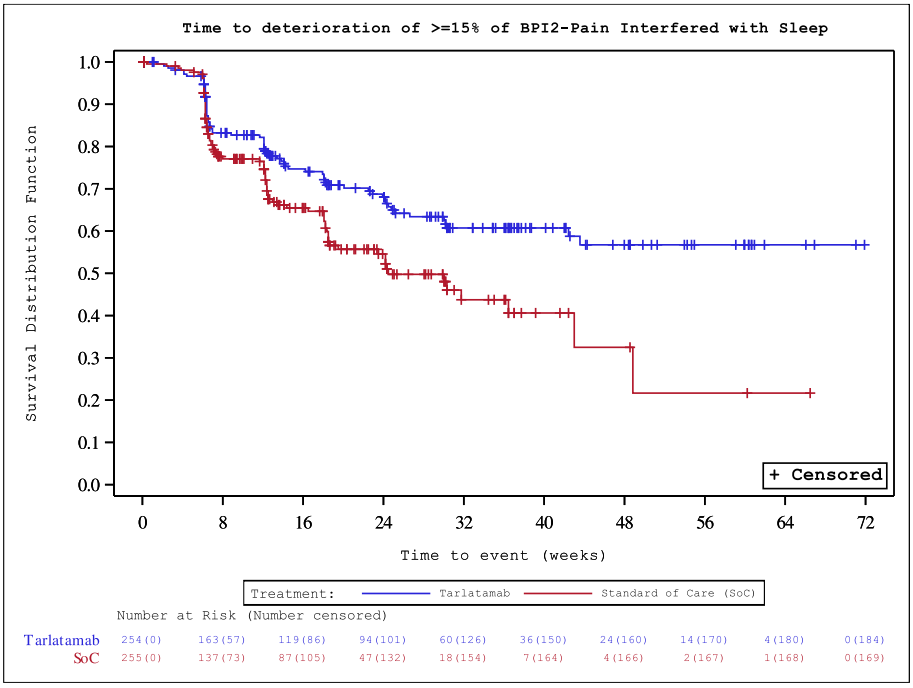


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

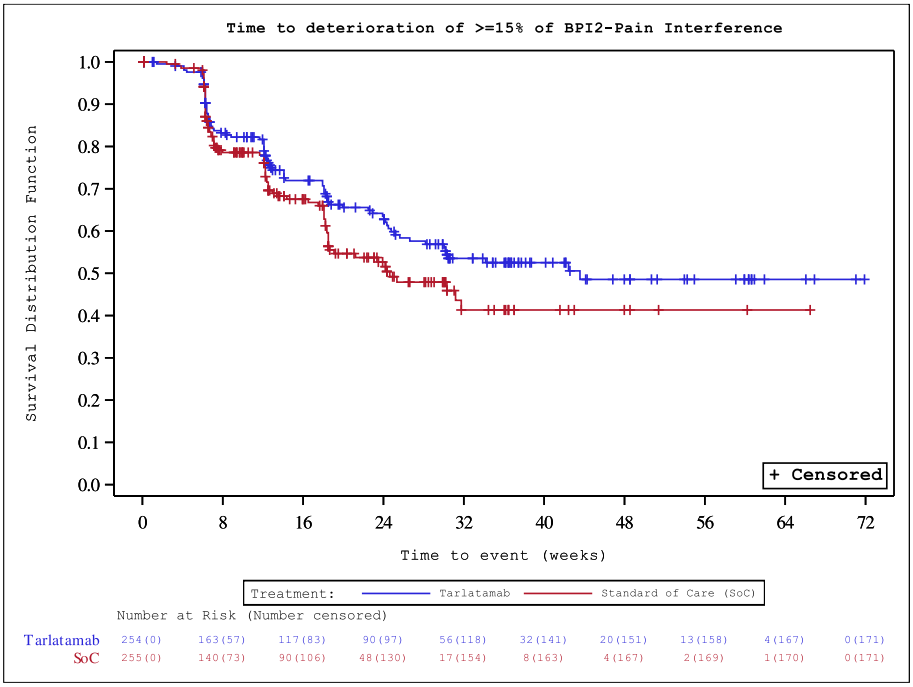


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt) (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

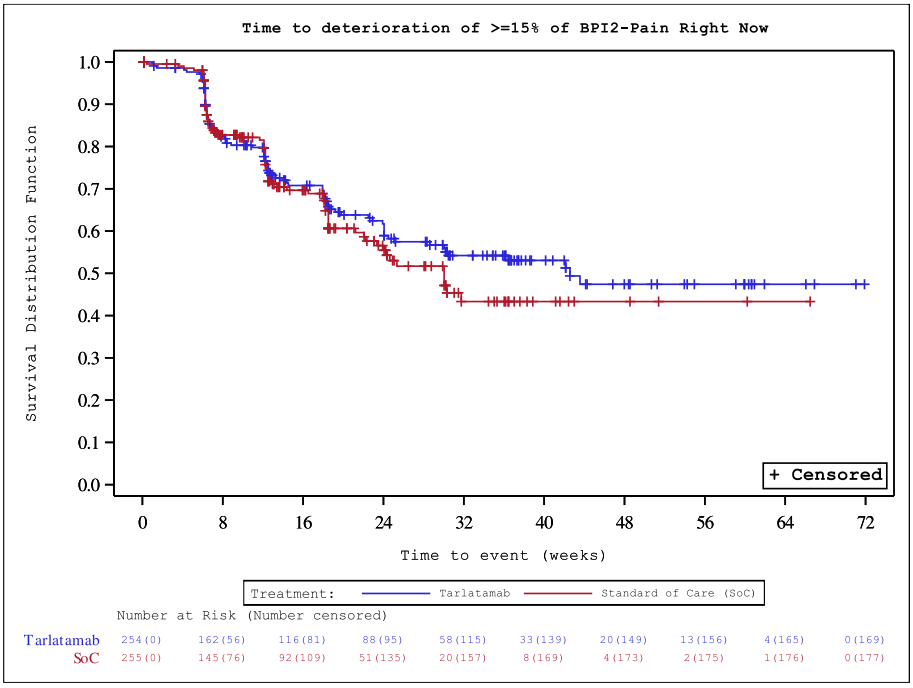


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für aktuelle Schmerzen (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

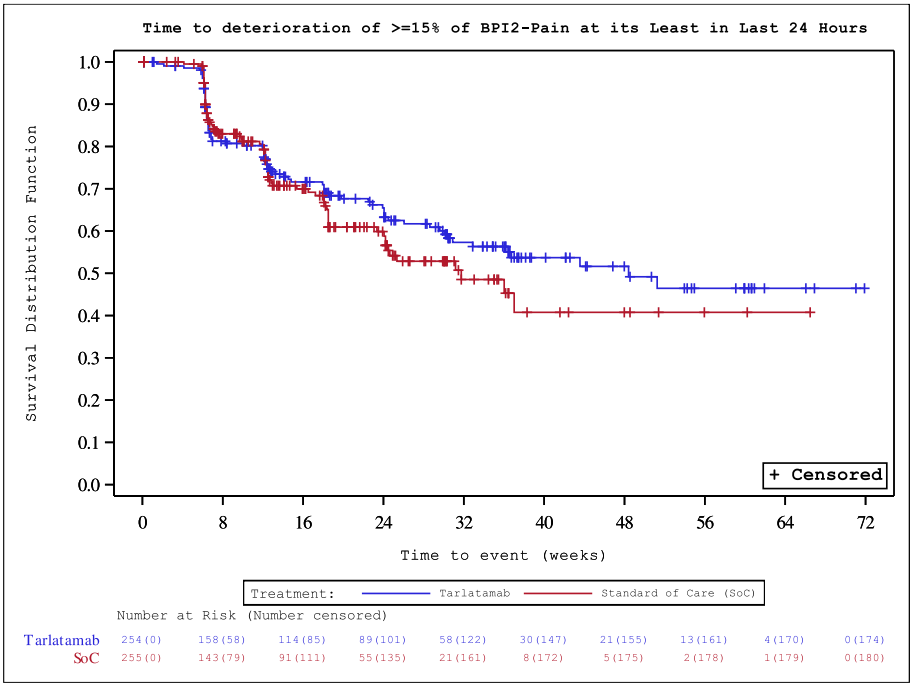


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für geringste Schmerzen in den letzten 24 Stunden (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

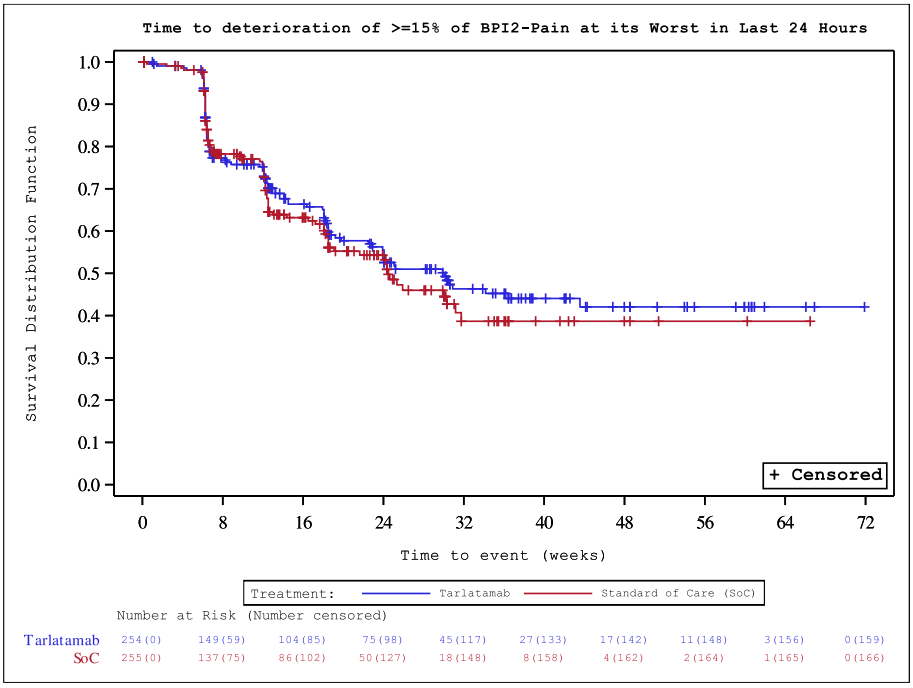


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

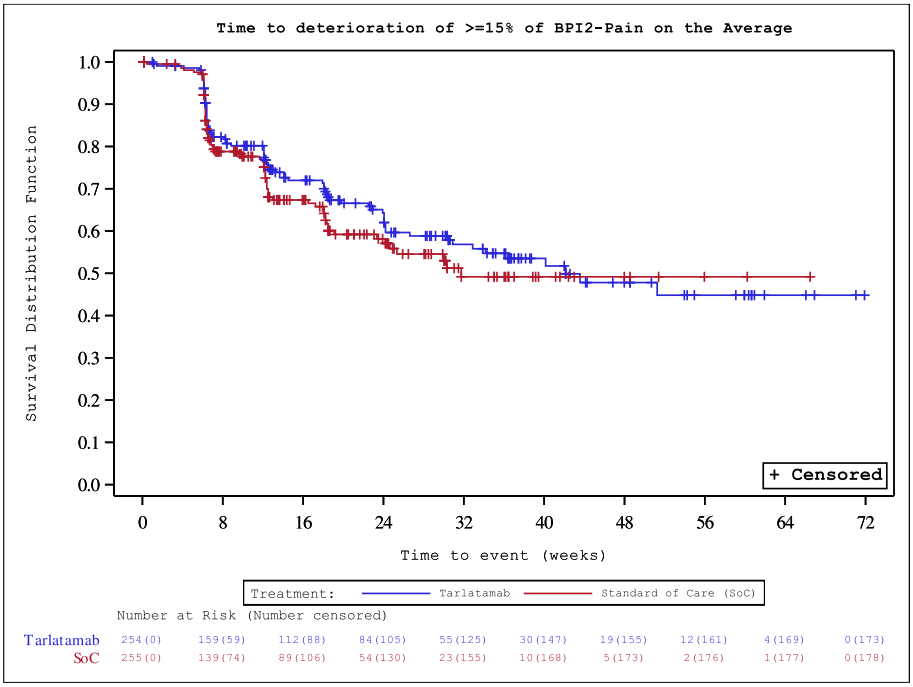


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für durchschnittliche Schmerzen (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

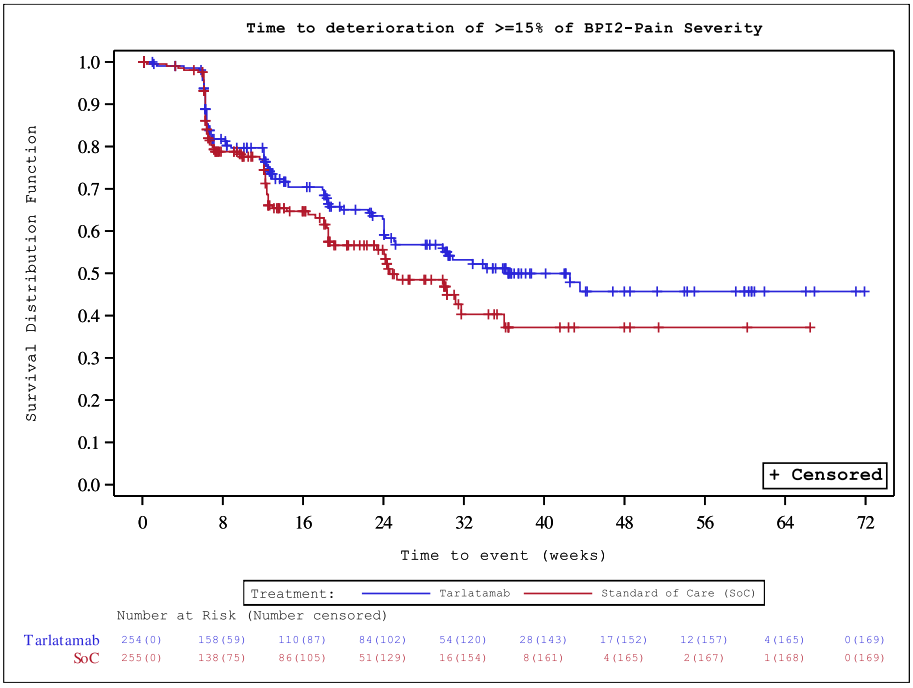


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für mittlere Schmerzintensität (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „BPI-SF – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	**Tarlatamab**	**SoC**	**Tarlatamab vs. SoC**	
	LS Mean (SE) Na = 212	**LS Mean (SE) Na = 208/ Na = 209**	**Differenzb [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude	0,07 (0,12)	0,56 (0,13)	-0,49 [-0,83; -0,15] p = **0,005**	-0,27 [-0,46; -0,08]
Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten	0,14 (0,11)	0,56 (0,13)	-0,42 [-0,75; -0,10] p = **0,012**	-0,24 [-0,44; -0,05]
Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit	0,15 (0,12)	0,70 (0,13)	-0,56 [-0,90; -0,21] p = **0,002**	-0,30 [-0,50; -0,11]
Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung	0,18 (0,11)	0,54 (0,13)	-0,35 [-0,68; -0,02] p = **0,035**	-0,20 [-0,39; -0,01]
Schmerzen beeinträchtigen die normale Arbeit	0,36 (0,12)	0,69 (0,14)	-0,32 [-0,68; 0,03] p = 0,076	-0,17 [-0,36; 0,02]

Endpunkt	Tarlatamab	SoC	Tarlatamab vs. SoC	
	LS Mean (SE) Na = 212	LS Mean (SE) Na = 208/ Na = 209	Differenzb [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen	0,11 (0,11)	0,53 (0,12)	-0,42 [-0,74; -0,11] p = **0,008**	-0,26 [-0,45; -0,06]
Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf	-0,10 (0,12)	0,41 (0,13)	-0,51 [-0,86; -0,17] p = **0,004**	-0,28 [-0,47; -0,09]
Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt)	0,13 (0,11)	0,59 (0,12)	-0,46 [-0,77; -0,15] p = **0,004**	-0,28 [-0,47; -0,08]
Aktuelle Schmerzen	-0,02 (0,11)	0,37 (0,12)	-0,38 [-0,71; -0,06] p = **0,021**	-0,22 [-0,41; -0,03]
Geringste Schmerzen in den letzten 24 Stunden	0,07 (0,10)	0,29 (0,11)	-0,22 [-0,51; 0,08] p = 0,148	-0,14 [-0,33; 0,05]
Stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden	-0,03 (0,12)	0,23 (0,14)	-0,26 [-0,61; 0,10] p = 0,153	-0,14 [-0,33; 0,05]
Durchschnittliche Schmerzen	-0,05 (0,11)	0,26 (0,12)	-0,31 [-0,62; 0,00] p = 0,052	-0,19 [-0,38; 0,00]
Mittlere Schmerzintensität	-0,01 (0,10)	0,29 (0,11)	-0,30 [-0,60; -0,01] p = **0,045**	-0,19 [-0,38; 0,00]

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung sind diejenigen mit gültigem Baseline-Wert und mindestens einer auswertbaren PRO-Erhebung nach Baseline – Für den SoC-Arm: N = 208 für Skalen zur Beeinträchtigung durch den Schmerz; N = 209 für Skalen zur Schmerzintensität

b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Als Fixed Effects wurden Intercept, Zeitpunkt, Baseline-Wert des Endpunkts, Behandlungsarm, die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeitpunkt sowie die im Randomisierungsprozess verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Als zufällige Effekte wurden Patientinnen und Patienten mit individuellem Intercept und individuellem Slope für die Veränderung gegenüber Baseline modelliert.

Quelle: (61)

In Bezug auf die kontinuierliche Auswertung des Schmerzes anhand BPI-SF zeigte sich für die Schmerzdimensionen Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude (LS-Mean Differenz: -0,49 (95 %-KI [-0,83; -0,15]); p = 0,005), Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten (LS-Mean Differenz: -0,42 (95 %-KI [-0,75; -0,10]); p = 0,012), Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit (LS-Mean Differenz: -0,56 (95 %-KI [-0,90; -0,21]); p = 0,002), Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung (LS-Mean Differenz: -0,35 (95 %-KI [-0,68; -0,02]); p = 0,035), Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen (LS-Mean Differenz: -0,42 (95 %-KI

[-0,74; -0,11]); p = 0,008), Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf (LS-Mean Differenz: -0,51 (95 %-KI [-0,86; -0,17]); p = 0,004), Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt) (LS-Mean Differenz:-0,46 (95 %-KI [-0,77; -0,15]); p = 0,004), aktuelle Schmerzen (LS-Mean Differenz: -0,38 (95 %-KI [-0,71; -0,06]); p = 0,021) und mittlere Schmerzintensität (LS-Mean Differenz; -0,30 (95 %-KI [-0,60; -0,01]); p = 0,045) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tarlatamab (siehe Tabelle 4-50).

Die Unterschiede lagen jedoch unterhalb der Schwelle für die klinische Relevanz. Die Verlaufskurven der Veränderung zu Baseline sind in Anhang 4-G dargestellt.

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.

Mit der Studie DeLLphi-304 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.5 Endpunkt „FACT-G GP5“ – 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 4-51: Operationalisierung des Endpunkts „FACT-G GP5“ – RCT

Studie	Operationalisierung
DeLLphi-304	Das Einzelitem GP5, zugehörig zur Subskala körperliches Wohlbefinden, erhebt die hervorgerufenen Belastungen durch die Nebenwirkungen der Behandlung („I am bothered by side effects of treatment“). Die Bewertung erfolgt anhand einer fünfstufigen Likert-Skala von „gar nicht (not at all)“ bis „sehr stark (very much)“. Höhere Werte bedeuten eine höhere Belastung durch die Nebenwirkungen. <u>Zensierungen</u> Folgende Zensierungsregeln wurden in der Auswertung des Endpunkts im statistischen Analyseplan vorgesehen: • Der Tod wurde als Ereignis gewertet, wenn keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden konnte, aber die Patientinnen oder Patienten vor oder an der letzten PRO-Beurteilung verstorben sind. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nicht vor oder an der letzten PRO-Beurteilung, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden PRO-Beurteilungen, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Tod nicht als Ereignis gewertet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Das Item GP5 des FACT-G wurde zum Screening und in den ersten 3 Behandlungszyklen an Tag 1, Tag 8, Tag 15 und Tag 22 erhoben. In Zyklus 4 wurde der Fragebogen an Tag 1 und anschließend alle 6 Wochen (± 7 Tage) erhoben, sowie zur Sicherheitsnachbeobachtung. <u>Schwellenwert</u> Für die Beurteilung eines Unterschiedes innerhalb der Responderanalysen wird gemäß der Modulvorlage des G-BA ein Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite herangezogen. <u>Auswertung</u> Der Endpunkt FACT-G GP5 wurde für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels KM-Methode sowie anhand einer kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM je Subskala auf Basis des ITT-Sets ausgewertet.
Quellen: (35, 49, 67)	

In der nachfolgenden Tabelle 4-52 sind die Angaben zu den Rücklaufquoten für die PRO-Erhebungen mittels FACT-G GP5 dargestellt. Für die Interpretation dieser Rücklaufquoten wird die Compliance Rate herangezogen.

Die Compliance Rate berücksichtigt Patientinnen und Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch für eine PRO-Erhebung zur Verfügung standen, und ermöglicht daher eine realistische Beurteilung der operativen Datenerhebung in einer Indikation mit hoher Morbidität und kurzer Lebenserwartung wie dem ES-SCLC.

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für den Endpunkt „FACT-G GP5“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304

Zeitpunkt	**Tarlatamab**	**SoC**
	n/N (%)	**n/N (%)**
Baseline	247/254 (97,2)	250/255 (98,0)
Woche 2	225/251 (89,6)	170/246 (69,1)
Woche 3	215/244 (88,1)	172/237 (72,6)
Woche 4	175/240 (72,9)	190/233 (81,5)
Woche 5	201/232 (86,6)	159/219 (72,6)
Woche 6	157/222 (70,7)	159/215 (74,0)
Woche 7	185/216 (85,6)	173/212 (81,6)
Woche 8	144/200 (72,0)	139/188 (73,9)
Woche 9	168/193 (87,0)	125/166 (75,3)
Woche 10	141/188 (75,0)	134/164 (81,7)
Woche 11	156/186 (83,9)	119/158 (75,3)
Woche 12	130/182 (71,4)	115/157 (73,2)
Woche 13	155/179 (86,6)	127/151 (84,1)
Woche 19	116/149 (77,9)	89/116 (76,7)
Woche 25	107/126 (84,9)	60/79 (75,9)
Woche 31	89/104 (85,6)	41/51 (80,4)
Woche 37	75/88 (85,2)	21/31 (67,7)
Woche 43	46/61 (75,4)	12/17 (70,6)
Woche 49	32/42 (76,2)	6/10 (60,0)
Woche 55	22/29 (75,9)	3/5 (60,0)
Woche 61	17/22 (77,3)	2/3 (66,7)
Woche 67	6/11 (54,5)	1/1 (100,0)
Woche 73	2/4 (50,0)	0/0 (-)
Woche 79	0/1 (0,0)	0/0 (-)
Ende der Anwendung des Prüfpräparats	114/169 (67,5)	151/217 (69,6)

Zeitpunkt	Tarlatamab	SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Sicherheitsnachbeobachtung	65/130 (50,0)	91/162 (56,2)
Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset Die dargestellte Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die bei einer Visite mindestens einen gültigen Multi-Item- oder Single-Item-Score des Fragebogens ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der nach Protokoll auswertbaren Patientinnen und Patienten bei dieser Visite (d. h. noch in der Studie und am Leben), wobei fehlende Werte durch Tod oder Studienabbruch ausgeschlossen wurden. Zur Vollständigkeit sind in Anhang 4-G die nach IQWiG-Anforderungen berechneten Rücklaufquoten (Completion Rate) abgelegt. Quellen: (60)		

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "FACT-G GP5" 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
DeLLphi-304	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

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 4-53 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie DeLLphi-304 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts FACT-G GP5 fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der Symptomatik durch die Patientinnen und Patienten kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 70 %; siehe Tabelle 4-52), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im CSR transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt FACT-G GP5 ist mit hoch zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "FACT-G GP5" 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 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-G GP5 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Nebenwirkungen	184/254 (72,4)	2,4 [2,3; 3,0]	191/255 (74,9)	3,3 [2,8; 3,6]	1,03 [0,84; 1,26] p = 0,816

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden das CFI (< 90 Tage vs. ≥ 90 Tage) sowie das Vorliegen von Hirnmetastasen (ja/nein) verwendet.

Quelle: (61)

Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der durch Nebenwirkungen hervorgerufenen Belastungen unter der Behandlung mit Tarlatamab im Vergleich zu SoC anhand des FACT-G GP5 zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt (siehe Tabelle 4-54).

Die Kaplan-Meier-Kurve ist nachfolgend dargestellt (Abbildung 42).

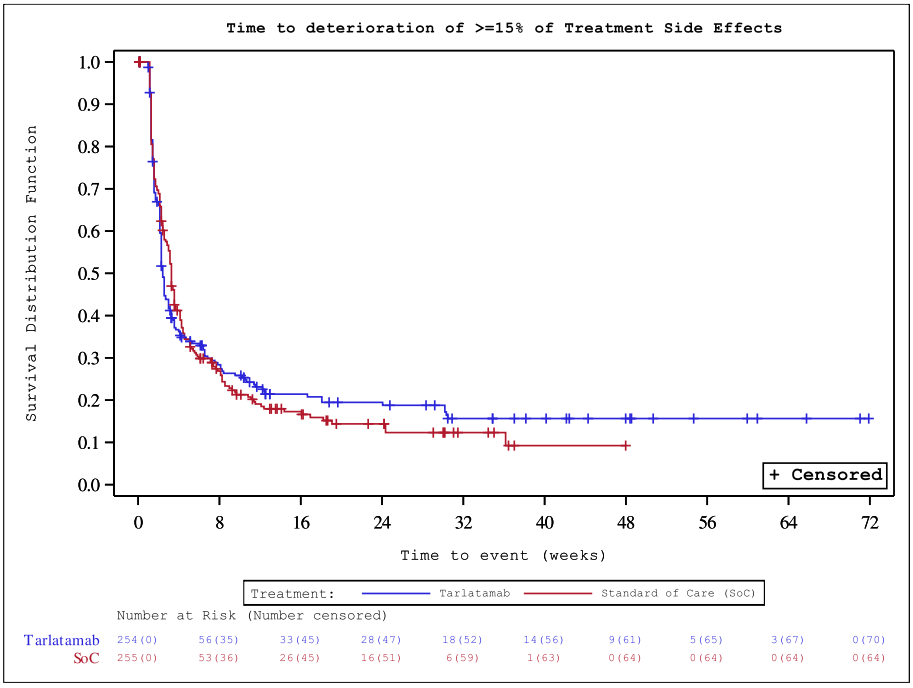


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für FACT-G GP5 in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte
Quelle: (61)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-G GP5 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	**Tarlatamab**	**SoC**	**Tarlatamab vs. SoC**	
	LS Mean (SE) Nª = 235	**LS Mean (SE) Nª = 231**	**Differenz[b] [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Nebenwirkungen	0,50 (0,05)	0,71 (0,05)	-0,20 [-0,34; -0,06] p = **0,005**	-0,26 [-0,44; -0,08]

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung sind diejenigen mit gültigem Baseline-Wert und mindestens einer auswertbaren PRO-Erhebung nach Baseline.

b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Als Fixed Effects wurden Intercept, Zeitpunkt, Baseline-Wert des Endpunkts, Behandlungsarm, die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeitpunkt sowie die im Randomisierungsprozess verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Als zufällige Effekte wurden Patientinnen und Patienten mit individuellem Intercept und individuellem Slope für die Veränderung gegenüber Baseline modelliert.

Quelle: (61)

Anhand des MMRM-Modells zeigte sich für den FACT-G GP5 ein statistisch signifikanter Vorteil für Tarlatamab gegenüber SoC (LS-Mean Differenz: -0,20 (95 % KI [-0,34; -0,06]); p = 0,005), der jedoch nicht klinisch relevant war (siehe Tabelle 4-55). Die Verlaufskurven der Veränderung zu Baseline sind in Anhang 4-G dargestellt.

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.

Mit der Studie DeLLphi-304 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – 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 4-56: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT

Studie	Operationalisierung
DeLLphi-304	Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist in Tabelle 18 im Abschnitt 4.3.2.2 des JCA-Dossiers beschrieben (26). Im vorliegenden Nutzendossier werden für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und der globale Gesundheitsstatus (Gesamtwert) dargestellt. <u>Zensierungen</u> Folgende Zensierungsregeln wurden in der Auswertung des Endpunkts im statistischen Analyseplan vorgesehen: • Der Tod wurde als Ereignis gewertet, wenn keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden konnte, aber die Patientinnen oder Patienten vor oder an der letzten PRO-Beurteilung verstorben sind. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nicht vor oder an der letzten PRO-Beurteilung, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. • Trat keine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn ein und die Patientinnen und Patienten verstarben nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden PRO-Beurteilungen, wurden diese zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren PRO-Beurteilung zensiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Tod nicht als Ereignis gewertet. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Der EORTC QLQ-C30 wurde zum Screening und in den ersten 3 Behandlungszyklen an Tag 1, Tag 8, Tag 15 und Tag 22 erhoben. In Zyklus 4 wurde der Fragebogen an Tag 1 und anschließend alle 6 Wochen (± 7 Tage) erhoben, sowie zur Sicherheitsnachbeobachtung. <u>Schwellenwert</u> Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten wird gemäß der Publikation von Osoba et al. als klinisch relevant (MID) angesehen (68). Dieser Schwellenwert wurde auch in bisherigen Nutzenbewertungen akzeptiert (69). <u>Auswertung</u> Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 wurde für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels KM-Methode sowie anhand einer kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM je Subskala auf Basis des ITT-Sets ausgewertet.
Quellen: (35, 49, 67)	

In der nachfolgenden Tabelle 4-57 sind die Angaben zu den Rücklaufquoten für die PRO-Erhebungen mittels EORTC QLQ-C30 dargestellt. Für die Interpretation dieser Rücklaufquoten wird im vorliegenden Dossier die Compliance Rate herangezogen.

Die Compliance Rate berücksichtigt Patientinnen und Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch für eine PRO-Erhebung zur Verfügung standen, und ermöglicht daher eine realistische Beurteilung der operativen Datenerhebung in einer Indikation mit hoher Morbidität und kurzer Lebenserwartung wie dem ES-SCLC.

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie DeLLphi-304

Zeitpunkt	**Tarlatamab**	**SoC**
	n/N (%)	**n/N (%)**
Baseline	246/254 (96,9)	250/255 (98,0)
Woche 2	225/251 (89,6)	170/246 (69,1)
Woche 3	217/244 (88,9)	173/237 (73,0)
Woche 4	174/240 (72,5)	190/233 (81,5)
Woche 5	203/232 (87,5)	160/219 (73,1)
Woche 6	159/222 (71,6)	160/215 (74,4)
Woche 7	187/216 (86,6)	173/212 (81,6)
Woche 8	144/200 (72,0)	139/188 (73,9)
Woche 9	167/193 (86,5)	125/166 (75,3)
Woche 10	142/188 (75,5)	134/164 (81,7)
Woche 11	156/186 (83,9)	120/158 (75,9)
Woche 12	130/182 (71,4)	116/157 (73,9)
Woche 13	156/179 (87,2)	127/151 (84,1)
Woche 19	118/149 (79,2)	89/116 (76,7)
Woche 25	107/126 (84,9)	60/79 (75,9)
Woche 31	91/104 (87,5)	41/51 (80,4)
Woche 37	75/88 (85,2)	21/31 (67,7)
Woche 43	46/61 (75,4)	12/17 (70,6)
Woche 49	32/42 (76,2)	6/10 (60,0)
Woche 55	22/29 (75,9)	3/5 (60,0)
Woche 61	17/22 (77,3)	2/3 (66,7)
Woche 67	6/11 (54,5)	1/1 (100,0)
Woche 73	2/4 (50,0)	0/0 (-)
Woche 79	0/1 (0,0)	0/0 (-)
Ende der Anwendung des Prüfpräparats	116/169 (68,6)	151/217 (69,6)

Zeitpunkt	Tarlatamab	SoC
	n/N (%)	n/N (%)
Sicherheitsnachbeobachtung	65/130 (50,0)	91/162 (56,2)
Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset Die dargestellte Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die bei einer Visite mindestens einen gültigen Multi-Item- oder Single-Item-Score des Fragebogens ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der nach Protokoll auswertbaren Patientinnen und Patienten bei dieser Visite (d. h. noch in der Studie und am Leben), wobei fehlende Werte durch Tod oder Studienabbruch ausgeschlossen wurden. Zur Vollständigkeit sind in Anhang 4-G die nach IQWiG-Anforderungen berechneten Rücklaufquoten (Completion Rate) abgelegt. Quelle: (60)		

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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des 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
DeLLphi-304	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

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 4-58 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie DeLLphi-304 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der Symptomatik durch die Patientinnen und Patienten kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Da die Rücklaufquoten bemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 70 %; siehe Tabelle 4-57), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im CSR transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 ist mit hoch zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „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.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	**Tarlatamab**		**SoC**		**Tarlatamab vs. SoC**
	Ereignis n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI] p-Wert[b]**
Globaler Gesundheitsstatus	172/254 (67,7)	2,6 [2,3; 3,7]	172/255 (67,5)	4,1 [3,3; 5,1]	1,07 [0,86; 1,32] p = 0,569
Körperliche Funktion	154/254 (60,6)	4,3 [3,4; 6,0]	159/255 (62,4)	5,4 [4,1; 7,3]	0,98 [0,78; 1,23] p = 0,855
Rollenfunktion	172/254 (67,7)	2,6 [2,3; 4,0]	176/255 (69,0)	4,1 [3,3; 4,6]	1,02 [0,82; 1,26] p = 0,874
Emotionale Funktion	112/254 (44,1)	25,6 [11,5; N.B.]	125/255 (49,0)	9,1 [6,3; 24,3]	0,78 [0,60; 1,01] p = 0,056
Kognitive Funktion	139/254 (54,7)	7,7 [4,4; 12,2]	141/255 (55,3)	6,4 [5,3; 9,8]	0,96 [0,75; 1,21] p = 0,684

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Soziale Funktion	147/254 (57,9)	3,3 [2,4; 6,5]	159/255 (62,4)	4,6 [3,6; 5,6]	0,95 [0,76; 1,20] p = 0,646

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden das CFI (< 90 Tage vs. ≥ 90 Tage) sowie das Vorliegen von Hirnmetastasen (ja/nein) verwendet.

Quelle: (61)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 4-59). Es zeigt sich jedoch ein numerischer Trend zugunsten von Tarlatamab bezüglich der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Verschlechterung erfuhren. Außerdem war die Zeit bis zur Verschlechterung bei den Skalen emotionale und kognitive Funktion unter Tarlatamab höher als unter SoC.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 43 bis Abbildung 48).

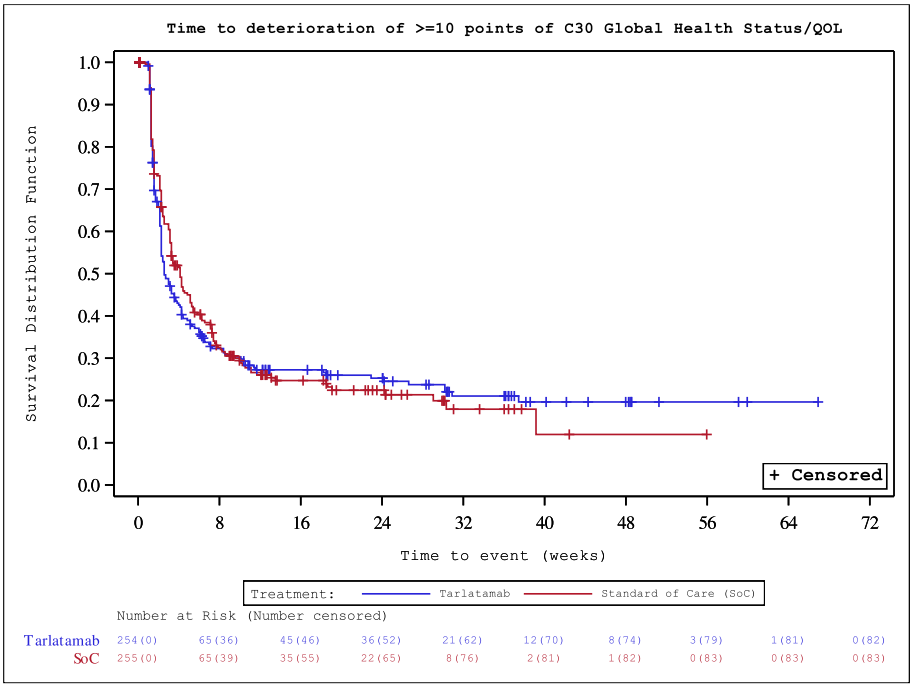


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

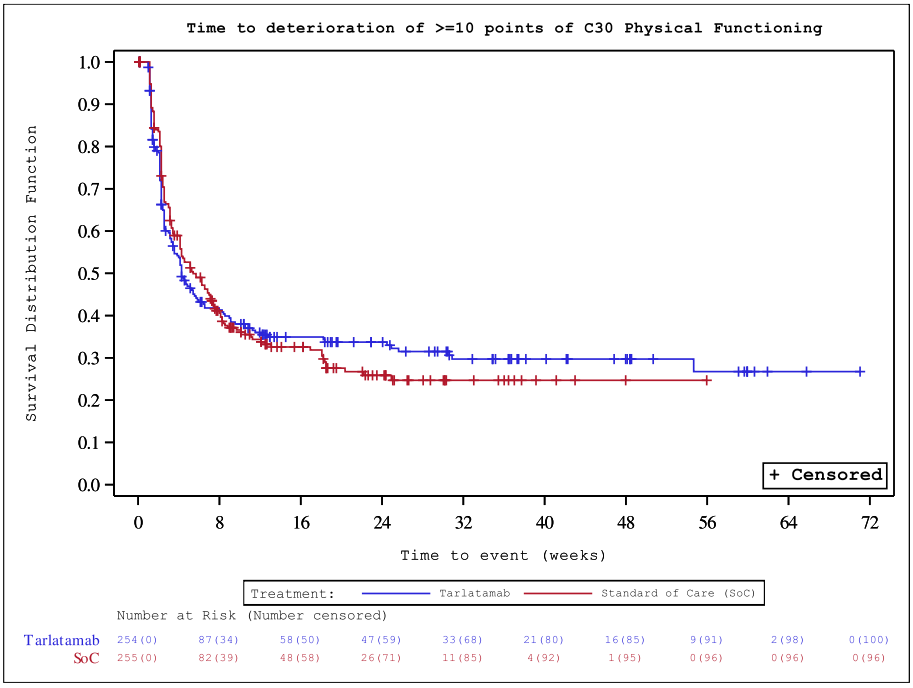


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

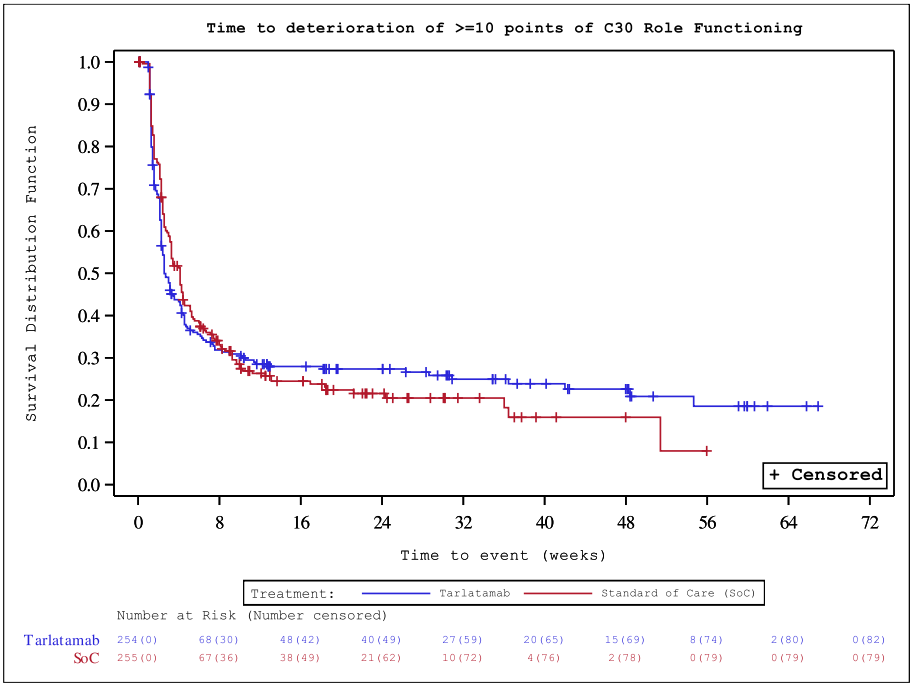


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

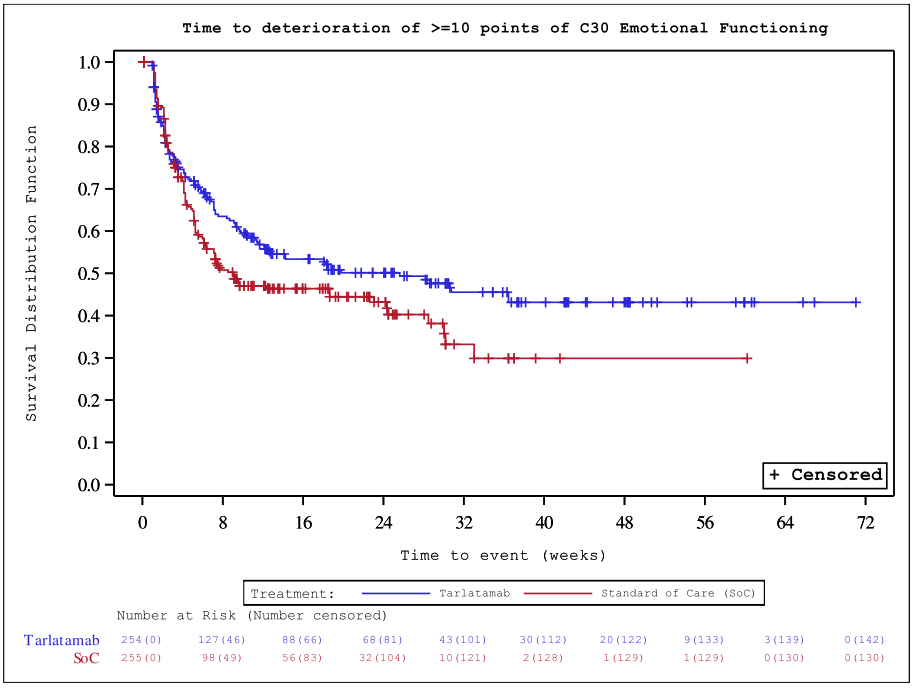


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

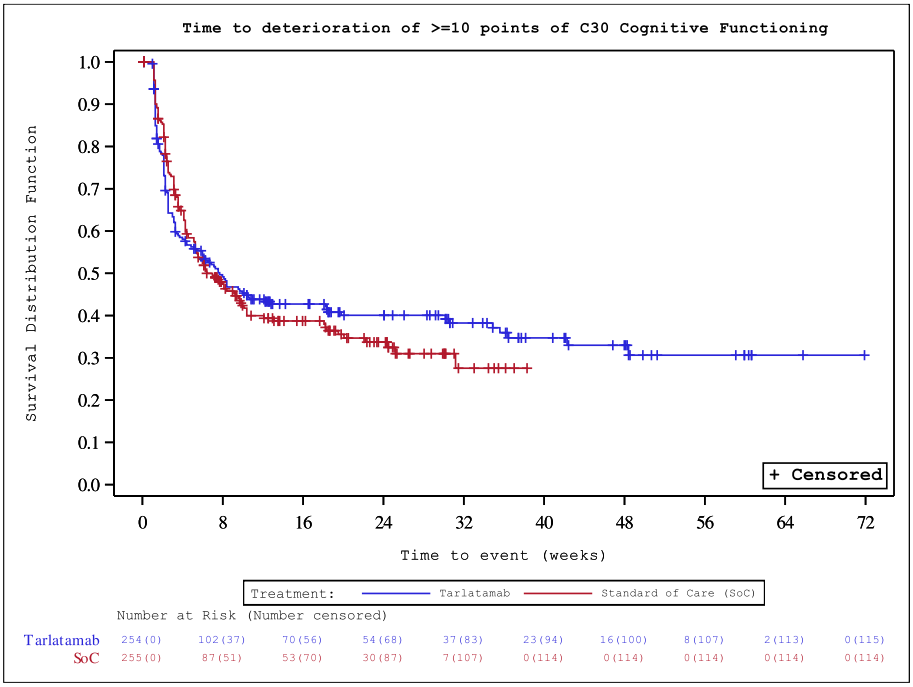


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

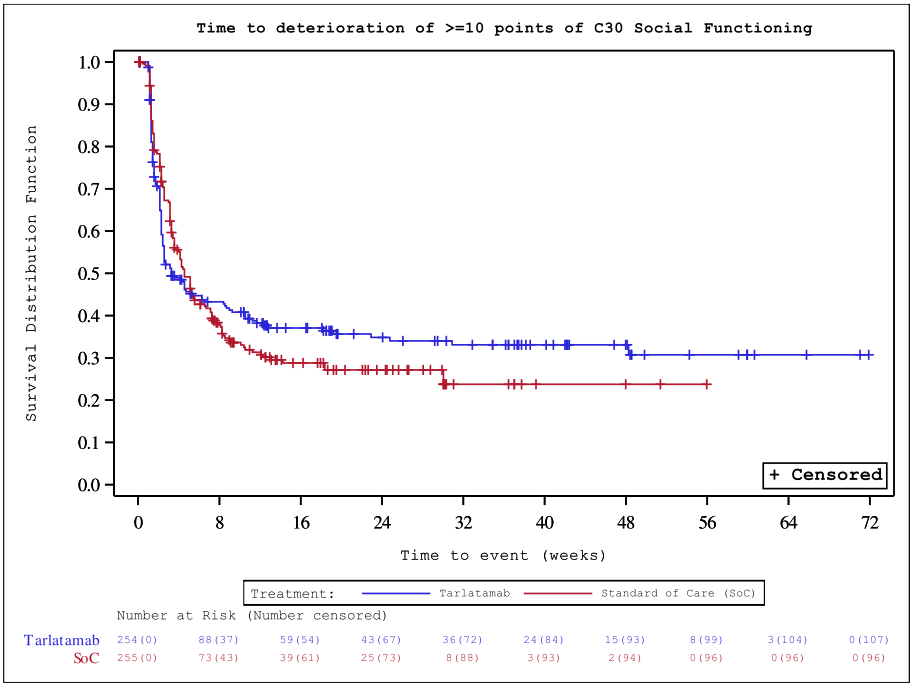


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Quelle: (61)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – MMRM-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab	SoC	Tarlatamab vs. SoC	
	LS Mean (SE) Na = 235 / Na = 236	**LS Mean (SE) Na = 231**	**Differenzb [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Globaler Gesundheitsstatus	-5,63 (0,86)	-9,35 (0,90)	3,72 [1,32; 6,12] p = **0,002**	0,28 [0,09; 0,46]
Körperliche Funktion	-4,09 (0,97)	-8,14 (1,01)	4,04 [1,34; 6,75] p = **0,003**	0,27 [0,08; 0,45]
Rollenfunktion	-7,56 (1,16)	-11,36 (1,20)	3,80 [0,59; 7,02] p = **0,021**	0,21 [0,03; 0,39]
Emotionale Funktion	0,17 (0,86)	-2,55 (0,89)	2,72 [0,33; 5,11] p = **0,026**	0,20 [0,02; 0,39]
Kognitive Funktion	-2,50 (0,90)	-4,43 (0,93)	1,93 [-0,58; 4,44] p = 0,131	0,14 [-0,04; 0,32]

Endpunkt	Tarlatamab	SoC	Tarlatamab vs. SoC	
	LS Mean (SE) Na = 235 / Na = 236	**LS Mean (SE) Na = 231**	**Differenzb [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges' g [95 %-KI]**
Soziale Funktion	-5,00 (1,11)	-10,04 (1,14)	5,04 [1,95; 8,13] p = **0,001**	0,29 [0,11; 0,48]

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Auswertung sind diejenigen mit gültigem Baseline-Wert und mindestens einer auswertbaren PRO-Erhebung nach Baseline – Für den SoC-Arm: N = 236 für die Skalen körperliche Funktion und Rollenfunktion; N = 235 für alle anderen Skalen

b: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Als Fixed Effects wurden Intercept, Zeitpunkt, Baseline-Wert des Endpunkts, Behandlungsarm, die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeitpunkt sowie die im Randomisierungsprozess verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Als zufällige Effekte wurden Patientinnen und Patienten mit individuellem Intercept und individuellem Slope für die Veränderung gegenüber Baseline modelliert.

Quelle: (61)

Anhand des MMRM-Modells zeigte sich für mehrere Skalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil für Tarlatamab, darunter der globale Gesundheitsstatus (LS-Mean Differenz: 3,72; 95 %-KI [1,32; 6,12]; p = 0,002), die körperliche Funktion (LS-Mean Differenz: 4,04 (95 %-KI [1,34; 6,75]); p = 0,003), die Rollenfunktion (LS-Mean Differenz: 3,80 (95 %-KI [0,59; 7,02]); p = 0,021), die emotionale Funktion (LS-Mean Differenz: 2,72 (95 %-KI [0,33; 5,11]); p = 0,026) sowie die soziale Funktion (LS-Mean Differenz: 5,04 (95 %-KI [1,95; 8,13]); p = 0,001) (siehe Tabelle 4-60). Keiner dieser Vorteile erreichte die Schwelle der klinischen Relevanz anhand Hedges' g. Die Verlaufskurven der Veränderung zu Baseline sind in Anhang 4-G dargestellt.

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.

Mit der Studie DeLLphi-304 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt „Sicherheit“ – 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 4-61: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit“ – RCT

Studie	Operationalisierung
DeLLphi-304	UE wurden für alle Patientinnen und Patienten erfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (SAS). Behandlungsbedingte UE waren definiert als UE, die mit oder nach Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich 60 Tage (+5 Tage) nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder der Visite zu Studienende, je nachdem was früher eintrat, auftraten. UE wurden innerhalb der Studie DeLLphi-304 gemäß MedDRA Version 27.1 kodiert und die Einstufung des Schweregrads anhand der CTCAE-Kriterien Version 5.0 vorgenommen. Untenstehende Analysen zu UE werden im vorliegenden Dossier für die Studie DeLLphi-304 dargestellt. Erkrankungsbezogene Ereignisse wie z. B. Progression gingen in der Studie DeLLphi-304 nicht in die UE-Erhebung ein. Zusätzliche UE-Analysen unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse waren daher nicht erforderlich[a]. • Gesamtrate UE • Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • Gesamtrate SUE • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE • UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • SUE nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv) <u>Zensierung</u> Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis aufweisen, werden frühestens zum Zeitpunkt der Rücknahme der Einwilligung, Lost-to-follow-up, Behandlungsende + 60 Tage (+5 Tage), dem Datum des Datenschnitts oder dem Todesdatum zensiert. <u>Erhebung</u> UE wurden ab dem Zeitpunkt der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich 60 Tage (+5 Tage) nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder der Visite zu Studienende, je nachdem was früher eintrat, erfasst. Für SUE erfolgte ein erweitertes Follow-Up (long term follow-up, LTFU) von bis zu 3 Jahren nach Rekrutierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten oder bis zu 1 Jahr nach der letzten Behandlung einer Patientin oder eines Patienten, je nachdem, welcher Zeitpunkt später lag.

Studie	Operationalisierung
	Die Erhebung während des LTFU erfolgte alle 12 Wochen (± 2 Wochen) anschließend an die Visite zur Sicherheitsnachbeobachtung oder der letzten Visite, bei der eine Bildgebung durchgeführt wurde, je nachdem, welcher Zeitpunkt später lag. Auswertung Der Endpunkt Sicherheit wurde anhand einer Überlebenszeitanalyse mittels KM-Methode auf Basis des SAS ausgewertet. Ergänzend zu den Analysen der UE erfolgte eine Erhebung der Sicherheit im Rahmen des PRO-CTCAE. Diese ist dem Anhang 4-G zu entnehmen.
a: Diese Ereignisse waren definiert als Krankheitsprogression, SCLC, ES-SCLC, metastasiertes SCLC, kleinzelliges Karzinom, metastasiertes Lungenkarzinom, Metastasen im ZNS, Metastasen in den Hirnhäuten, Metastasen in der Hypophyse, Metastasen im Rückenmark, Metastasen in der Wirbelsäule. Quellen: (35, 67)	

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit“ 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
DeLLphi-304	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 4-62 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie DeLLphi-304 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung der UE fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Die Kodierung der UE erfolgt mittels MedDRA Version 27.1 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der CTCAE-Kriterien Version 5.0. Insbesondere durch die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE kann trotz der

fehlenden Verblindung von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, da aufgrund der klaren Definition und Festlegung dieser Endpunkte von einer objektivierbaren Komponente auszugehen ist. Ebenso wird bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE wegen der standardisierten Kriterien, die einen solchen Abbruch bedingen, nicht von einer hohen Verzerrung des Gruppenvergleichs ausgegangen.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des SAS nach dem „as treated"-Prinzip, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. Demzufolge wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit ist mit niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Sicherheit" 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.

Gesamtraten an UE

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
UE	249/252 (98,8)	0,1 [N.B.; N.B.]	243/244 (99,6)	0,3 [0,2; 0,3]	1,97 [1,64; 2,37] p < **0,001**
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	136/252 (54,0)	5,0 [3,3; 9,3]	195/244 (79,9)	1,1 [0,7; 1,5]	0,46 [0,37; 0,58] p < **0,001**
SUE	129/252 (51,2)	5,1 [3,6; N.B.]	125/244 (51,2)	4,6 [3,4; 7,0]	1,03 [0,81; 1,33] p = 0,827

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Abbruch der Studien-medikation aufgrund von UE	13/252 (5,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	30/244 (12,3)	N.B. [11,5; N.B.]	0,37 [0,19; 0,72] p = **0,002**

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; Safety Analysis Set
a: 95 %-KI basierend auf der geschätzten Varianz der log-log-Transformation der Kaplan-Meier-Schätzung
b: basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test
Quelle: (61)

Im Tarlatamab-Arm traten schwere UE (54,0 %) weniger häufig auf als im SoC-Behandlungsarm (79,9 %). Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (HR: 0,46 (95 %-KI [0,37; 0,58], p < 0,001)). Das Risiko für das Auftreten eines schweren UE war unter Tarlatamab gegenüber SoC um 54 % verringert. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE war in der Tarlatamab-Behandlungsgruppe mit 5,0 Monaten (95 %-KI [3,3; 9,3]) länger als in der SoC-Behandlungsgruppe, in der die mediane Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE 1,1 Monate (95 %-KI [0,7; 1,5]) betrug (siehe Abbildung 50).

SUE traten in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf (51,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines SUE war in der Tarlatamab-Behandlungsgruppe mit 5,1 Monaten (95 %-KI [3,6; N.B]) etwas länger als in der SoC-Behandlungsgruppe, in der die mediane Zeit bis zum Auftreten eines SUE 4,6 Monate (95 %-KI [3,4; 7,0]) betrug (siehe Abbildung 51).

Unter Tarlatamab brachen lediglich 5,2 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund von UE ab im Vergleich zu 12,3 % der Patientinnen und Patienten unter SoC. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR: 0,37 (95 %-KI [0,19; 0,72], p = 0,002)). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eine Behandlungsabbruchs wurde dabei in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht (siehe Abbildung 52).

Ergänzend zeigten die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von SoC (98,8 % vs. 99,6 %) (siehe Abbildung 49). Dieser Unterschied betraf jedoch ausschließlich UE niedrigen Schweregrades und spiegelt sich weder in den klinisch relevanten Kategorien schwerer UE oder SUE noch in den patientenberichteten Endpunkten wider - weder hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität noch der wahrgenommenen Nebenwirkungsbelastung (FACT-G GP5).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 49 bis Abbildung 52).

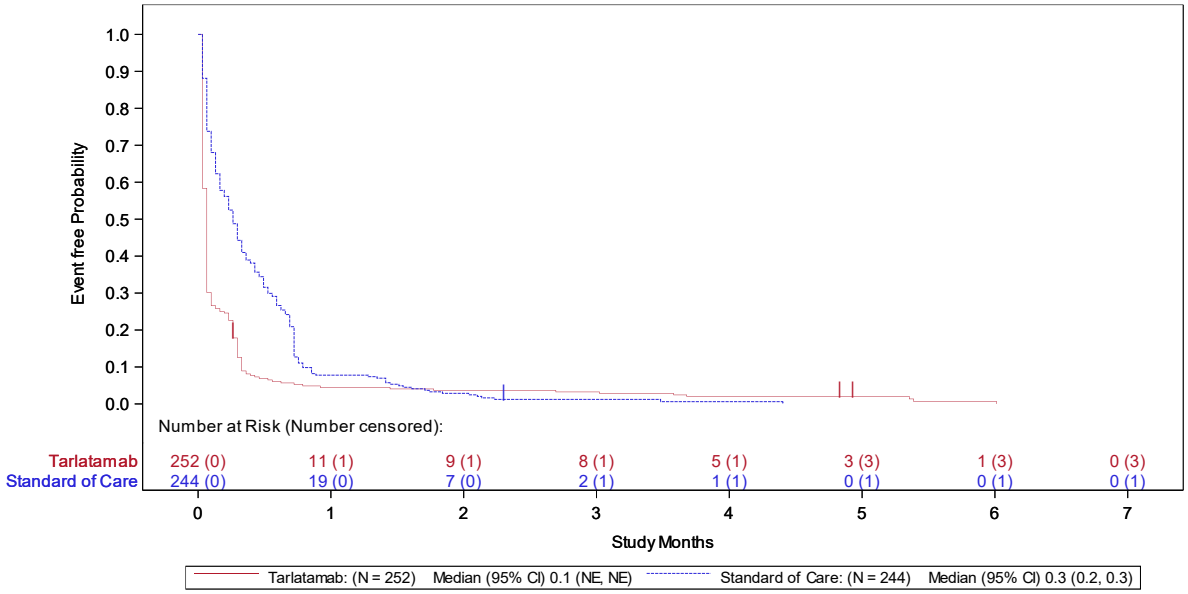


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für UE in der Studie DeLLphi-304
Quelle: (61)

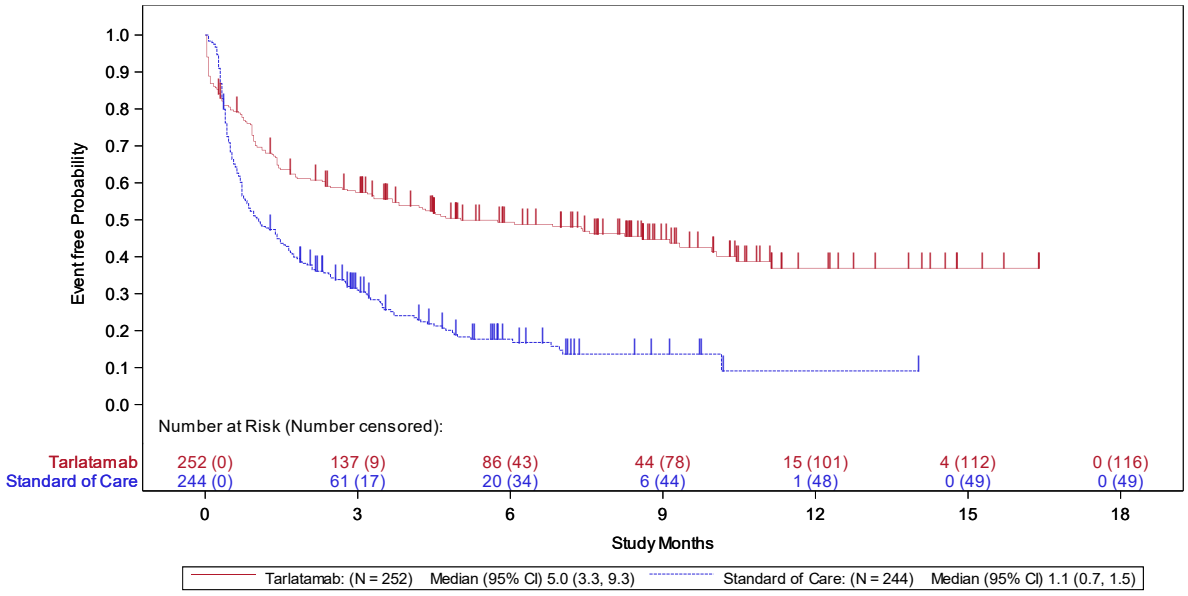


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie DeLLphi-304
Quelle: (61)

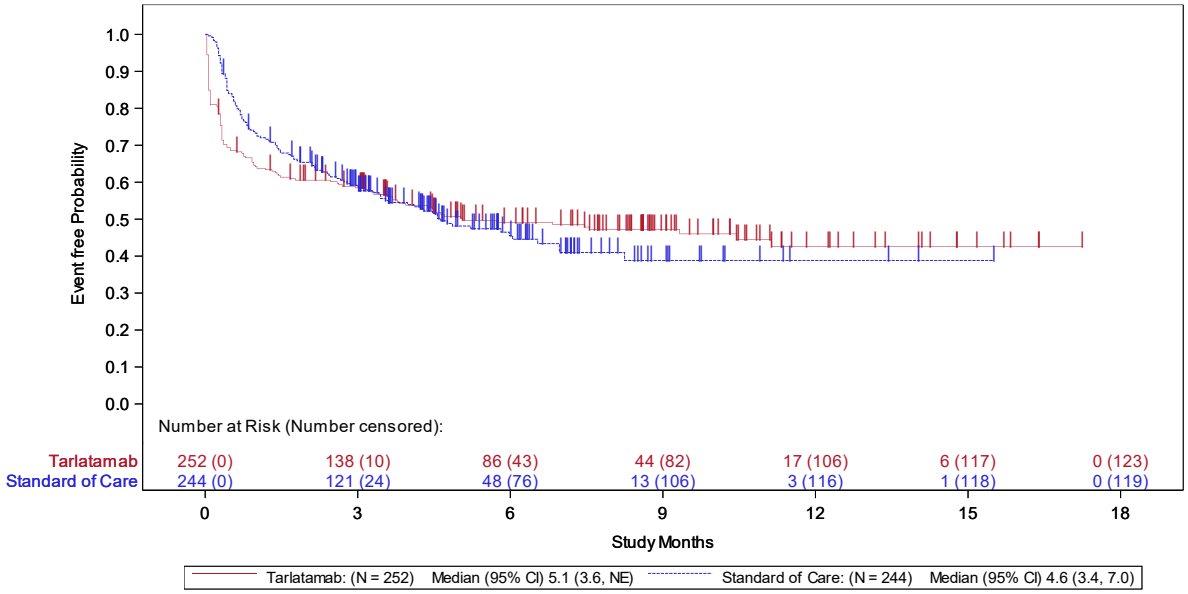


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für SUE in der Studie DeLLphi-304
Quelle: (61)

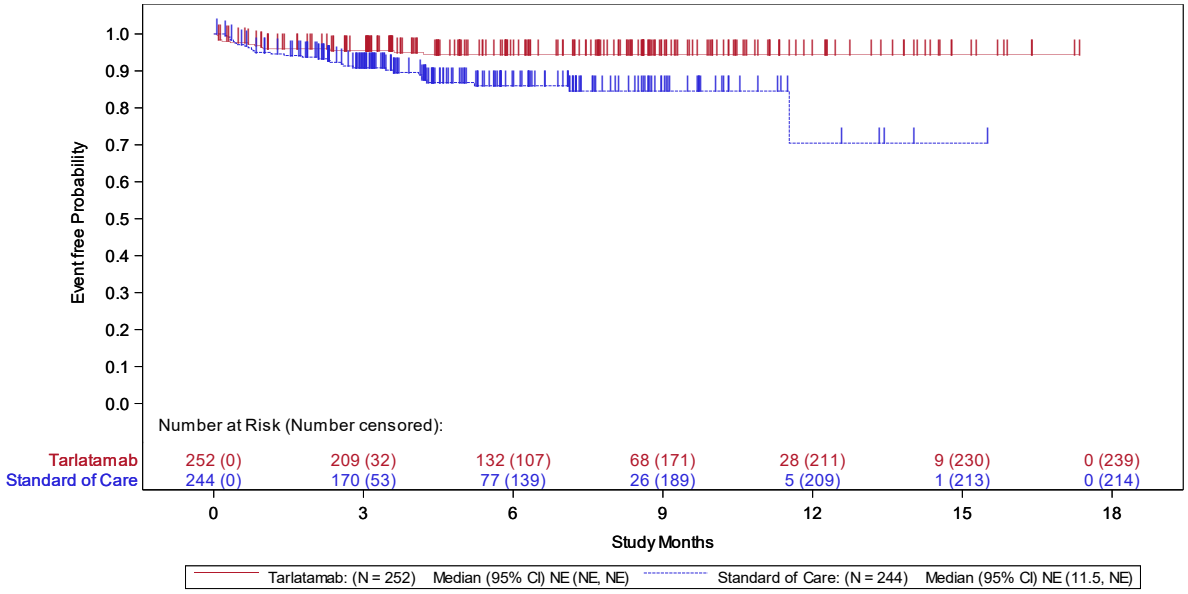


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE in der Studie DeLLphi-304
Quelle: (61)

UE nach SOC/PT

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit (UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % bzw. ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt (SOC)	114/252 (45,2)	8,7 [4,6; N.B.]	180/244 (73,8)	0,7 [0,7; 1,2]	0,38 [0,30; 0,49] p < 0,001
Anämie (PT)	78/252 (31,0)	N.B. [10,7; N.B.]	156/244 (63,9)	1,5 [1,3; 2,1]	0,30 [0,23; 0,40] p < 0,001
Neutropenie (PT)	27/252 (10,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	76/244 (31,1)	N.B. [10,2; N.B.]	0,26 [0,17; 0,41] p < 0,001
Leukopenie (PT)	24/252 (9,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	54/244 (22,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,37 [0,23; 0,60] p < 0,001
Lymphopenie (PT)	23/252 (9,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	10/244 (4,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,19 [1,04; 4,61] p = 0,034
Thrombozytopenie (PT)	14/252 (5,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	62/244 (25,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,18 [0,10; 0,32] p < 0,001
Febrile Neutropenie (PT)	5/252 (2,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	28/244 (11,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,13 [0,05; 0,35] p < 0,001
Augenerkrankungen					
Gesamt (SOC)	5/252 (2,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	15/244 (6,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,25 [0,09; 0,69] p = 0,004
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamt (SOC)	142/252 (56,3)	3,3 [1,5; 6,6]	155/244 (63,5)	1,6 [0,9; 2,5]	0,77 [0,61; 0,97] p = 0,025
Übelkeit (PT)	61/252 (24,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	78/244 (32,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,70 [0,50; 0,98] p = 0,037
Dyspepsie (PT)	13/252 (5,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	2/244 (0,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	5,96 [1,34; 26,54] p = 0,008

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Fieber (PT)	69/252 (27,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	27/244 (11,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,74 [1,75; 4,28] p < 0,001
Erkrankungen des Immunsystems					
Gesamt (SOC)	142/252 (56,3)	0,3 [0,3; 0,5]	4/244 (1,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	50,68 [18,75; 136,99] p < 0,001
Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)	142/252 (56,3)	0,3 [0,3; 0,5]	3/244 (1,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	67,72 [21,58; 212,54] p < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Pneumonie (PT)	23/252 (9,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	32/244 (13,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,57 [0,33; 0,98] p = 0,040
Untersuchungen					
Gewicht erniedrigt (PT)	31/252 (12,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	16/244 (6,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,84 [1,00; 3,37] p = 0,045
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	20/252 (7,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	42/244 (17,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,37 [0,21; 0,63] p < 0,001
Thrombozytenzahl erniedrigt (PT)	10/252 (4,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	44/244 (18,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,18 [0,09; 0,36] p < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt (SOC)	146/252 (57,9)	2,8 [1,4; 4,6]	112/244 (45,9)	5,1 [3,6; N.B.]	1,40 [1,09; 1,79] p = 0,008
Appetit vermindert (PT)	89/252 (35,3)	N.B. [13,4; N.B.]	54/244 (22,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,62 [1,15; 2,27] p = 0,005
Hyponatriämie (PT)	43/252 (17,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	24/244 (9,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,69 [1,02; 2,78] p = 0,039
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Myalgie (PT)	16/252 (6,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	6/244 (2,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,55 [0,99; 6,52] p = 0,043
Muskuläre Schwäche (PT)	2/252 (0,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	10/244 (4,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,15 [0,03; 0,67] p = 0,004

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt (SOC)	134/252 (53,2)	3,3 [1,4; 5,9]	73/244 (29,9)	N.B. [7,4; N.B.]	2,21 [1,66; 2,95] p < 0,001
Dysgeusie (PT)	61/252 (24,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	4/244 (1,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	16,20 [5,89; 44,55] p < 0,001
Kopfschmerzen (PT)	38/252 (15,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	21/244 (8,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,72 [1,01; 2,94] p = 0,044
Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (PT)	15/252 (6,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	2/244 (0,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	7,03 [1,60; 30,82] p = 0,003
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt (SOC)	31/252 (12,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	13/244 (5,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,14 [1,12; 4,11] p = 0,019
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Alopezie (PT)	8/252 (3,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	19/244 (7,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,34 [0,15; 0,77] p = 0,007
Gefäßerkrankungen					
Hypertonie (PT)	14/252 (5,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	4/244 (1,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	3,26 [1,07; 9,95] p = 0,029

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; Safety Analysis Set

In der Tabelle werden nur die UE nach SOC/PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Eine vollständige Darstellung der UE nach SOC/PT findet sich in Anhang 4-G.

a: 95 %-KI basierend auf der geschätzten Varianz der log-log-Transformation der Kaplan-Meier-Schätzung

b: basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test

Quelle: (61)

Bei differenzierter Betrachtung der UE auf Basis der SOC und PT konnten zwischen den Behandlungsarmen bei 7 SOC und bei 23 PT statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden (siehe Tabelle 4-64). Bei 3 dieser SOC und 11 PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tarlatamab im Vergleich zu SoC.

So traten in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zahlreiche hämatologische Ereignisse - darunter Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie und febrile Neutropenie - unter Tarlatamab seltener auf. Vorteile zeigten sich zudem in den SOC Augenerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (u. a. Übelkeit), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (insbesondere Pneumonie) sowie in der SOC Untersuchungen bei erniedrigten hämatologischen Laborparametern. Auch Ereignisse der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (z. B. muskuläre Schwäche) sowie der PT Alopezie innerhalb der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes traten unter Tarlatamab weniger häufig auf.

Demgegenüber wurden einige Ereignisse unter Tarlatamab häufiger beobachtet, darunter Lymphopenie innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Dyspepsie in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Ebenfalls häufiger berichtete Ereignisse betrafen den PT Fieber innerhalb der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Ereignisse der SOC Erkrankungen des Immunsystems einschließlich Zytokinfreisetzungssyndrom. Weitere nachteilige Befunde betrafen Ereignisse aus den SOC Untersuchungen (z.B. Gewichtsabnahme), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (u. a. Appetitverlust, Hyponatriämie), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (z. B. Myalgie), Erkrankungen des Nervensystems (u. a. Dysgeusie, Kopfschmerzen, Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom), Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Gefäßerkrankungen (z. B. Hypertonie).

Bei der Einordnung dieser Befunde ist zu berücksichtigen, dass sich die Mehrzahl der in Tabelle 4-64 dargestellten nachteiligen Unterschiede bei UE auf Ereignisse niedrigen Schweregrades beschränkt und sich für die meisten der betroffenen SOC und PT keine entsprechenden Nachteile auf Ebene schwerer UE oder SUE zeigen.

Zudem zeigen die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 weder in den Funktionsskalen noch im globalen Gesundheitsstatus Hinweise auf relevante Nachteile des Tarlatamab-Arms. Ergänzend zeigte der Endpunkt FACT-G GP5, der explizit die subjektive Belastung durch Nebenwirkungen erfasst, keine Hinweise auf eine erhöhte Beeinträchtigung unter Tarlatamab.

Insgesamt deutet die Gesamtschau aus UE-Daten und patientenberichteten Endpunkten darauf hin, dass die in Tabelle 4-64 zuungunsten von Tarlatamab beobachteten Unterschiede bei einzelnen unerwünschten Ereignissen nicht mit einer wahrnehmbaren Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergingen.

Die Ergebnisse zu den statistisch signifikanten SOC und PT sind in Tabelle 4-64 dargestellt, alle weiteren Ergebnisse sind dem Anhang 4-G zu entnehmen. Die Kaplan-Meier-Kurven finden sich nachfolgend (Abbildung 53 bis Abbildung 82).

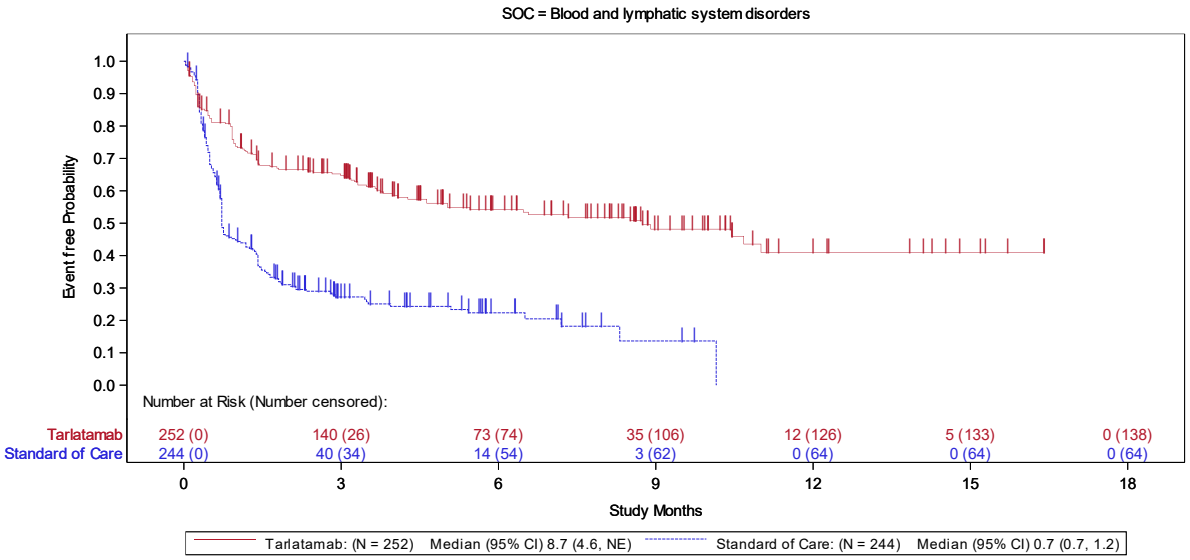


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Quelle: (61)

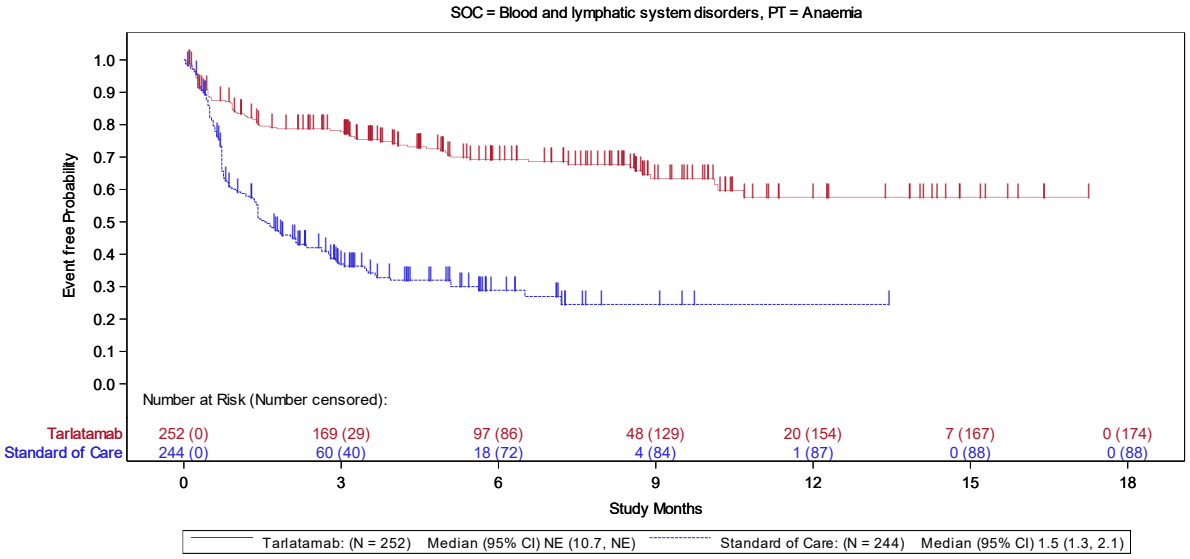


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Anämie
Quelle: (61)

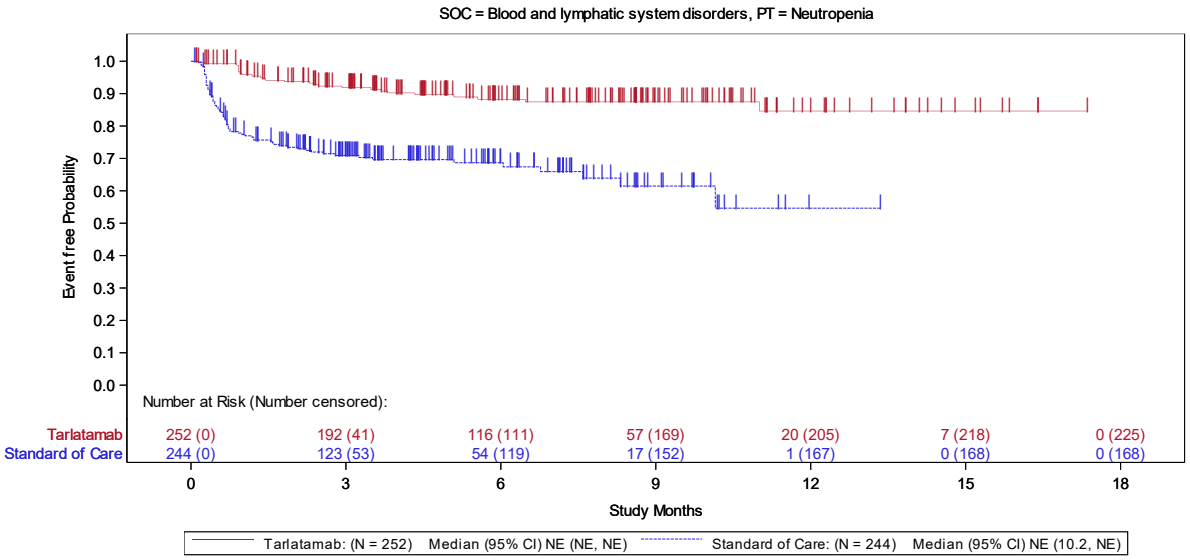


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Neutropenie
Quelle: (61)

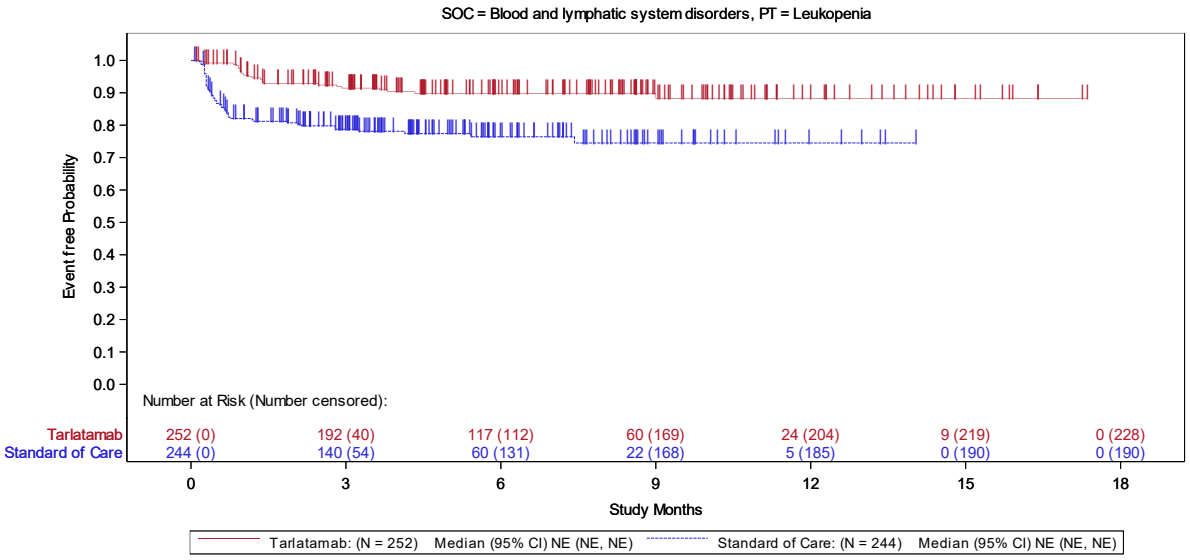


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Leukopenie
Quelle: (61)

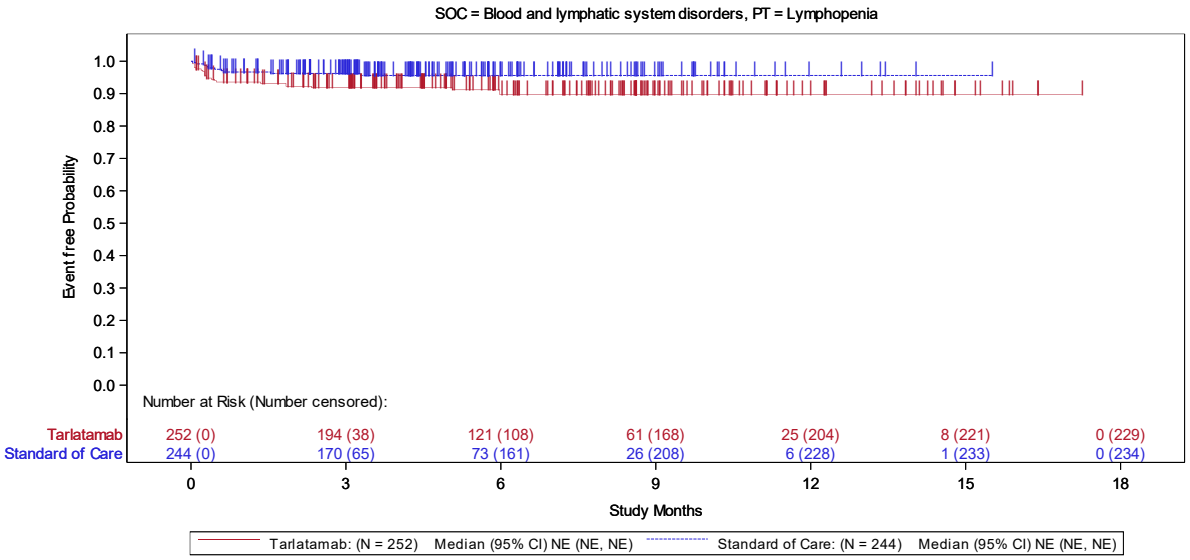


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Lymphopenie
Quelle: (61)

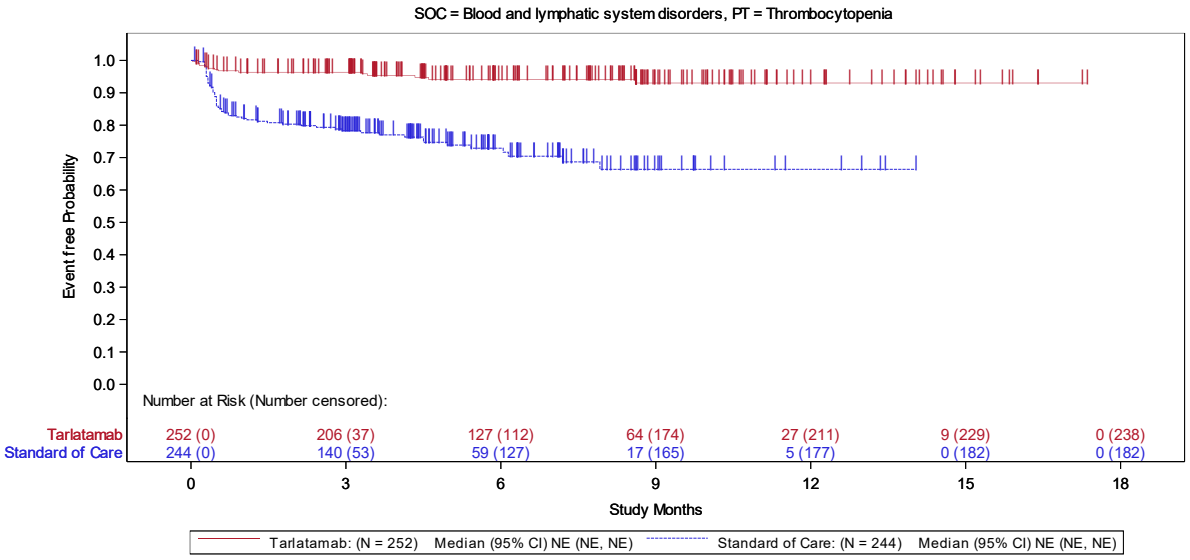


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Thrombozytopenie
Quelle: (61)

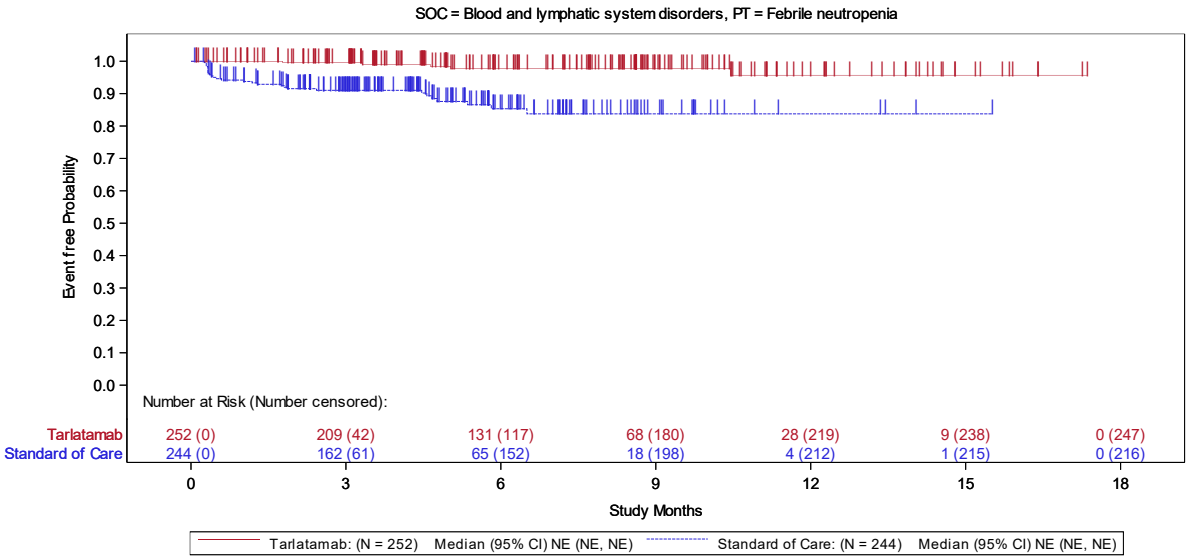


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Febrile Neutropenie
Quelle: (61)

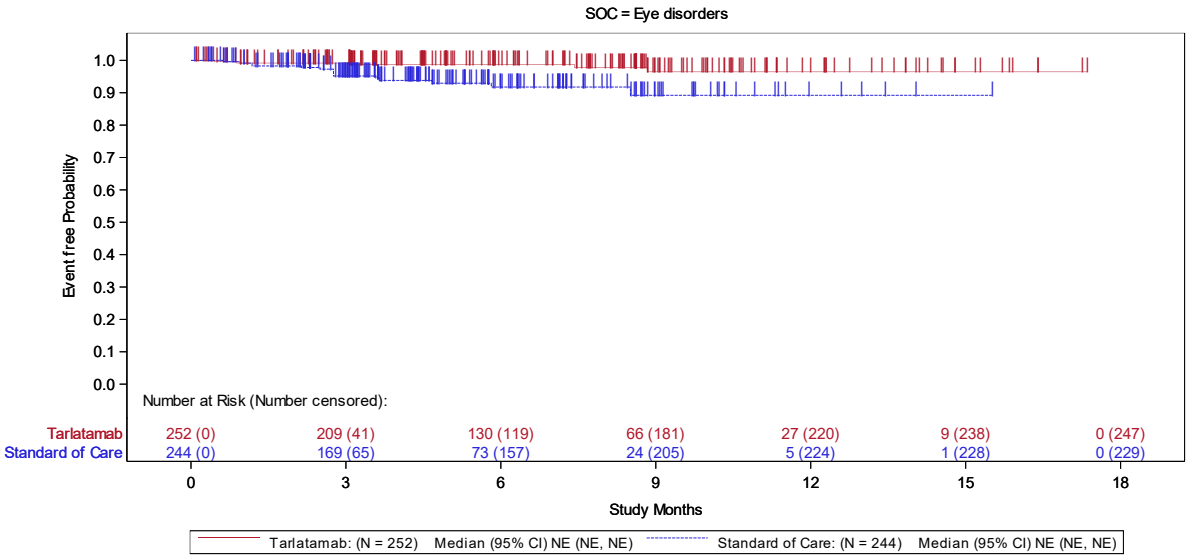


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Augenerkrankungen
Quelle: (61)

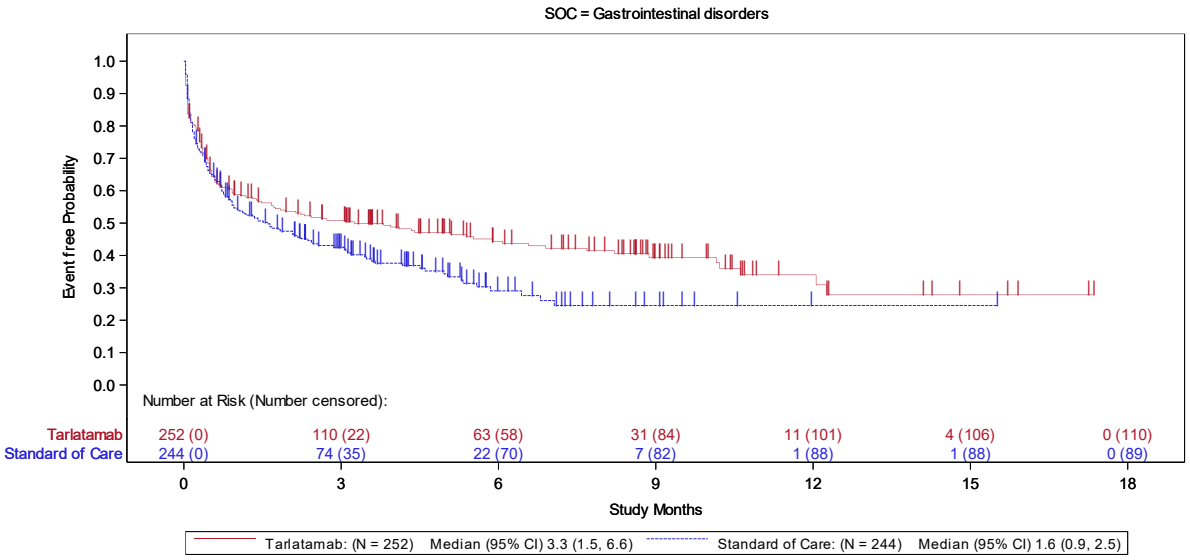


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Quelle: (61)

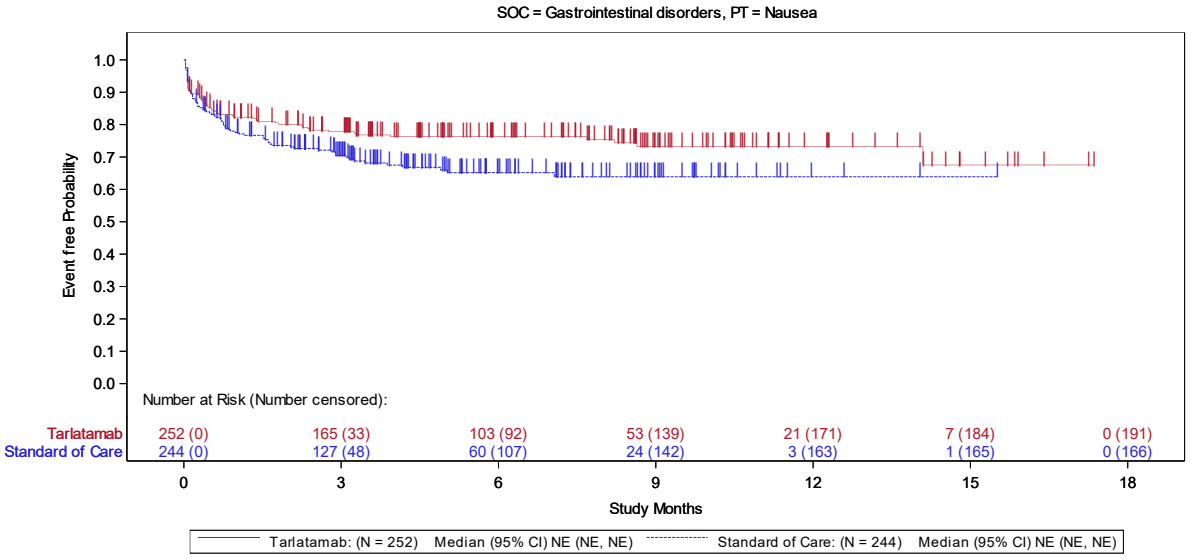


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Übelkeit
Quelle: (61)

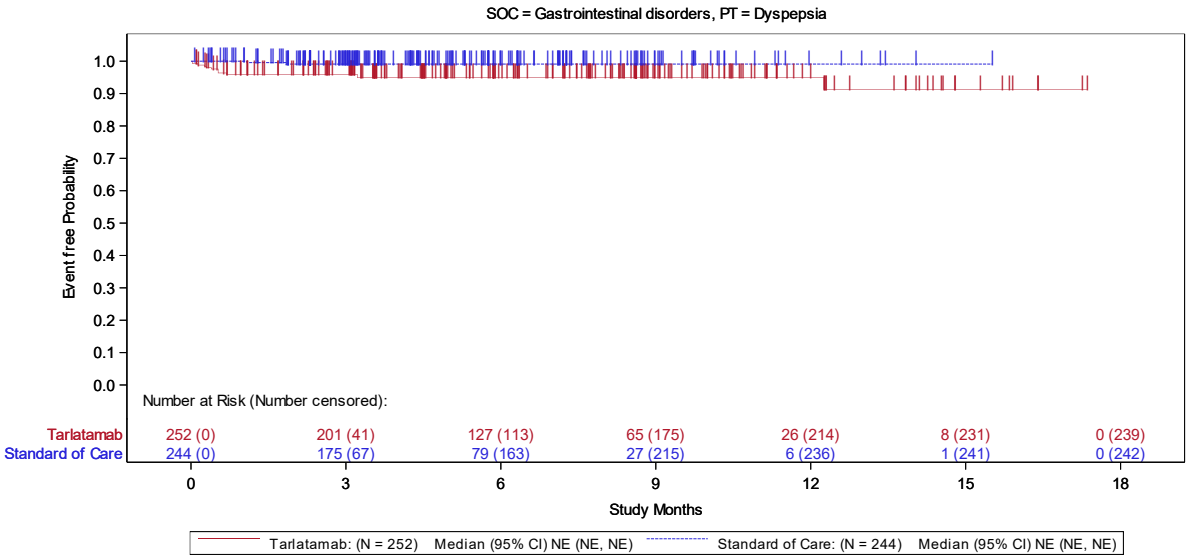


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Dyspepsie
Quelle: (61)

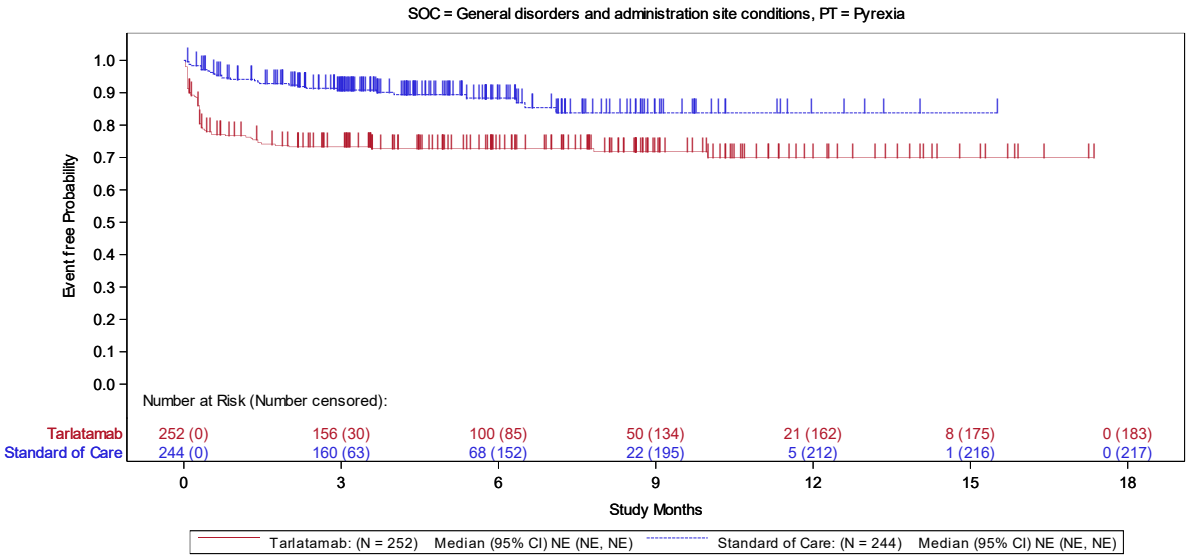


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Fieber
Quelle: (61)

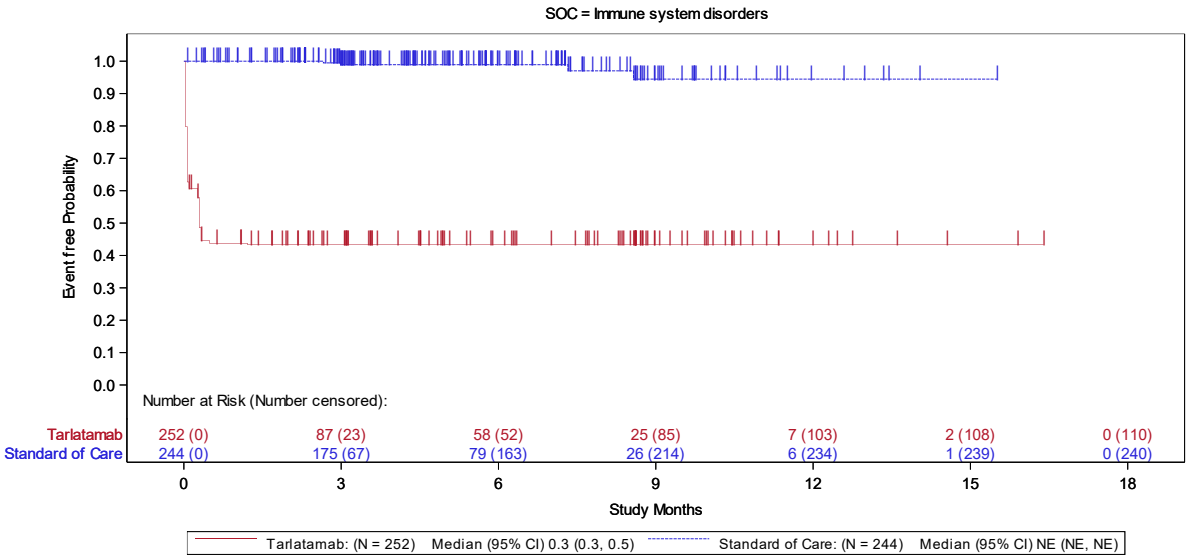


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Immunsystems
Quelle: (61)

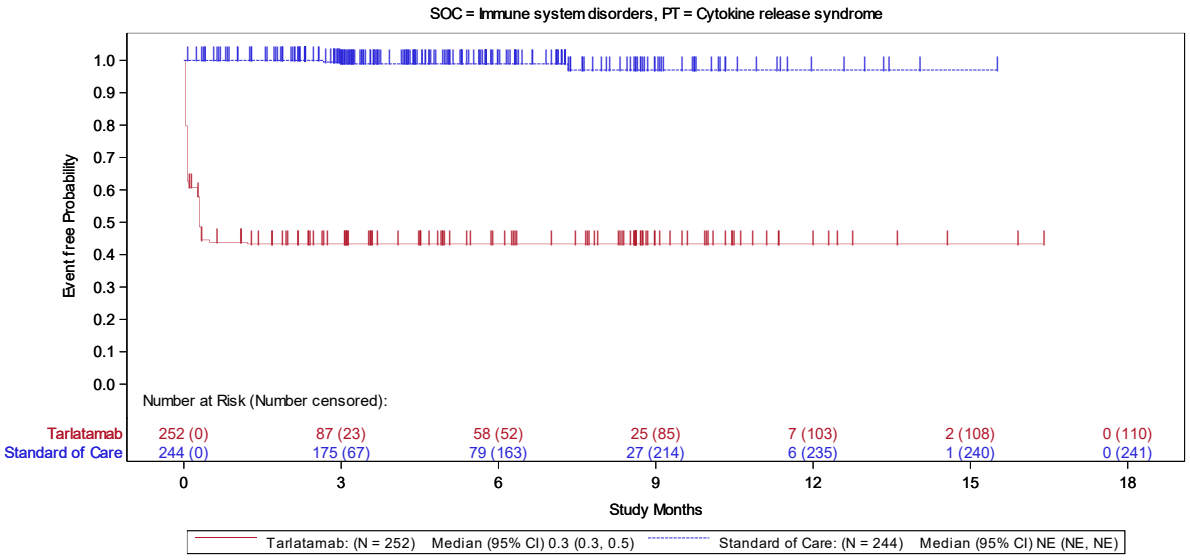


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Zytokin-Freisetzungssyndrom
Quelle: (61)

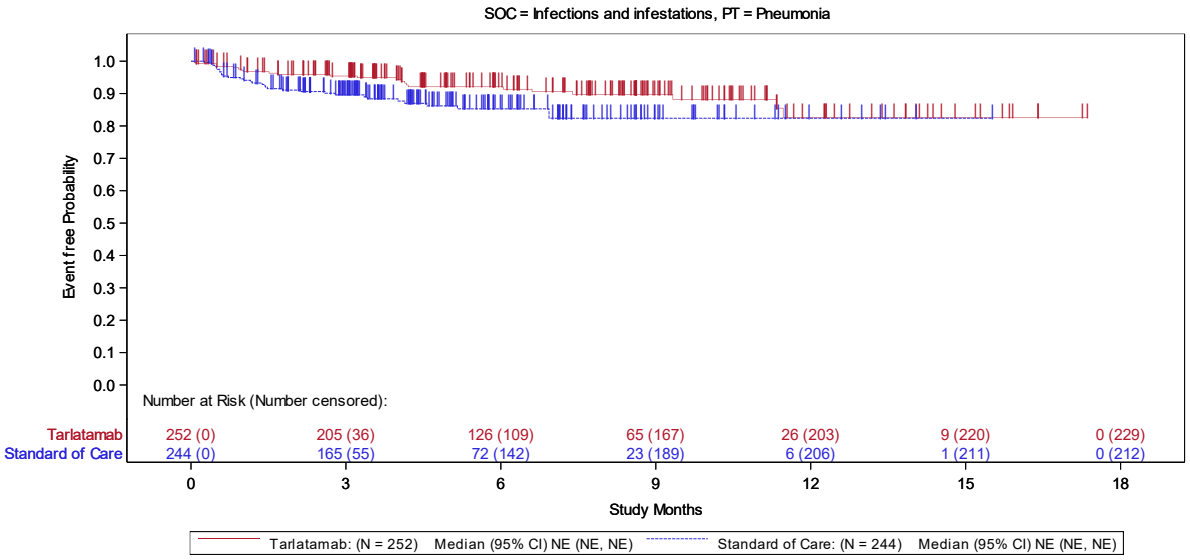


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Pneumonie
Quelle: (61)

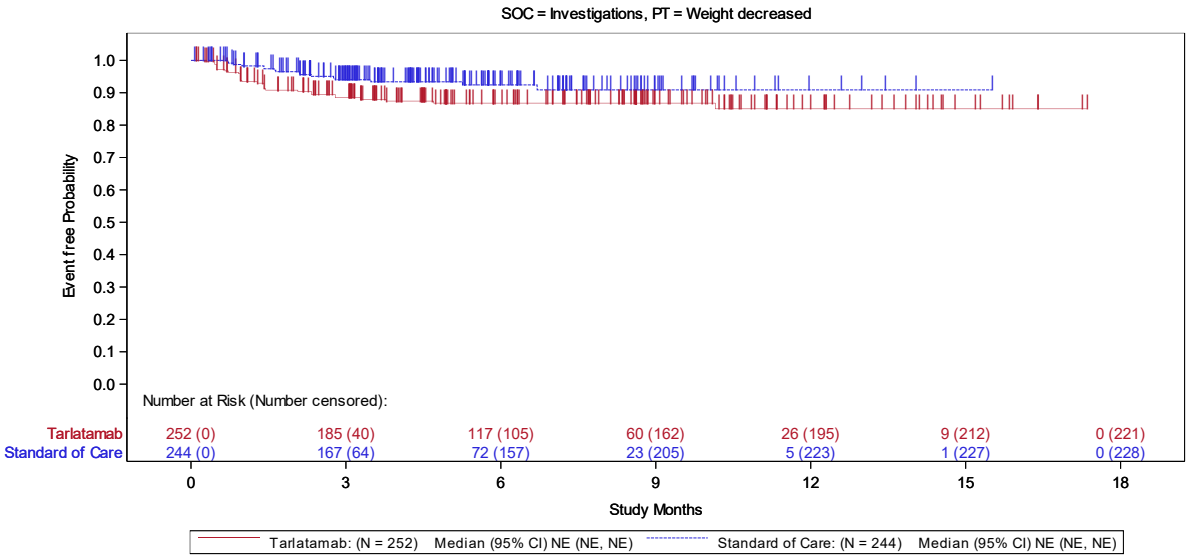


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Gewicht erniedrigt
Quelle: (61)

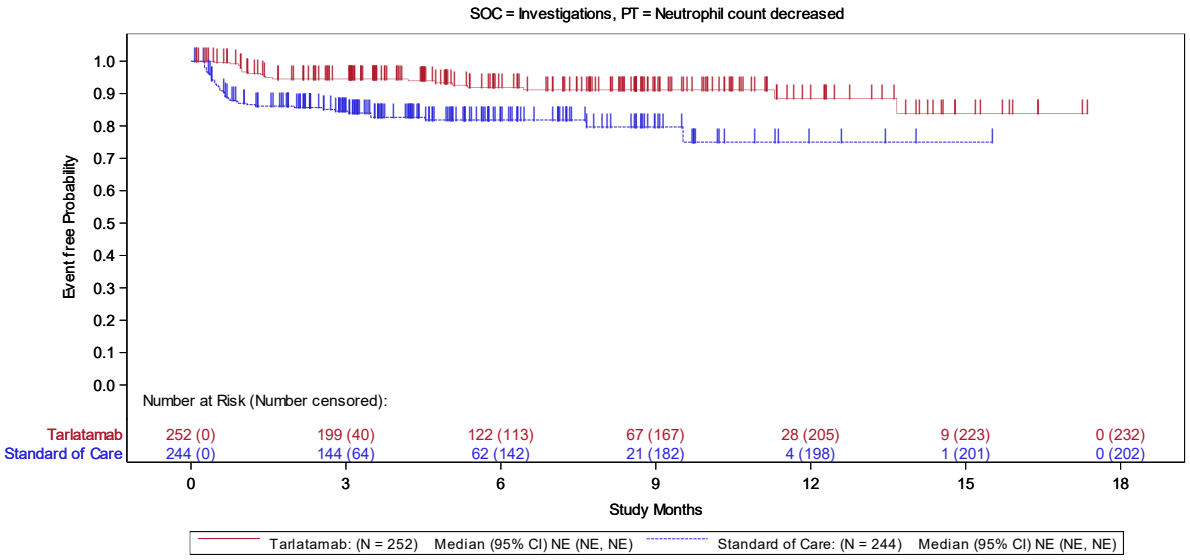


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Neutrophilenzahl erniedrigt
Quelle: (61)

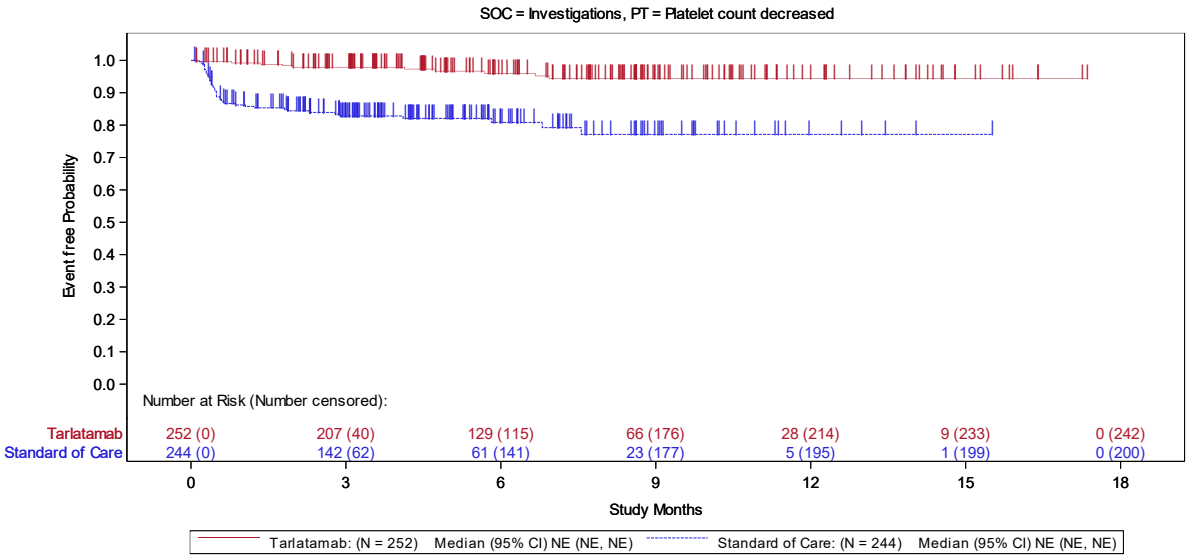


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Thrombozytenzahl erniedrigt
Quelle: (61)

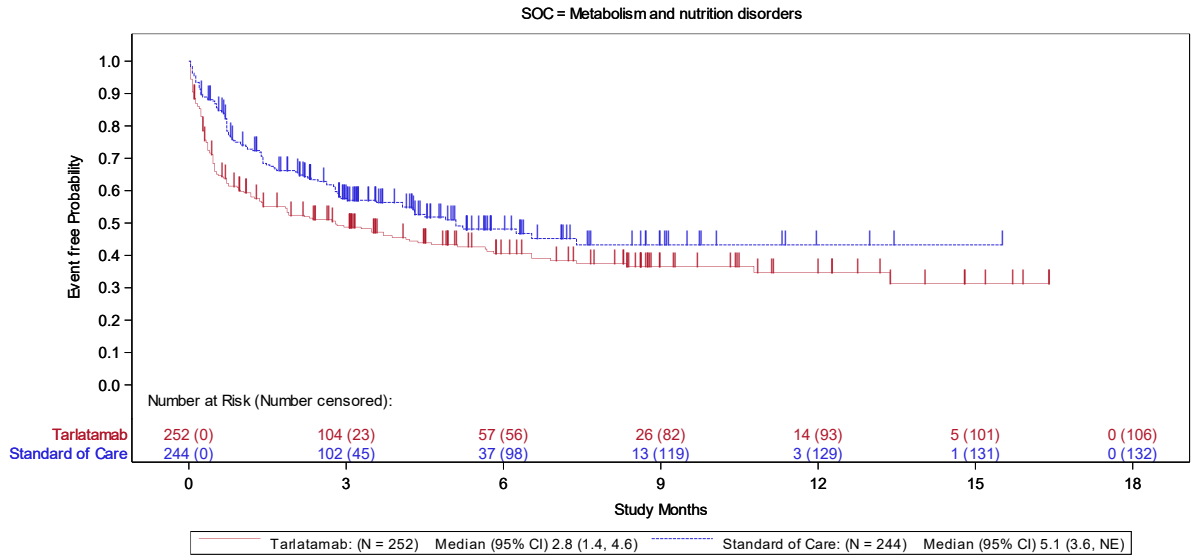


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Quelle: (61)

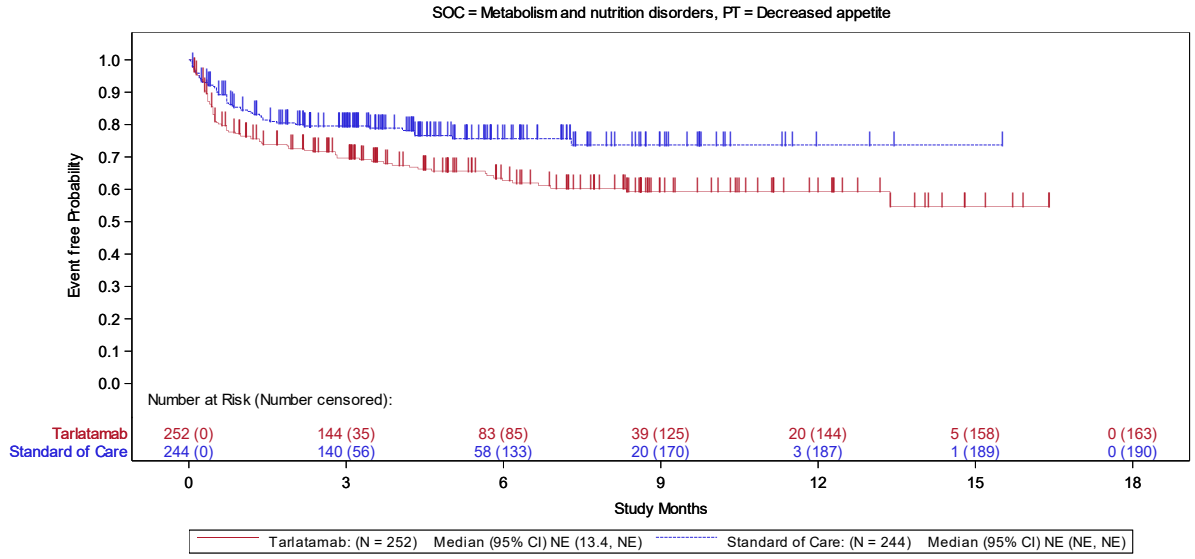


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Appetit vermindert
Quelle: (61)

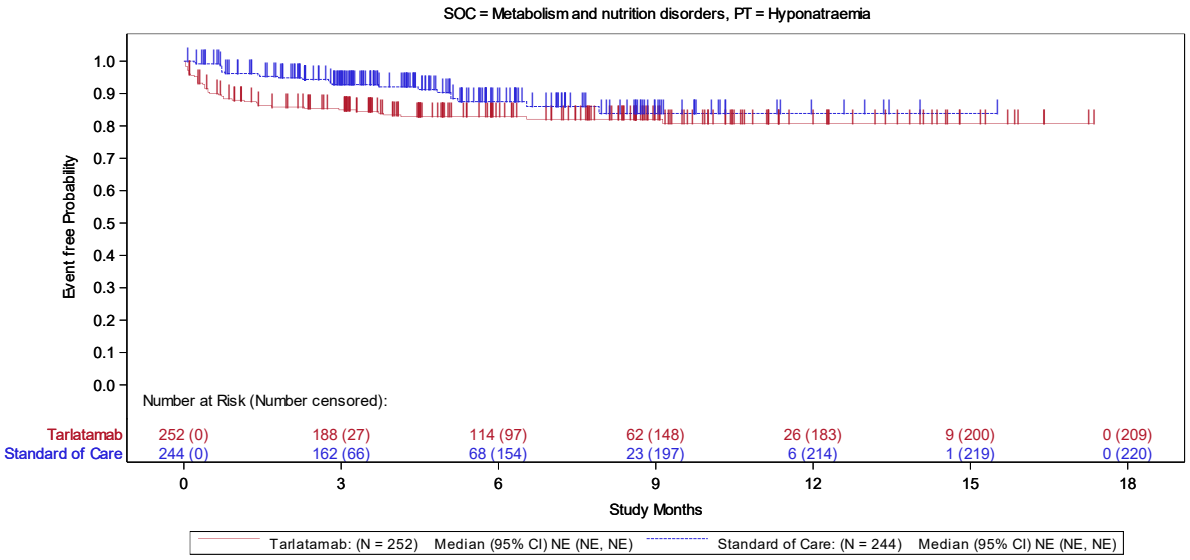


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Hyponatriämie
Quelle: (61)

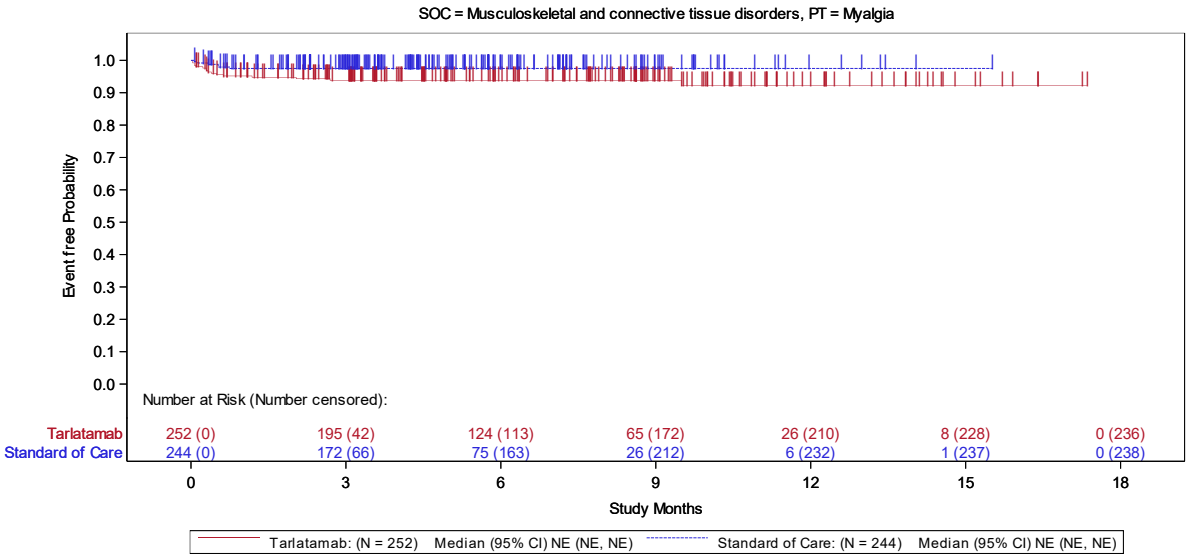


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Myalgie
Quelle: (61)

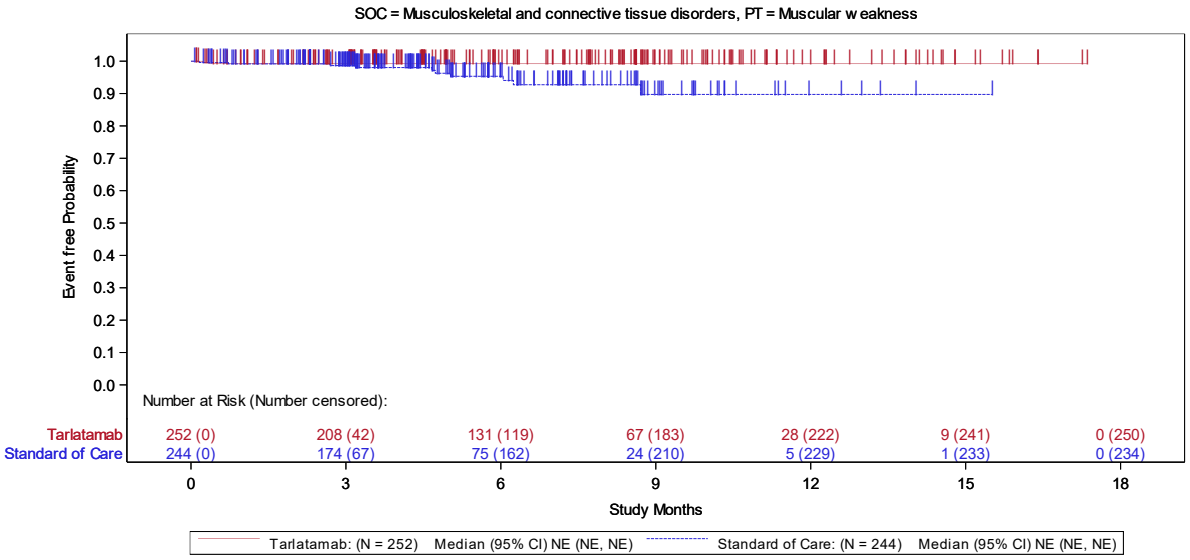


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Muskuläre Schwäche
Quelle: (61)

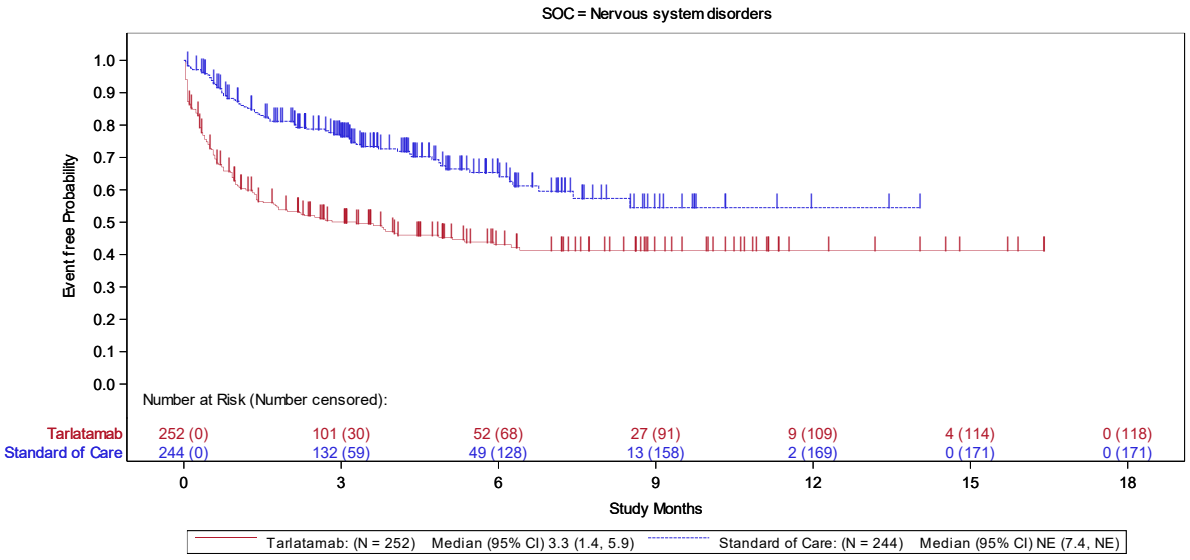


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Nervensystems
Quelle: (61)

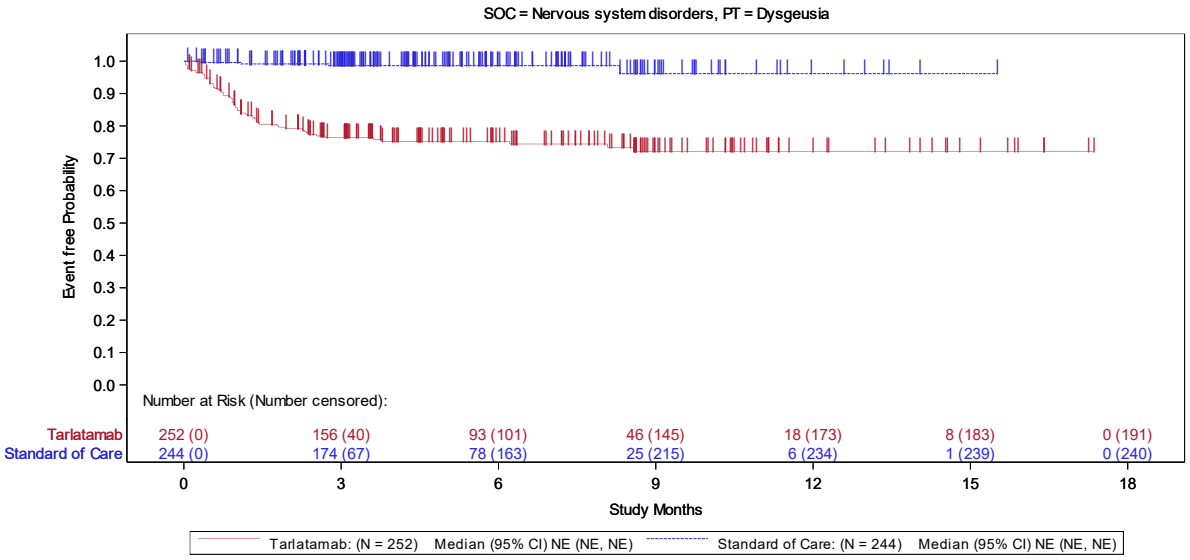


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Dysgeusie
Quelle: (61)

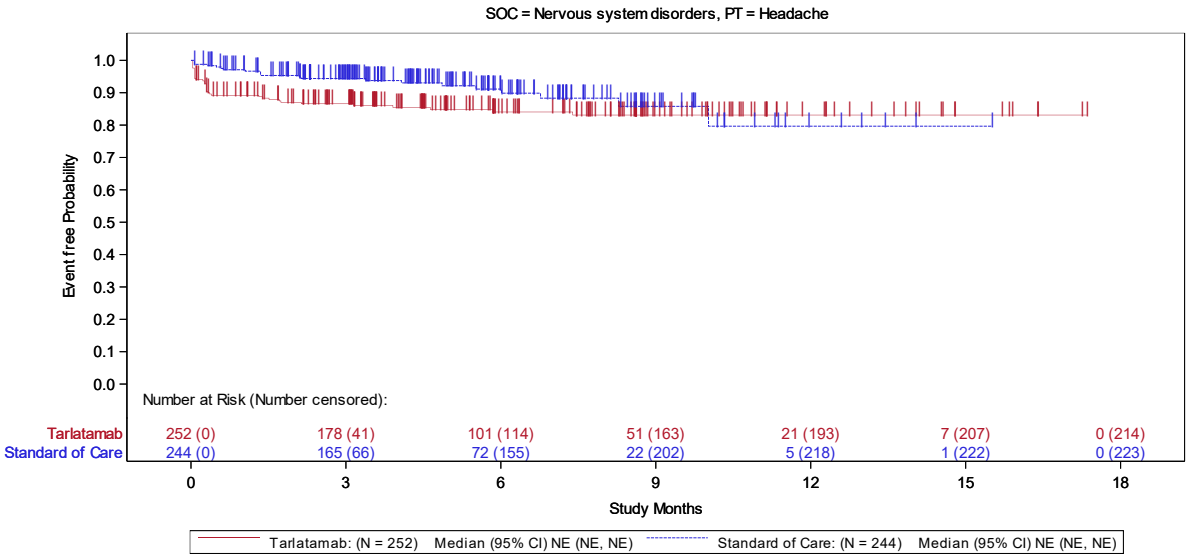


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Kopfschmerzen
Quelle: (61)

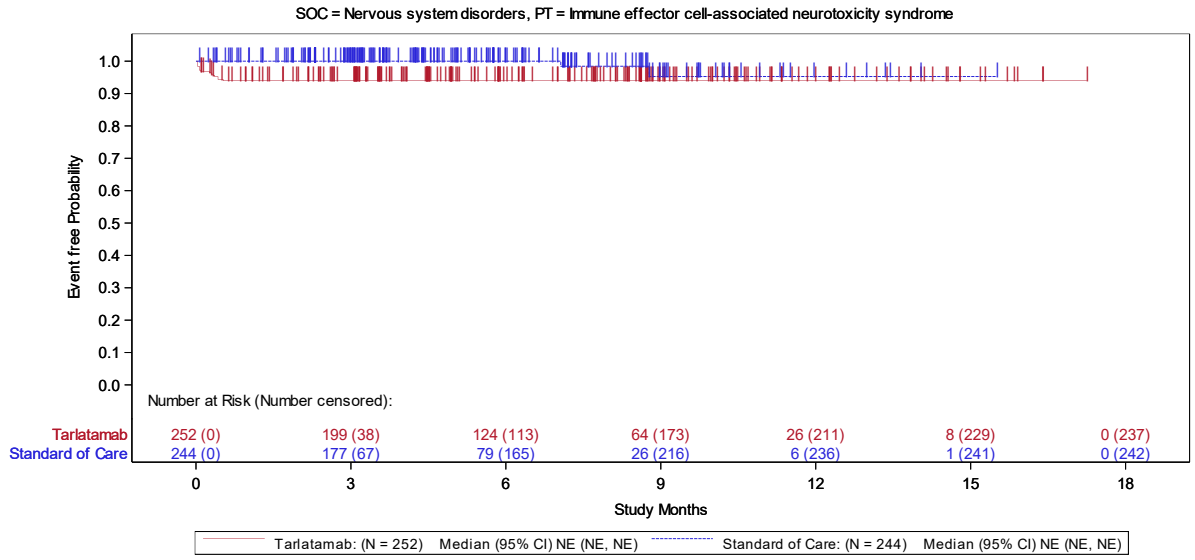


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
Quelle: (61)

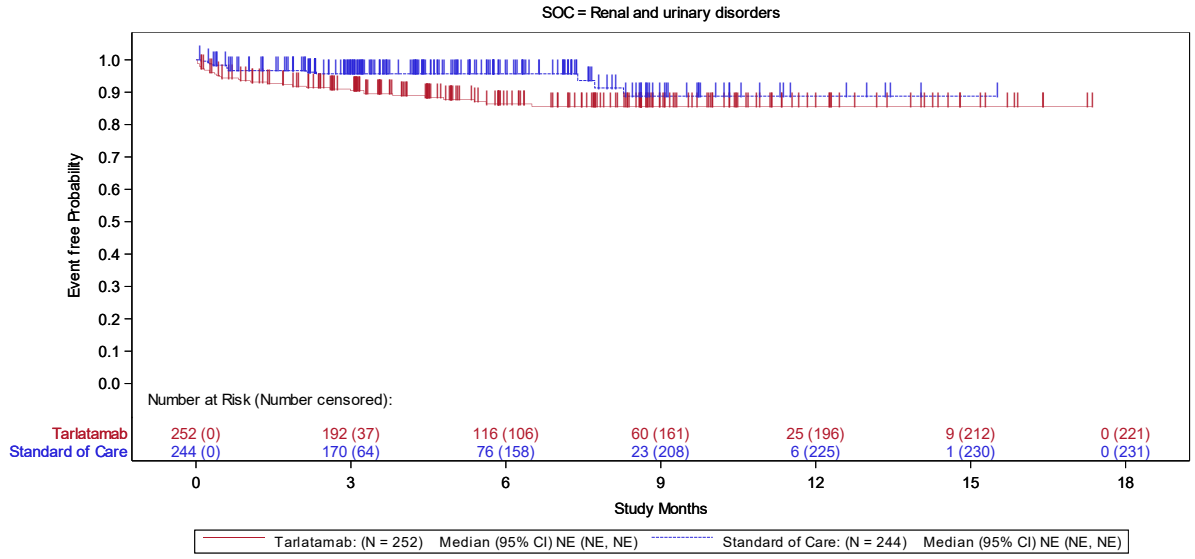


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Quelle: (61)

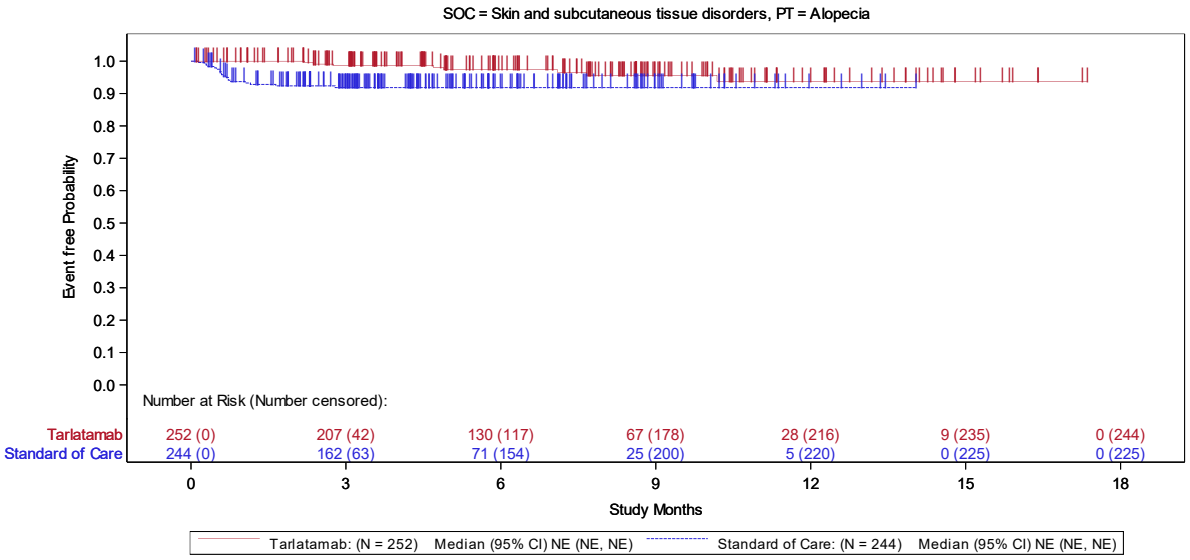


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Alopezie
Quelle: (61)

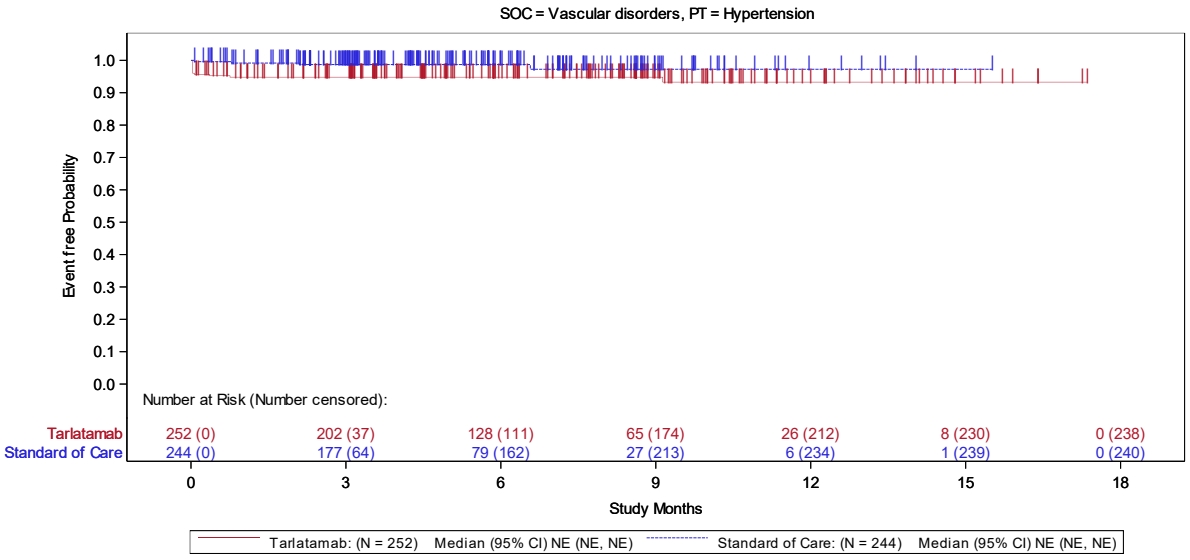


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Hypertonie
Quelle: (61)

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % bzw. ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt (SOC)	40/252 (15,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	117/244 (48,0)	4,8 [2,9; 8,3]	0,22 [0,15; 0,32] p < 0,001
Anämie (PT)	11/252 (4,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	70/244 (28,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,11 [0,06; 0,21] p < 0,001
Neutropenie (PT)	15/252 (6,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	57/244 (23,4)	N.B. [10,2; N.B.]	0,21 [0,12; 0,37] p < 0,001
Leukopenie (PT)	4/252 (1,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	34/244 (13,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,10 [0,04; 0,29] p < 0,001
Thrombozytopenie (PT)	2/252 (0,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	28/244 (11,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,06 [0,01; 0,25] p < 0,001
Febrile Neutropenie (PT)	5/252 (2,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	28/244 (11,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,13 [0,05; 0,35] p < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt (SOC)	32/252 (12,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	42/244 (17,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,62 [0,39; 0,99] p = 0,042
Untersuchungen					
Gesamt (SOC)	33/252 (13,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	54/244 (22,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,48 [0,31; 0,74] p < 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	5/252 (2,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	11/244 (4,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,36 [0,12; 1,04] p = 0,049
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	10/252 (4,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	28/244 (11,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,28 [0,13; 0,58] p < 0,001

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Thrombozytenzahl erniedrigt (PT)	1/252 (0,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	20/244 (8,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,04 [0,01; 0,33] p < 0,001

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; Safety Analysis Set

In der Tabelle werden nur die schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Eine vollständige Darstellung der UE nach SOC/PT findet sich in Anhang 4-G.

a: 95 %-KI basierend auf der geschätzten Varianz der log-log-Transformation der Kaplan-Meier-Schätzung

b: basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test

Quelle: (61)

Hinsichtlich der schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT zeigten sich durchweg statistisch signifikante Vorteile für Tarlatamab in 3 SOC und 8 PT.

Innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ergaben sich signifikante Vorteile sowohl auf SOC-Ebene als auch für die zugehörigen PT, einschließlich Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie und febriler Neutropenie, die unter Tarlatamab jeweils seltener auftraten. Auch für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tarlatamab.

Darüber hinaus bestanden in der SOC Untersuchungen signifikante Vorteile im Tarlatamab-Arm, die sich insbesondere in niedrigeren Raten bei den PT Leukozytenzahl erniedrigt, Neutrophilenzahl erniedrigt und Thrombozytenzahl erniedrigt widerspiegelten.

Die detaillierten Ergebnisse zu den statistisch signifikanten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT sind in Tabelle 4-65 dargestellt, alle weiteren Ergebnisse sind dem Anhang 4-G zu entnehmen. Die Kaplan-Meier-Kurven finden sich nachfolgend (Abbildung 83 bis Abbildung 93).

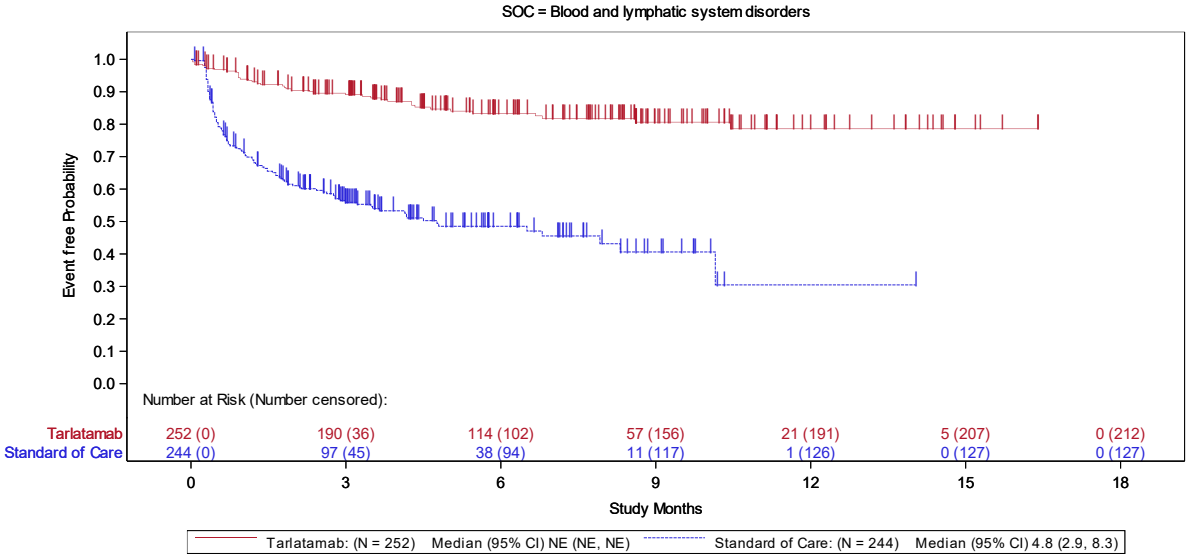


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Quelle: (61)

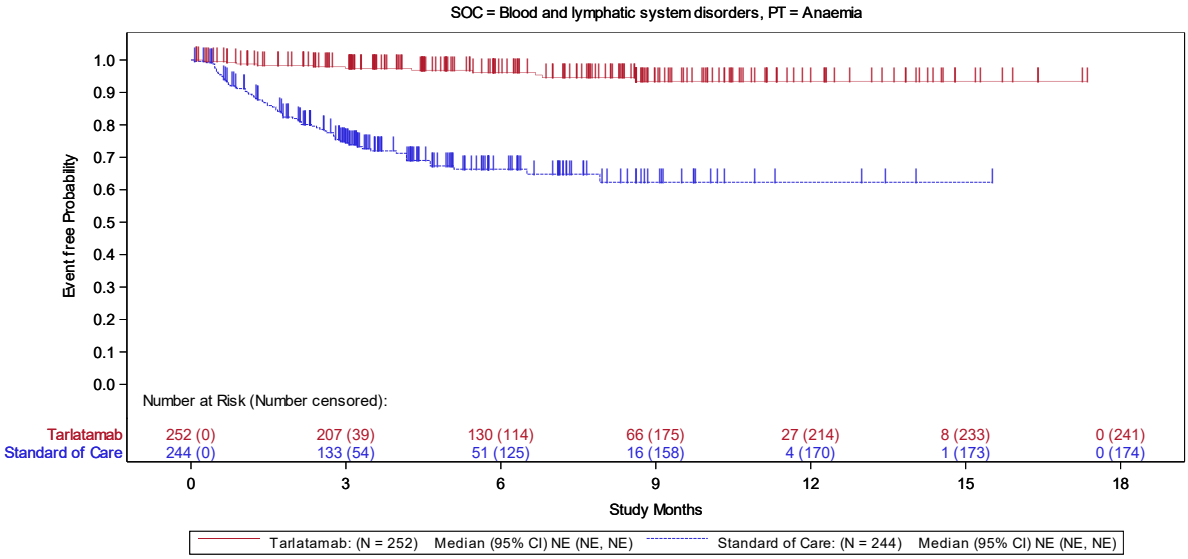


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Anämie
Quelle: (61)

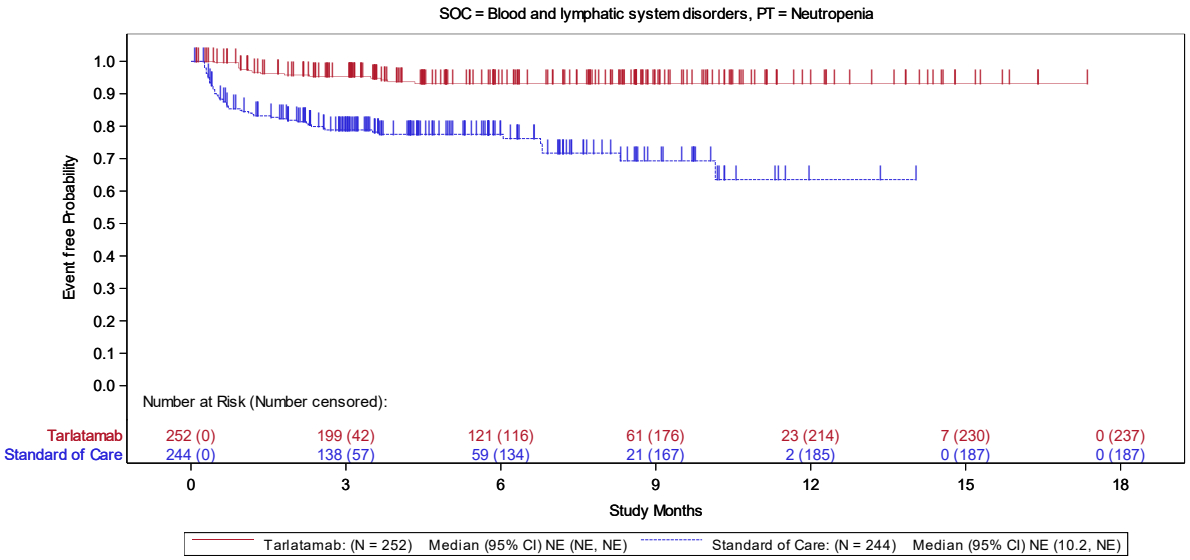


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Neutropenie
Quelle: (61)

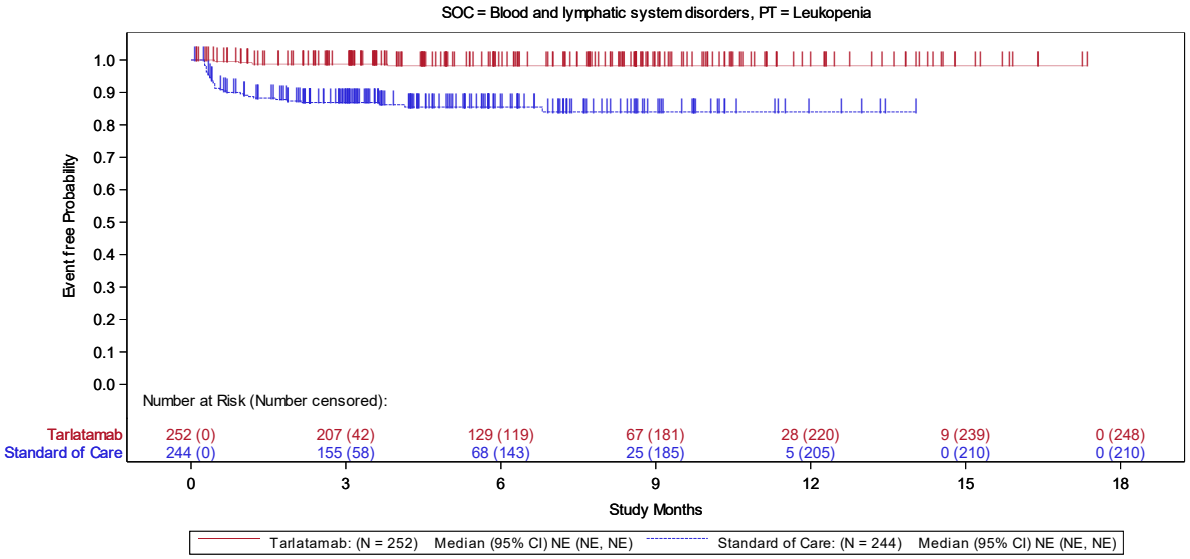


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Leukopenie
Quelle: (61)

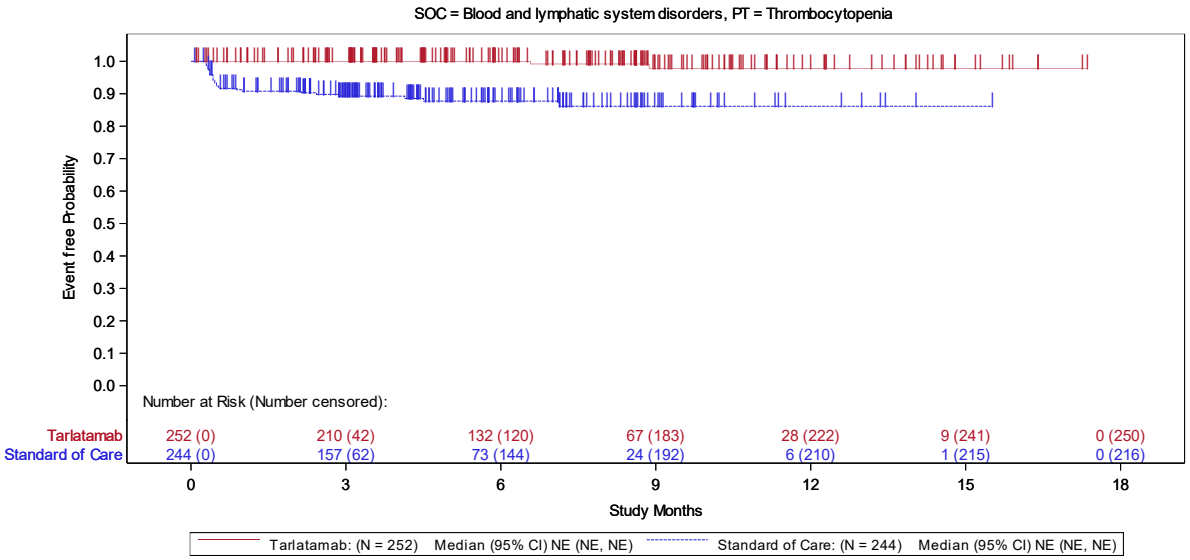


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Thrombozytopenie
Quelle: (61)

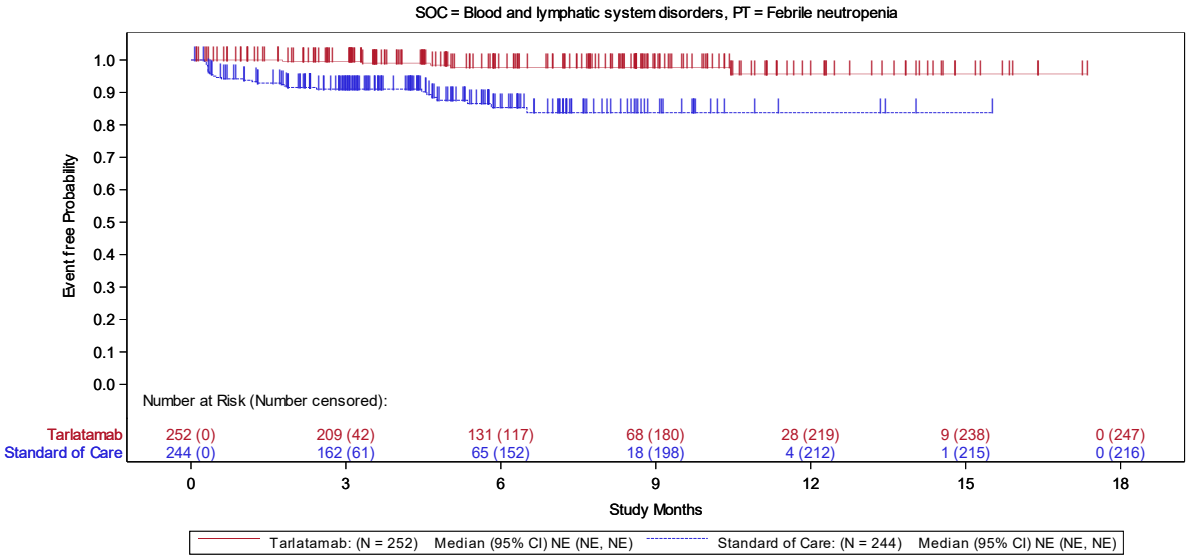


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Febrile Neutropenie
Quelle: (61)

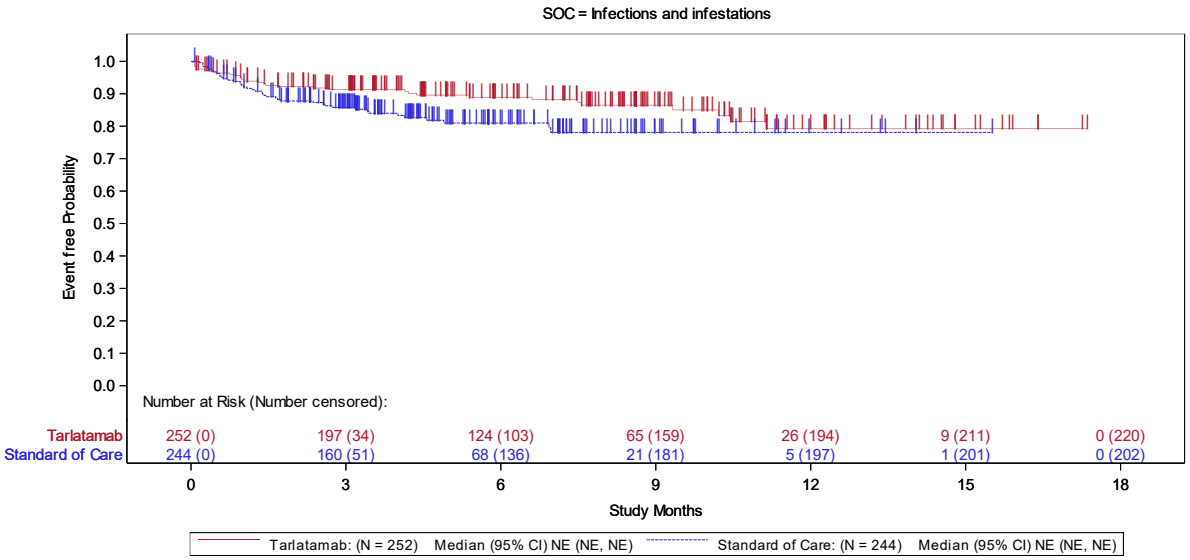


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Quelle: (61)

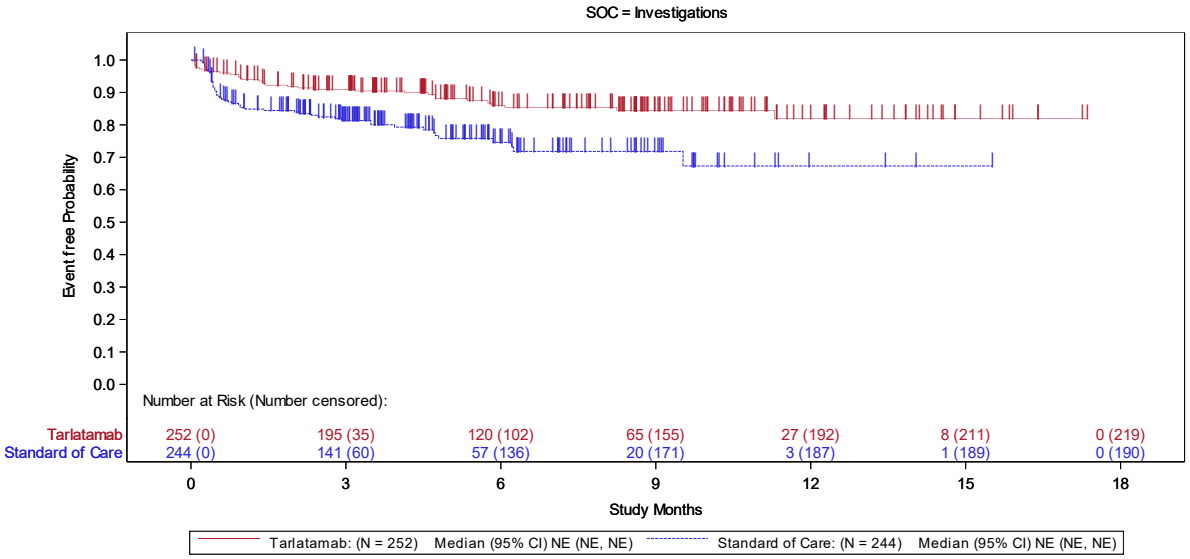


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Untersuchungen
Quelle: (61)

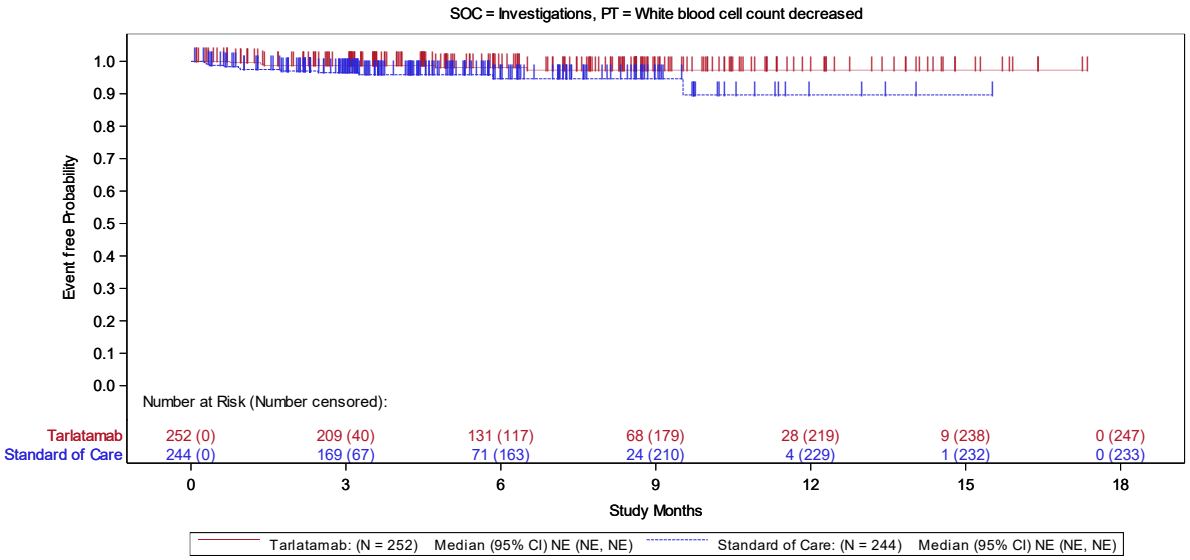


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Leukozytenzahl erniedrigt
Quelle: (61)

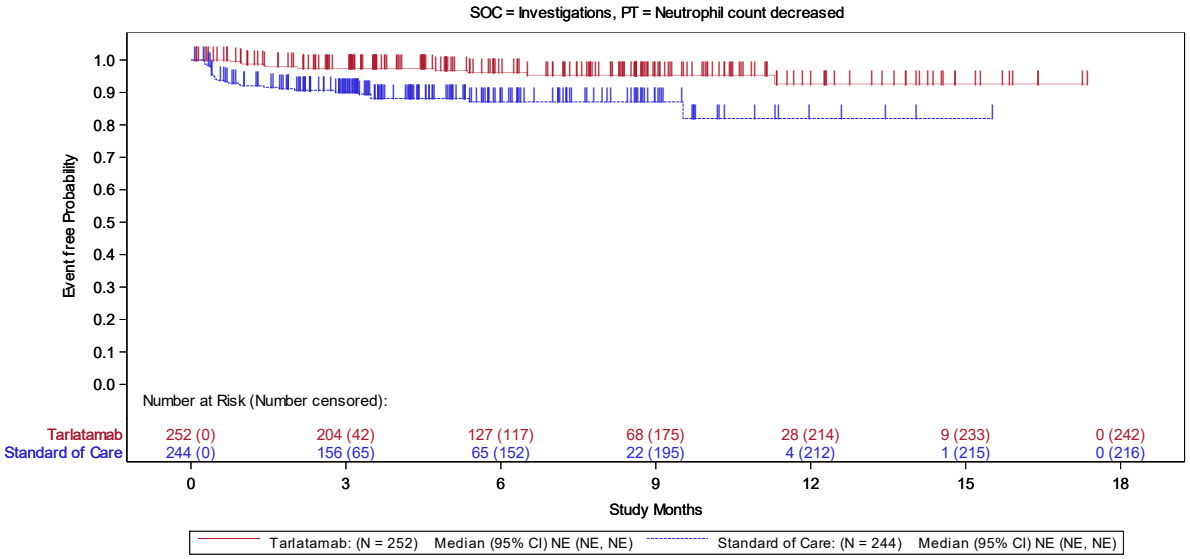


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Neutrophilenzahl erniedrigt
Quelle: (61)

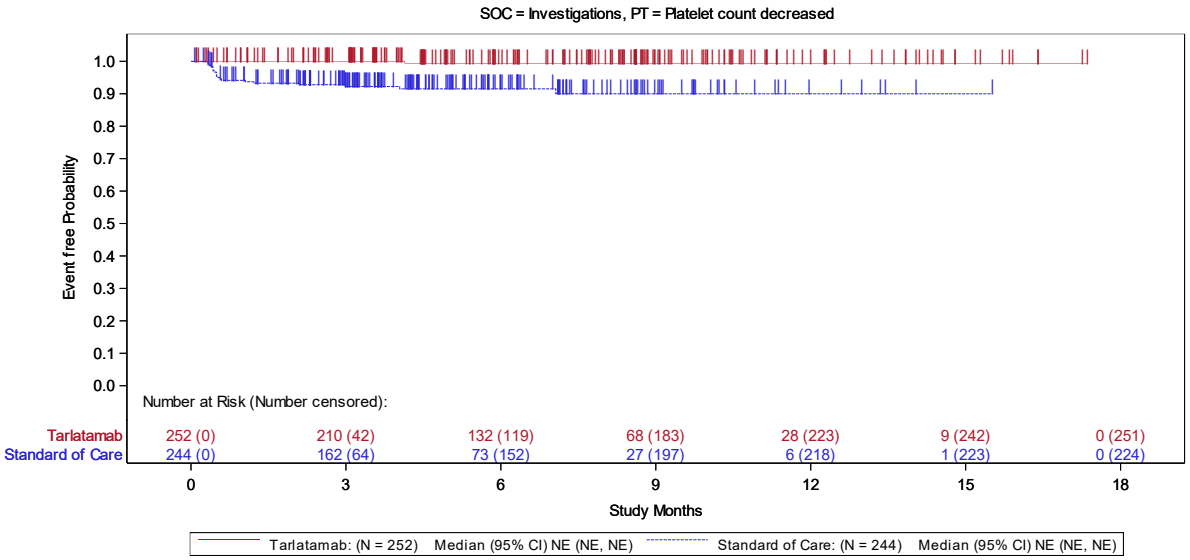


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Thrombozytenzahl erniedrigt
Quelle: (61)

SUE nach SOC/PT

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit (SUE nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % bzw. ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt (SOC)	6/252 (2,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	45/244 (18,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,10 [0,04; 0,24] p < 0,001
Febrile Neutropenie (PT)	5/252 (2,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	24/244 (9,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,16 [0,06; 0,42] p < 0,001
Anämie (PT)	1/252 (0,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	10/244 (4,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,09 [0,01; 0,70] p = 0,004
Thrombozytopenie (PT)	0/252 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	11/244 (4,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] p < 0,001

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt (SOC)	25/252 (9,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	6/244 (2,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	3,87 [1,58; 9,46] p = 0,001
Fieber (PT)	14/252 (5,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	0/244 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] p < 0,001
Erkrankungen des Immunsystems					
Gesamt (SOC)	43/252 (17,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	1/244 (0,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	45,69 [6,29; 331,59] p < 0,001
Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)	43/252 (17,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	1/244 (0,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	45,69 [6,29; 331,59] p < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt (SOC)	28/252 (11,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	43/244 (17,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,53 [0,32; 0,85] p = 0,008
Pneumonie (PT)	10/252 (4,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	21/244 (8,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,38 [0,18; 0,82] p = 0,010

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; Safety Analysis Set

In der Tabelle werden nur die SUE nach SOC/PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Eine vollständige Darstellung der UE nach SOC/PT findet sich in Anhang 4-G.

a: 95 %-KI basierend auf der geschätzten Varianz der log-log-Transformation der Kaplan-Meier-Schätzung

b: basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test

Quelle: (61)

Für den betrachteten Endpunkt ergaben sich mehrere statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tarlatamab, darunter Vorteile in 2 SOC und 3 zugehörigen PT.

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten unter Tarlatamab signifikant weniger Ereignisse auf. Dies betraf sowohl die SOC-Ebene als auch die PT Anämie, Thrombozytopenie und febrile Neutropenie, die jeweils seltener im Tarlatamab-Arm berichtet wurden. Ein weiterer Vorteil zugunsten von Tarlatamab zeigte sich in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, was sich insbesondere im PT Pneumonie widerspiegelte.

Demgegenüber wurden in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie dem dazugehörigen PT Fieber unter Tarlatamab häufiger Ereignisse beobachtet. Zudem traten in der SOC Erkrankungen des Immunsystems signifikant mehr Ereignisse auf, einschließlich des PT Zytokinfreisetzungssyndrom.

Bei der Einordnung dieser Befunde ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 weder in den Funktionsskalen noch im globalen Gesundheitsstatus Hinweise auf relevante Nachteile des Tarlatamab-Arms zeigen. Ergänzend zeigte der Endpunkt FACT-G GP5, der explizit die subjektive Belastung durch Nebenwirkungen erfasst, keine Hinweise auf eine erhöhte Beeinträchtigung unter Tarlatamab.

Insgesamt deutet die Gesamtschau aus UE-Daten und patientenberichteten Endpunkten darauf hin, dass die in Tabelle 4-66 zuungunsten von Tarlatamab beobachteten Unterschiede bei einzelnen unerwünschten Ereignissen nicht mit einer wahrnehmbaren Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergingen.

Die detaillierten Ergebnisse zu den statistisch signifikanten SUE nach SOC/PT sind in Tabelle 4-66 dargestellt, alle weiteren Ergebnisse sind dem Anhang 4-G zu entnehmen. Die Kaplan-Meier-Kurven finden sich nachfolgend (Abbildung 94 bis Abbildung 103).

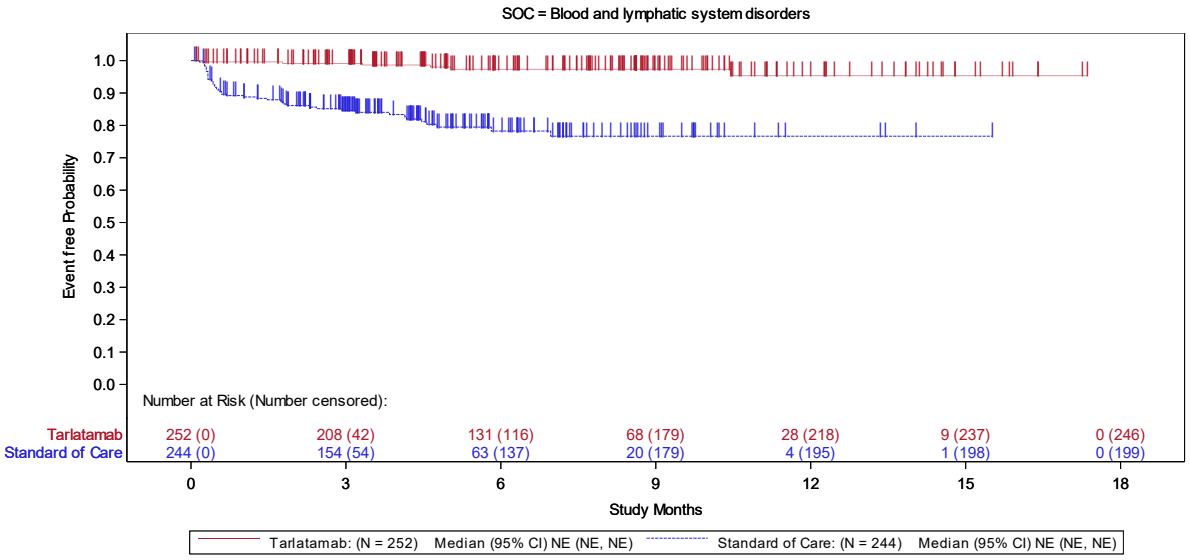


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Quelle: (61)

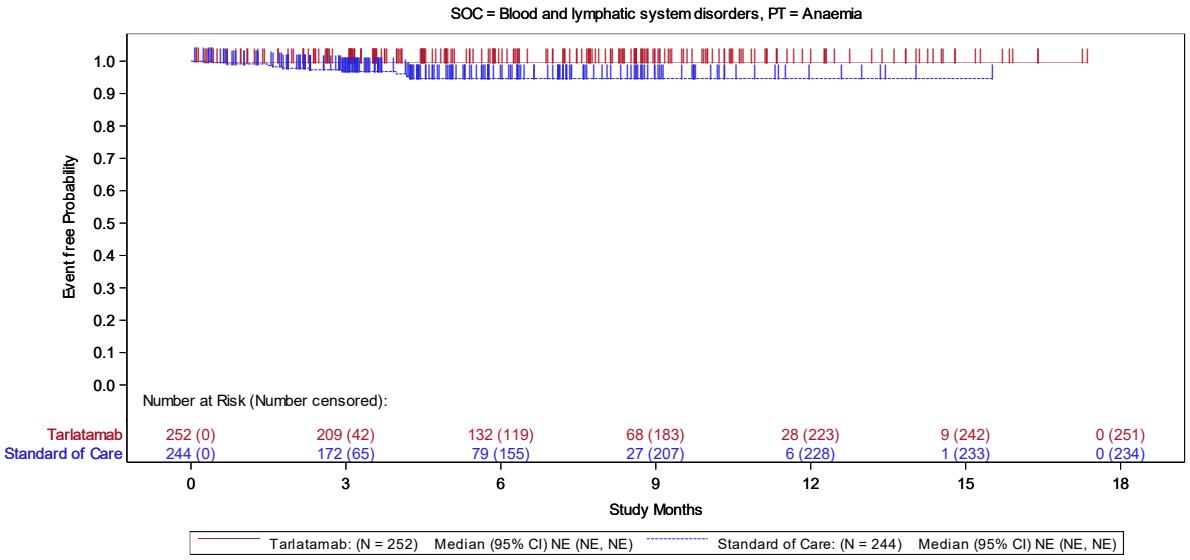


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach PT – Anämie
Quelle: (61)

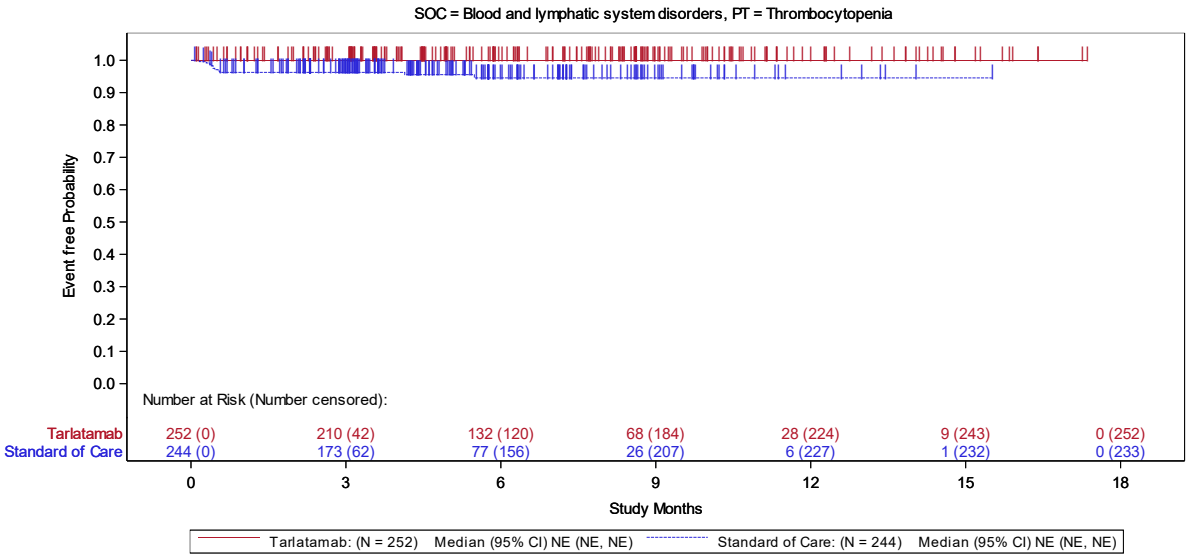


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach PT – Thrombozytopenie
Quelle: (61)

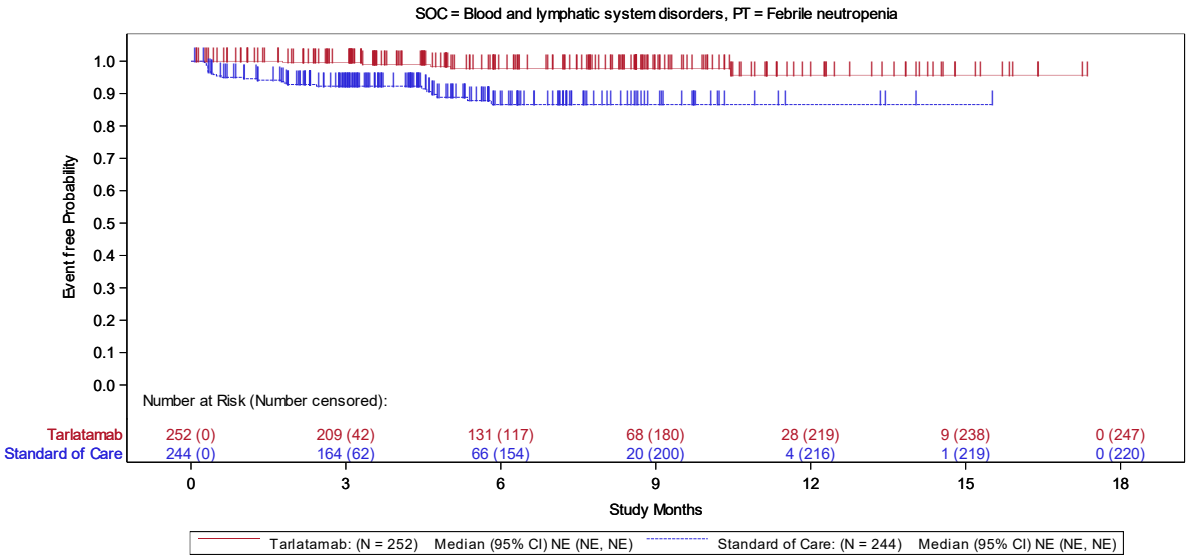


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach PT – Febrile Neutropenie
Quelle: (61)

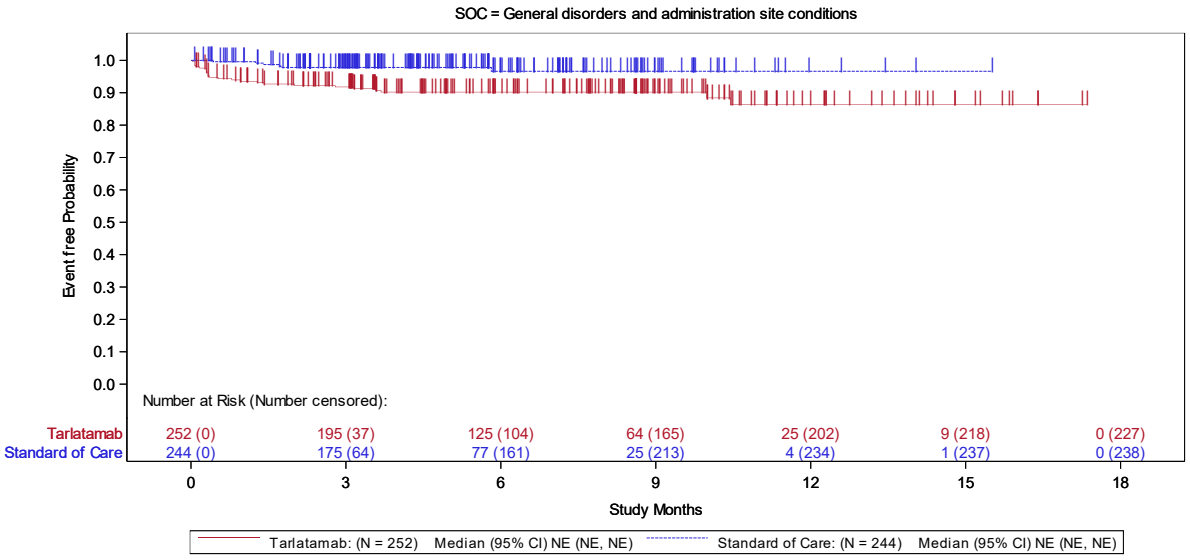


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Quelle: (61)

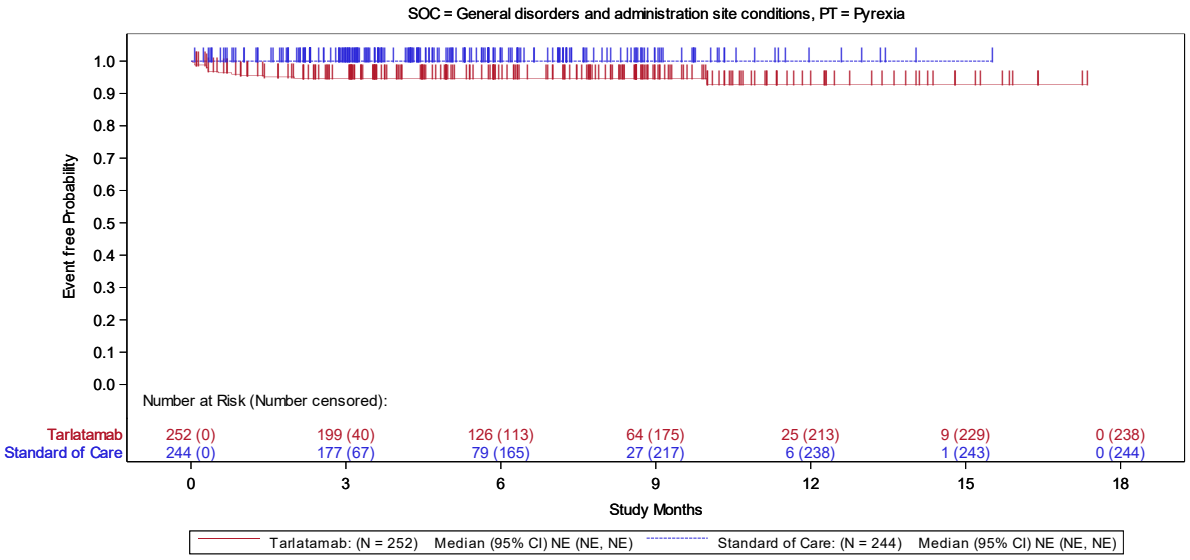


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach PT – Fieber
Quelle: (61)

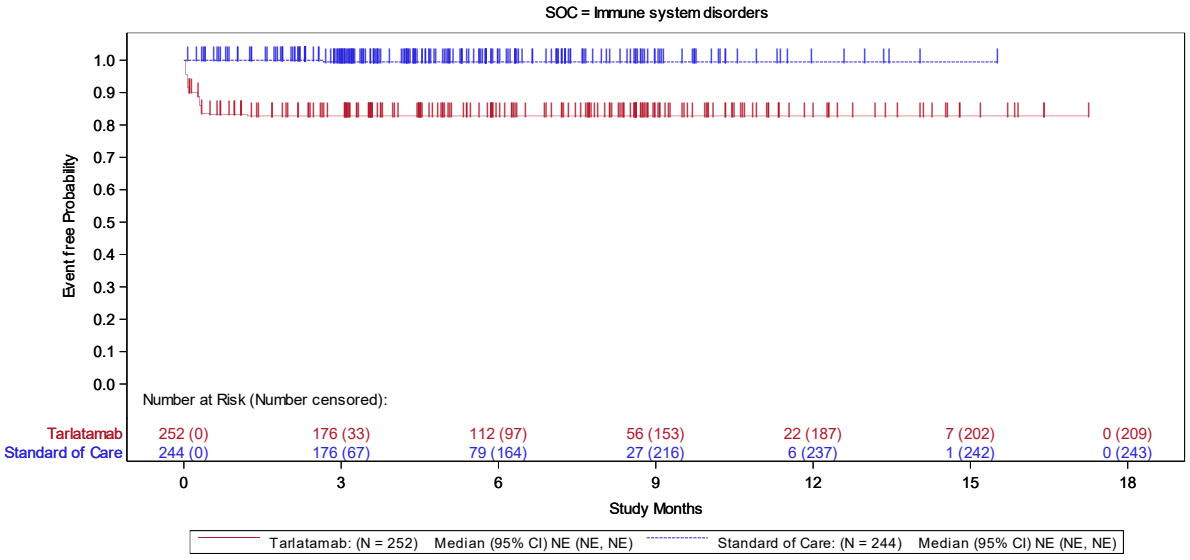


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Erkrankungen des Immunsystems
Quelle: (61)

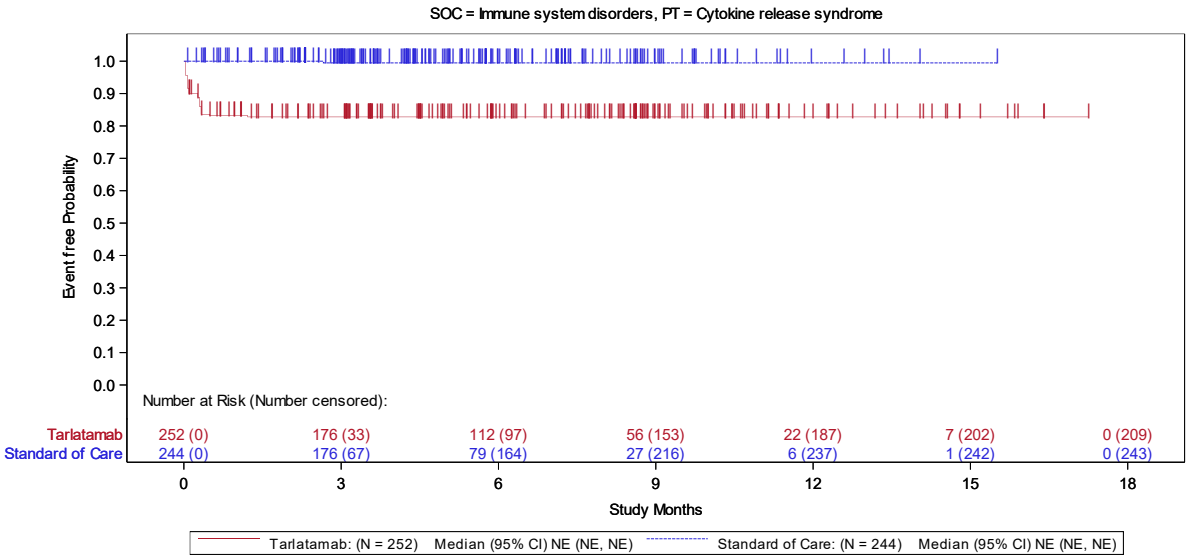


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach PT – Zytokin-Freisetzungssyndrom
Quelle: (61)

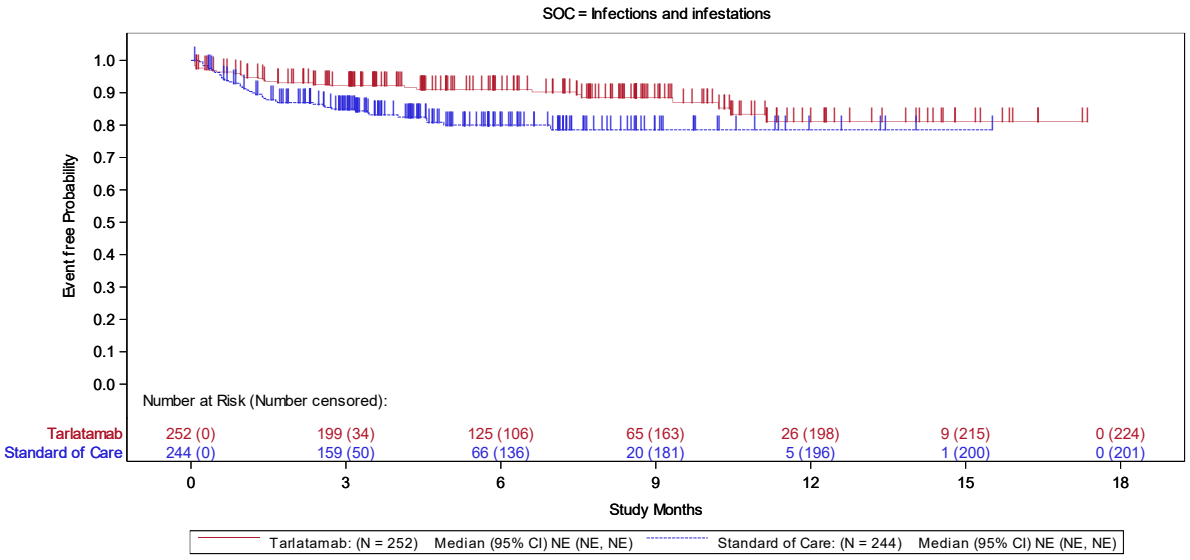


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Quelle: (61)

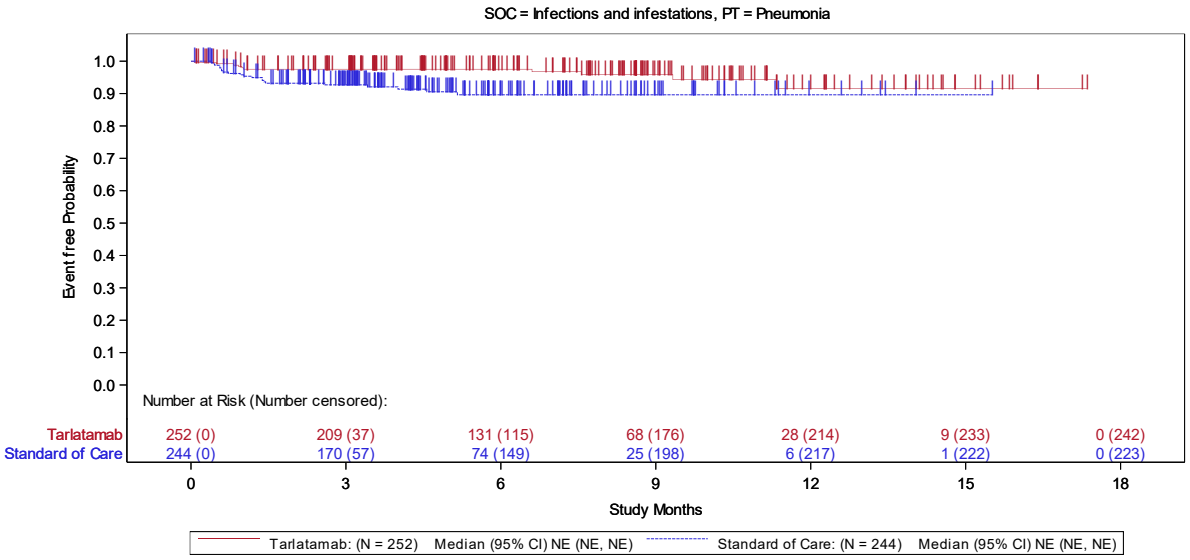


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach PT – Pneumonie
Quelle: (61)

Therapieabbrüche nach SOC/PT

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit (Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC/PT (deskriptiv))“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Systemorganklasse (SOC) **Preferred Term (PT)**	**Tarlatamab** **(N = 252)** **n (%)**	**SoC** **(N = 244)** **n (%)**
Gesamtrate an Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE	13 (5,2)	30 (12,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0 (0,0)	8 (3,3)
Anämie (PT)	0 (0,0)	3 (1,2)
Thrombozytopenie (PT)	0 (0,0)	2 (0,8)
Zytopenie (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Neutropenie (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Panzytopenie (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Herzerkrankungen (SOC)	0 (0,0)	4 (1,6)
Herzstillstand (PT)	0 (0,0)	3 (1,2)
Herz-Kreislauf-Stillstand (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	1 (0,4)	0 (0,0)
Akute Pankreatitis (PT)	1 (0,4)	0 (0,0)

Systemorganklasse (SOC) **Preferred Term (PT)**	**Tarlatamab** **(N = 252)** **n (%)**	**SoC** **(N = 244)** **n (%)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	1 (0,4)	4 (1,6)
Allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands (PT)	1 (0,4)	0 (0,0)
Asthenie (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Brustschmerz (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Fatigue (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Schmerz (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Leber und der Gallenwege (SOC)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hepatotoxizität (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	2 (0,8)	0 (0,0)
Zytokinfreisetzungssyndrom (PT)	1 (0,4)	0 (0,0)
Überempfindlichkeit (PT)	1 (0,4)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	3 (1,2)	4 (1,6)
Pneumonie (PT)	3 (1,2)	2 (0,8)
Infektion der Atemwege (PT)	0 (0,0)	2 (0,8)
Untersuchungen (SOC)	0 (0,0)	1 (0,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	0 (0,0)	1 (0,4)
Verminderter Appetit (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (SOC)	0 (0,0)	2 (0,8)
Knochenschmerz (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Dysponese (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Neubildungen gutartig, bösartig und nicht näher bezeichnet (einschl, Zysten und Polypen) (SOC)	0 (0,0)	2 (0,8)
Hämangioperizytom (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Fortschreiten einer bösartigen Neubildung (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	3 (1,2)	3 (1,2)
Epilepsie (PT)	1 (0,4)	0 (0,0)
Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (PT)	1 (0,4)	0 (0,0)
Tonisch-klonischer Krampfanfall (PT)	1 (0,4)	0 (0,0)
Hirnödem (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Paraneoplastische Enzephalomyelitis (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Periphere motorische Neuropathie (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)

Systemorganklasse (SOC) **Preferred Term (PT)**	**Tarlatamab** **(N = 252)** **n (%)**	**SoC** **(N = 244)** **n (%)**
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0 (0,0)	1 (0,4)
Verwirrtheitszustand (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Ruhelosigkeit (PT)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (SOC)	1 (0,4)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung (PT)	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)	1 (0,4)	3 (1,2)
Pneumonitis (PT)	1 (0,4)	1 (0,4)
Ateminsuffizienz (PT)	0 (0,0)	2 (0,8)
Gefäßerkrankungen (SOC)	1 (0,4)	0 (0,0)
Kreislaufkollaps (PT)	1 (0,4)	0 (0,0)
Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; Safety Analysis Set Quelle: (60)		

Im Tarlatamab-Arm brachen 13 Patientinnen und Patienten (5,2 %) sowie im SoC-Arm 30 Patientinnen und Patienten (12,3 %) die Studienmedikation aufgrund eines UE ab. Die Gründe für die Abbrüche entfallen mit geringen Fallzahlen auf verschiedene SOC und PT.

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.

Mit der Studie DeLLphi-304 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [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.

[16] unbesetzt

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 4-68: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie DeLLphi-304

Endpunkt	**Alter[a]**	**Geschlecht[b]**	**Krankheitsstadium zu Screening[c]**	**Region[d]**	**Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern[e]**	**CFI[f]**	**Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen[g]**	**SoC[h]**
Mortalität								
Gesamtüberleben	●	●	○	●	●	●	●	●
Morbidität								
PFS	●	●	○	●	●	●	●	●
Ansprechen	●	●	○	●	●	●	●	●
Symptomatik	●	●	○	●	●	●	●	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	●	●	○	●	●	●	●	●
Sicherheit								
UE	○	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppe

a: < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre; b: männlich, weiblich; c: Stadium 2, Stadium 3, Stadium 4; d: Nordamerika und Europa, Rest der Welt; e: ja, nein; f: < 90 Tage, ≥ 90 und < 180 Tage, ≥ 180 Tage; g: ja, nein; h: Topotecan/Amrubicin, Lurbinectedin

Quellen: (35, 49, 67)

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-69 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.

Tabelle 4-69: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Krankheitsstadium zu Screening[c]	Region	Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern	CFI	Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen	SoC
Mortalität[a]								
Gesamtüberleben	0,590	0,077	N.B.	0,295	0,693	0,756	**0,024**	0,311
Morbidität[a]								
PFS	0,265	0,297	N.B.	0,231	0,182	0,911	0,097	0,292
ORR	0,125	0,083	N.B.	0,106	0,262	**0,027**	0,093	0,589
DCR	0,451	0,203	N.B.	0,848	0,281	0,428	0,263	0,116
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Zeit bis zur Verschlechterung)[a]								
Fatigue	0,720	0,340	N.B.	0,094	0,106	0,439	0,937	0,093
Übelkeit und Erbrechen	0,843	**0,005**	N.B.	0,774	0,860	0,342	0,126	0,257
Schmerz	0,486	0,992	N.B.	0,768	0,078	0,502	< **0,001**	0,376
Atemnot	0,583	0,843	N.B.	0,664	0,398	0,718	0,908	0,666
Insomnie	0,230	0,547	N.B.	0,813	0,780	0,722	0,446	0,068
Appetitverlust	0,434	0,283	N.B.	0,054	0,433	0,234	0,068	0,270
Obstipation	0,358	0,620	N.B.	**0,004**	0,426	0,506	0,085	0,555
Diarrhö	0,156	0,357	N.B.	0,528	0,881	0,917	0,424	0,412
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (MMRM)[b]								
Fatigue	0,469	0,537	N.B.	0,243	0,598	0,241	0,295	0,292
Übelkeit und Erbrechen	0,772	0,399	N.B.	0,639	N.B.	0,731	0,357	0,053
Schmerz	0,140	0,824	N.B.	0,471	0,984	0,694	**0,026**	0,145
Atemnot	0,266	0,986	N.B.	0,395	0,721	0,436	0,846	0,184
Insomnie	0,623	0,320	N.B.	0,244	0,534	0,099	0,284	0,116
Appetitverlust	0,994	0,128	N.B.	0,064	0,777	0,155	0,130	0,270
Obstipation	0,177	0,443	N.B.	**0,022**	0,935	0,119	0,632	0,716

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Krankheitsstadium zu Screening[c]	Region	Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern	CFI	Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen	SoC
Diarrhö	0,159	N.B.	N.B.	0,999	N.B.	0,961	0,918	N.B.
EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur Verschlechterung)[a]								
Atemnot	0,900	0,866	N.B.	0,058	0,988	0,079	0,679	0,159
Husten	0,769	0,053	N.B.	0,986	0,677	0,509	0,088	0,108
Bluthusten	0,843	0,481	N.B.	0,163	0,935	0,927	0,168	0,989
Schmerzen (Thorax)	0,805	0,131	N.B.	0,708	0,938	0,573	0,260	0,631
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,490	0,106	N.B.	0,888	0,584	0,405	0,161	0,526
Schmerzen (andere)	0,125	0,765	N.B.	0,948	0,837	0,169	**0,032**	0,110
Haarausfall	0,185	0,672	N.B.	0,498	0,127	0,356	0,549	**0,018**
Periphere Neuropathie	0,900	0,703	N.B.	0,201	0,337	0,344	0,835	0,577
Wunder Mund	0,468	0,665	N.B.	0,380	0,615	0,546	0,665	0,229
Dysphagie	**0,028**	0,562	N.B.	0,708	0,743	0,584	0,531	0,328
EORTC QLQ-LC13 (MMRM)[b]								
Atemnot	0,394	0,362	N.B.	0,170	0,823	0,664	0,601	0,097
Husten	0,158	0,320	N.B.	0,804	0,935	0,517	0,380	**0,032**
Bluthusten	N.B.	0,912	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schmerzen (Thorax)	**0,050**	N.B.	N.B.	0,761	0,307	0,673	0,337	0,975
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,764	0,832	N.B.	0,864	0,184	0,721	0,662	0,998
Schmerzen (andere)	**0,014**	0,858	N.B.	0,951	0,788	0,606	0,078	0,353
Haarausfall	0,090	0,611	N.B.	0,357	0,206	0,056	0,520	< **0,001**
Periphere Neuropathie	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,250	N.B.	N.B.
Wunder Mund	0,216	0,246	N.B.	N.B.	**0,039**	0,862	0,229	0,412
Dysphagie	N.B.	N.B.	N.B.	0,306	N.B.	0,945	N.B.	N.B.
EQ-5D (Zeit bis zur Verschlechterung)[a]								
Visuelle Analogskala	0,077	0,546	N.B.	0,127	0,095	0,885	0,069	0,820
EQ-5D (MMRM) [b]								
Visuelle Analogskala	0,508	0,192	N.B.	0,414	0,112	0,889	0,079	0,810

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Krankheitsstadium zu Screening[c]	Region	Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern	CFI	Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen	SoC
PGI-C (Zeit bis zur Verschlechterung)[a]								
Husten (jetzt)	0,867	0,461	N.B.	0,900	0,274	**0,040**	0,835	0,266
Kurzatmigkeit (jetzt)	0,990	0,229	N.B.	0,101	0,383	0,266	0,576	0,934
Schmerzen in der Brust (jetzt)	0,978	0,417	N.B.	0,983	0,322	0,163	0,663	0,737
PGI-C (MMRM)[b]								
Husten (jetzt)	0,305	0,817	N.B.	0,169	0,609	0,795	0,881	0,219
Kurzatmigkeit (jetzt)	0,486	0,180	N.B.	**0,024**	0,773	0,252	0,850	0,823
Schmerzen in der Brust (jetzt)	0,956	0,477	N.B.	0,109	0,458	0,709	0,422	0,853
PGI-S (Zeit bis zur Verschlechterung)[a]								
Husten	**0,030**	0,293	N.B.	0,318	0,837	0,976	0,227	**0,004**
Kurzatmigkeit	0,367	0,136	N.B.	0,428	0,484	0,610	0,555	0,251
Schmerzen in der Brust	0,943	0,993	N.B.	0,347	0,582	0,925	0,763	0,610
PGI-S (MMRM)[b]								
Husten	**0,023**	0,757	N.B.	0,224	0,886	0,334	0,844	**0,002**
Kurzatmigkeit	0,829	0,197	N.B.	0,197	0,589	0,204	0,834	0,097
Schmerzen in der Brust	0,074	0,502	N.B.	0,406	0,682	0,286	0,637	0,918
BPI-SF (Zeit bis zur Verschlechterung)[a]								
Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude	0,192	0,500	N.B.	0,604	0,418	0,943	0,061	0,328
Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten	**0,019**	0,420	N.B.	0,567	0,357	0,301	**0,013**	0,274
Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit	0,364	0,936	N.B.	0,605	0,808	0,458	0,095	0,631
Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung	0,072	0,516	N.B.	0,745	0,719	0,139	0,057	0,305
Schmerzen beeinträchtigen die normale Arbeit	0,162	0,936	N.B.	0,661	0,574	0,226	**0,004**	0,144
Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen	0,311	0,447	N.B.	0,427	0,365	0,616	**0,020**	0,109
Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf	0,836	0,141	N.B.	0,878	0,633	0,150	0,054	0,219

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Krankheitsstadium zu Screening[c]**	**Region**	**Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern**	**CFI**	**Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen**	**SoC**
Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt)	0,194	0,371	N.B.	0,880	0,450	0,080	**0,007**	0,103
Aktuelle Schmerzen	0,105	0,310	N.B.	0,271	0,435	0,776	0,288	0,990
Geringste Schmerzen in den letzten 24 Stunden	0,090	0,228	N.B.	0,575	0,607	0,497	0,328	0,649
Stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden	0,132	0,957	N.B.	0,450	0,491	0,634	**0,014**	0,192
Durchschnittliche Schmerzen	0,128	0,909	N.B.	0,786	0,731	0,283	0,056	0,669
Mittlere Schmerzintensität	0,199	0,172	N.B.	0,592	0,703	0,070	0,051	0,909
BPI-SF (MMRM)[b]								
Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude	0,363	0,251	N.B.	0,437	0,455	0,923	< **0,001**	0,289
Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten	0,103	0,344	N.B.	0,580	0,520	0,531	**0,003**	0,282
Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit	0,258	0,283	N.B.	0,483	0,439	0,544	< **0,001**	0,273
Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung	0,281	0,493	N.B.	0,402	0,948	0,773	**0,002**	0,184
Schmerzen beeinträchtigen die normale Arbeit	N.B.	0,568	N.B.	0,657	0,336	0,496	< **0,001**	0,231
Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen	0,399	0,438	N.B.	0,660	0,463	0,455	< **0,001**	0,165
Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf	0,871	0,067	N.B.	0,981	0,405	0,202	**0,004**	0,369
Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt)	0,415	0,247	N.B.	0,555	0,428	0,420	< **0,001**	0,217
Aktuelle Schmerzen	0,509	0,470	N.B.	0,790	0,954	0,753	0,188	N.B.
Geringste Schmerzen in den letzten 24 Stunden	0,492	0,379	N.B.	0,619	0,957	0,840	0,567	0,567
Stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden	0,720	0,448	N.B.	0,592	0,851	0,802	0,276	0,230
Durchschnittliche Schmerzen	0,287	0,937	N.B.	0,610	0,910	0,827	0,153	0,453
Mittlere Schmerzintensität	0,509	0,829	N.B.	0,947	0,932	0,919	0,211	0,573

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Krankheitsstadium zu Screening[c]	Region	Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern	CFI	Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen	SoC
FACT-G GP5 (Zeit bis zur Verschlechterung)[a]								
Nebenwirkungen	0,829	**0,020**	N.B.	**0,017**	0,407	0,435	0,719	0,356
FACT-G GP5 (MMRM)[b]								
Nebenwirkungen	0,895	0,110	N.B.	0,152	0,833	0,331	0,776	0,160
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung)[a]								
Globaler Gesundheitsstatus	0,866	0,351	N.B.	0,210	0,219	0,787	**0,016**	0,944
Körperliche Funktion	0,450	0,259	N.B.	0,345	0,967	0,560	0,819	0,575
Rollenfunktion	0,208	0,808	N.B.	0,181	0,720	0,816	0,421	0,993
Emotionale Funktion	0,417	0,127	N.B.	0,885	0,789	0,913	0,876	0,243
Kognitive Funktion	0,655	**0,026**	N.B.	0,948	0,546	0,920	0,316	0,378
Soziale Funktion	0,724	0,619	N.B.	0,110	0,296	0,515	0,251	0,511
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (MMRM)[b]								
Globaler Gesundheitsstatus	0,816	0,985	N.B.	0,131	**0,035**	0,915	0,726	0,189
Körperliche Funktion	0,381	0,964	N.B.	0,308	0,695	0,722	0,120	0,278
Rollenfunktion	0,283	0,577	N.B.	0,716	0,505	0,263	0,077	0,672
Emotionale Funktion	0,267	0,315	N.B.	0,549	0,895	0,067	0,209	0,197
Kognitive Funktion	0,965	0,988	N.B.	0,377	0,968	0,725	**0,022**	0,656
Soziale Funktion	0,322	0,266	N.B.	0,875	0,136	0,556	**0,045**	0,505
Gesamtraten UE[a]								
UE	0,247	**0,006**	N.B.	0,610	0,312	0,909	0,422	0,073
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,789	0,995	N.B.	0,801	0,166	0,056	0,281	**< 0,001**
SUE	0,265	0,666	N.B.	0,398	**0,033**	0,078	0,951	0,147
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	0,897	0,221	N.B.	0,132	0,264	0,876	0,585	0,860
UE nach SOC/PT[a]								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamt (SOC)	0,511	0,841	N.B.	0,609	0,874	0,436	0,161	0,095
Anämie (PT)	0,792	0,524	N.B.	0,457	0,252	0,381	0,848	0,618
Neutropenie (PT)	0,208	0,405	N.B.	0,110	0,726	0,288	0,093	0,082

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Krankheitsstadium zu Screening[c]	Region	Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern	CFI	Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen	SoC
Leukopenie (PT)	0,976	**0,047**	N.B.	0,762	0,677	0,082	0,316	0,445
Lymphopenie (PT)	0,750	0,778	N.B.	0,980	0,437	0,882	0,309	1,000
Thrombozytopenie (PT)	0,604	0,653	N.B.	0,294	0,124	0,666	0,510	0,810
Febrile Neutropenie (PT)	0,493	0,792	N.B.	0,368	0,787	0,643	0,804	0,686
Augenerkrankungen								
Gesamt (SOC)	0,500	0,343	N.B.	0,203	0,463	0,244	0,174	0,489
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamt (SOC)	0,395	**0,006**	N.B.	**0,015**	0,602	0,501	0,293	0,563
Übelkeit (PT)	0,543	**0,003**	N.B.	**0,039**	0,723	0,501	0,465	**0,039**
Dyspepsie (PT)	0,990	0,991	N.B.	0,993	0,989	0,787	0,993	0,281
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Fieber (PT)	0,219	0,939	N.B.	0,747	0,139	0,348	0,866	**0,025**
Erkrankungen des Immunsystems								
Gesamt (SOC)	0,222	0,189	N.B.	0,982	0,990	0,632	0,443	**0,038**
Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)	0,409	0,361	N.B.	0,982	0,734	0,641	0,691	0,976
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Pneumonie (PT)	0,260	0,925	N.B.	0,464	0,137	0,076	0,967	**0,042**
Untersuchungen								
Gewicht erniedrigt (PT)	0,368	0,980	N.B.	0,449	0,659	0,794	0,858	0,449
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	0,792	0,649	N.B.	0,227	0,872	**0,039**	0,642	0,744
Thrombozytenzahl erniedrigt (PT)	0,590	0,911	N.B.	0,591	0,929	0,606	0,266	0,392
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamt (SOC)	**0,039**	0,393	N.B.	0,594	0,739	0,155	0,251	0,778
Appetit vermindert (PT)	0,471	0,123	N.B.	0,485	0,740	0,929	0,820	0,254
Hyponatriämie (PT)	0,912	0,610	N.B.	0,121	0,707	0,185	0,873	0,984
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Myalgie (PT)	0,173	0,605	N.B.	0,613	0,325	0,945	0,296	0,934
Muskuläre Schwäche (PT)	0,646	0,764	N.B.	0,324	0,354	1,000	0,742	0,917

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Krankheitsstadium zu Screening[c]	Region	Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern	CFI	Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen	SoC
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamt (SOC)	0,379	0,197	N.B.	0,902	0,636	0,225	0,136	0,543
Dysgeusie (PT)	0,460	0,425	N.B.	0,739	0,849	0,974	0,196	**0,045**
Kopfschmerzen (PT)	0,633	0,311	N.B.	0,182	0,186	0,194	0,619	0,986
Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (PT)	0,991	0,937	N.B.	0,991	0,992	1,000	0,993	0,991
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamt (SOC)	0,724	0,557	N.B.	0,717	0,324	0,665	0,612	0,913
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Alopezie (PT)	0,069	0,055	N.B.	0,923	0,311	0,419	0,403	1,000
Gefäßerkrankungen								
Hypertonie (PT)	0,422	0,948	N.B.	0,769	0,657	0,893	0,357	0,644
Schwere UE nach SOC/PT[a]								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamt (SOC)	0,151	0,232	N.B.	0,299	0,846	0,195	0,319	**0,007**
Anämie (PT)	0,111	0,730	N.B.	0,097	0,996	0,256	0,735	**0,014**
Neutropenie (PT)	0,202	0,303	N.B.	**0,039**	0,710	0,225	0,227	**0,045**
Leukopenie (PT)	0,883	0,805	N.B.	0,984	0,898	0,881	0,984	0,984
Thrombozytopenie (PT)	0,987	0,990	N.B.	0,964	0,633	0,903	0,987	0,277
Febrile Neutropenie (PT)	0,493	0,792	N.B.	0,368	0,787	0,643	0,804	0,686
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamt (SOC)	0,838	0,636	N.B.	0,526	0,459	0,405	0,327	0,389
Untersuchungen								
Gesamt (SOC)	0,866	0,597	N.B.	0,690	0,972	0,137	0,303	**0,037**
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	0,992	0,992	N.B.	0,989	0,625	0,398	0,707	0,423
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	0,347	0,914	N.B.	0,938	0,828	0,461	0,687	0,993
Thrombozytenzahl erniedrigt (PT)	0,989	0,991	N.B.	0,990	0,991	1,000	0,989	0,999

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Krankheitsstadium zu Screening[c]	Region	Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern	CFI	Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen	SoC
SUE nach SOC/PT[a]								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamt (SOC)	0,990	0,856	N.B.	0,174	0,469	0,503	0,334	0,862
Febrile Neutropenie (PT)	0,711	0,682	N.B.	0,345	0,906	0,729	0,856	0,800
Anämie (PT)	0,992	0,994	N.B.	0,992	0,993	1,000	0,992	0,999
Thrombozytopenie	1,000	1,000	N.B.	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamt (SOC)	0,488	0,424	N.B.	0,154	0,694	0,657	0,578	**0,022**
Fieber (PT)	1,000	1,000	N.B.	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Erkrankungen des Immunsystems								
Gesamt (SOC)	0,990	0,989	N.B.	0,987	0,988	1,000	0,986	0,986
Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT)	0,990	0,989	N.B.	0,987	0,988	1,000	0,986	0,986
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamt (SOC)	0,872	0,894	N.B.	0,417	0,219	0,331	0,211	0,579
Pneumonie (PT)	0,859	0,992	N.B.	0,869	0,271	0,485	0,529	0,157

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset sowie Safety Analysis Set (Sicherheit)

a: Interaktions-p-Wert basierend auf einem Cox-Modell mit Merkmal zu Baseline, Behandlung und Interaktionsterm (Merkmal x Behandlung) als Kovariaten.

b: Interaktions-p-Wert basierend auf einem Heterogenitätstest der mittleren Differenzen in den Subgruppen unter Verwendung der Cochrane-Q-Statistik (MMRM).

c: Für die Subgruppe Krankheitsschwere anhand des Krankheitsstadiums zu Screening lagen über beide Behandlungsarme hinweg für mindestens ein Subgruppenmerkmal weniger als zehn Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer vor (siehe JCA Dossier, Appendix C, Tabelle 1 (6)).

Quelle: (61)

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.

Insgesamt wurden etwa 1000 explorative Subgruppenanalysen durchgeführt, von denen 63 statistisch signifikante Effektmodifikationen zeigten (siehe Tabelle 4-69). Bei einem Signifikanzniveau von 5 % wären jedoch rein zufallsbedingt etwa 50 falsch-positive Ergebnisse zu erwarten (0,05 * 1000). Die beobachteten 63 signifikanten Ergebnisse liegen somit nur knapp über der statistisch erwartbaren Anzahl signifikanter Ergebnisse, sodass von keinem Hinweis auf eine systematische Effektmodifikation ausgegangen werden kann. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanten Interaktionen werden nachfolgend dargestellt. Eine vollständige Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.1 Endpunkt „Gesamtüberleben“ – RCT

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Interaktions p-Wert[c]
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen						
Ja	47/113 (41,6)	14,1 [10,9; N.B.]	78/115 (67,8)	7,5 [5,7; 8,7]	0,45 [0,31; 0,65] p < **0,001**	**0,024**
Nein	64/141 (45,4)	12,3 [10,4; N.B.]	74/140 (52,9)	10,3 [7,9; N.B.]	0,81 [0,58; 1,13] p = 0,218	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.

c: Interaktions-p-Wert basierend auf Cox-Modell mit zusätzlichen Faktoren für Subgruppe und Interaktion Subgruppe x Behandlung.

Quelle: (61)

Innerhalb der Subgruppenanalysen des Gesamtüberlebens zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Vorhandensein von früheren oder aktuellen Hirnmetastasen. Die Effekte sind bezüglich der beiden Ausprägungen gleichgerichtet, es ist nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 104 bis Abbildung 105).

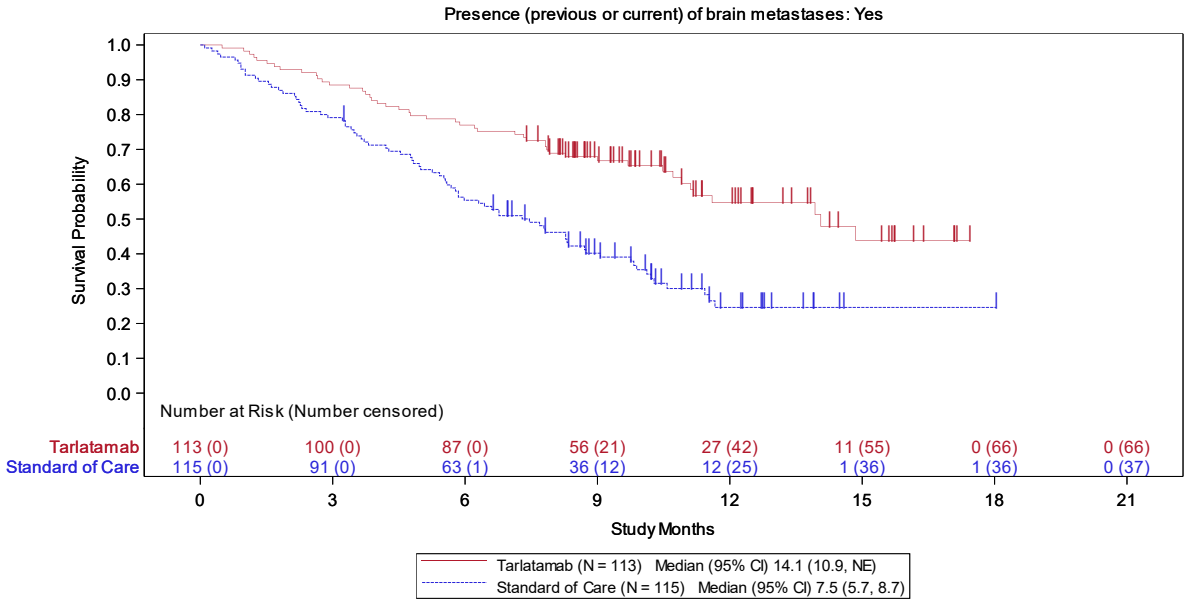


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja)
Quelle: (61)

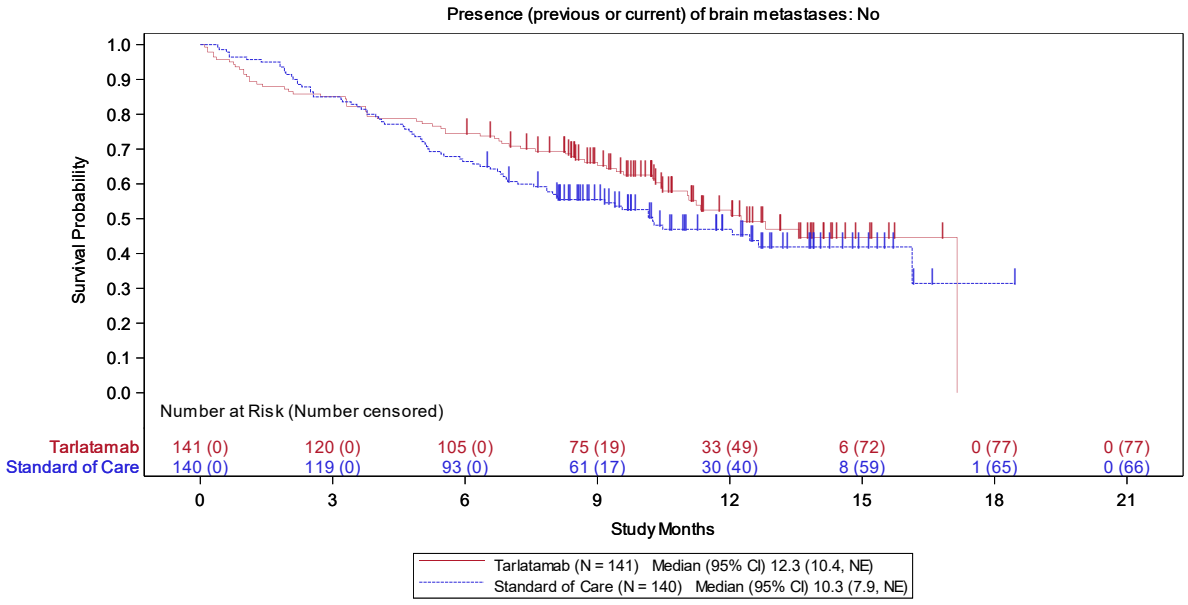


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein)
Quelle: (61)

4.3.1.3.2.2 Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Es lagen keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen vor.

4.3.1.3.2.3 Endpunkt „Ansprechen“ – RCT

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarla-tamab n[a]/N (%)	SoC n[a]/N (%)	Tarlatamab vs. SoC			Inter-aktions p-Wert[b]
			RD [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	
ORR						
CFI						
< 90 Tage	36/109 (33,0)	11/114 (9,6)	23,4 [13,0; 33,7]	4,62 [2,21; 9,67]	3,42 [1,84; 6,38]	**0,027**
≥ 90 und < 180 Tage	31/85 (36,5)	22/78 (28,2)	8,3 [-6,0; 22,6]	1,46 [0,75; 2,83]	1,29 [0,82; 2,03]	
≥ 180 Tage	22/60 (36,7)	19/63 (30,2)	6,5 [-10,1; 23,2]	1,34 [0,63; 2,84]	1,216 [0,74; 2,01]	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Bei den berichteten Events handelt es sich um bestätigte Responder (PR/CR).

b: Der p-Wert basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit dem Baselinecharakteristikum Behandlungsgruppe sowie der Interaktion zwischen den Behandlungsgruppen als Kovariate.

Quelle: (61)

Innerhalb der Subgruppenanalysen des Ansprechens zeigte sich für die ORR eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich des Merkmals CFI. Die Effekte sind bezüglich der Ausprägungen gleichgerichtet, es ist nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.4 Endpunkt „Symptomatik“ – RCT

4.3.1.3.2.4.1 Endpunkt „EORTC QLQ-C30/-LC13“ – RCT

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Inter-aktions p-Wert[c]
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Übelkeit und Erbrechen						
Geschlecht						
Weiblich	41/72 (56,9)	4,3 [2,6; 9,0]	42/86 (48,8)	7,1 [4,6; N.B.]	1,37 [0,89; 2,11] p = 0,151	**0,005**
Männlich	78/182 (42,9)	38,6 [12,8; N.B.]	95/169 (56,2)	7,1 [4,8; 10,3]	0,62 [0,46; 0,84] p = **0,002**	
Schmerz						
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen						
Ja	63/113 (55,8)	9,4 [3,6; 24,2]	77/115 (67,0)	4,3 [3,3; 6,3]	0,61 [0,44; 0,86] p = **0,004**	**< 0,001**
Nein	93/141 (66,0)	3,4 [2,4; 5,0]	86/140 (61,4)	7,1 [4,3; 10,7]	1,37 [1,02; 1,84] p = **0,037**	

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Interaktions p-Wert[c]
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Obstipation						
Region						
Nordamerika und Europa	84/140 (60,0)	6,4 [4,7; 8,7]	59/128 (46,1)	10,5 [6,5; 18,5]	1,34 [0,96; 1,87] p = 0,085	**0,004**
Rest der Welt	64/114 (56,1)	8,4 [5,1; 20,1]	82/127 (64,6)	4,6 [4,3; 7,1]	0,70 [0,50; 0,97] p = **0,035**	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset
a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).
b: HR und 95 %-KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.
c: Interaktions-p-Wert basierend auf Cox-Modell mit zusätzlichen Faktoren für Subgruppe und Interaktion Subgruppe x Behandlung.
Quelle: (61)

Tabelle 4-73 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-C30) - MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab				SoC				Tarlatamab vs. SoC		
	Baseline		Veränderung von Baseline		Baseline		Veränderung von Baseline				
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean[a] [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	Interaktions p-Wert[b]
Schmerz											
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen											
Ja	111	19,67 (22,04)	109	-0,04 (1,36)	110	17,88 (23,10)	100	6,06 (1,45)	-6,09 [-10,02; -2,17] p = **0,003**	-0,42 [-0,70; -0,15]	**0,026**
Nein	135	20,99 (25,18)	126	1,80 (1,24)	140	20,60 (25,96)	131	2,00 (1,24)	-0,21 [-3,66; 3,25] p = 0,906	-0,01 [-0,26; 0,23]	
Obstipation											
Region											
Nordamerika und Europa	134	12,94 (22,36)	128	9,56 (1,53)	124	12,37 (23,46)	110	2,71 (1,68)	6,85 [2,37; 11,32] p = **0,003**	0,39 [0,13; 0,65]	**0,022**
Rest der Welt	112	12,80 (20,62)	107	6,66 (1,49)	126	12,43 (22,20)	121	6,88 (1,44)	-0,22 [-4,31; 3,87] p = 0,916	-0,01 [-0,27; 0,25]	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Als Fixed Effects wurden Intercept, Zeitpunkt, Baseline-Wert des Endpunkts, Behandlungsarm sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeitpunkt berücksichtigt. Als zufällige Effekte wurden Patientinnen und Patienten mit individuellem Intercept und individuellem Slope für die Veränderung gegenüber Baseline modelliert.

b: Interaktions-p-Wert basierend auf einem Heterogenitätstest der mittleren Differenzen in den Subgruppen unter Verwendung der Cochrane-Q-Statistik.

Quelle: (61)

Innerhalb der Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für das Symptom Übelkeit und Erbrechen eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Geschlecht. Außerdem ergab sich für das Symptom Schmerz eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen, sowie für das Symptom Obstipation eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Region.

Die beobachteten Interaktionen zeigten sich nicht als konstanter Effektmodifikator über mehrere Symptomendpunkte hinweg, sodass nicht von relevanten Effektmodifikationen auszugehen ist.

Dies wird durch die Subgruppenanalysen auf Basis der stetigen Auswertung (MMRM) gestützt, in denen ebenfalls nur für das Symptom Schmerz eine statistisch signifikante Interaktion bezüglich des Merkmals Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen, sowie für das Symptom Obstipation eine statistisch signifikante Interaktion bezüglich des Merkmals Region beobachtet wurde und die Richtung des Effekts derjenigen der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung entsprach.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 106 bis Abbildung 111).

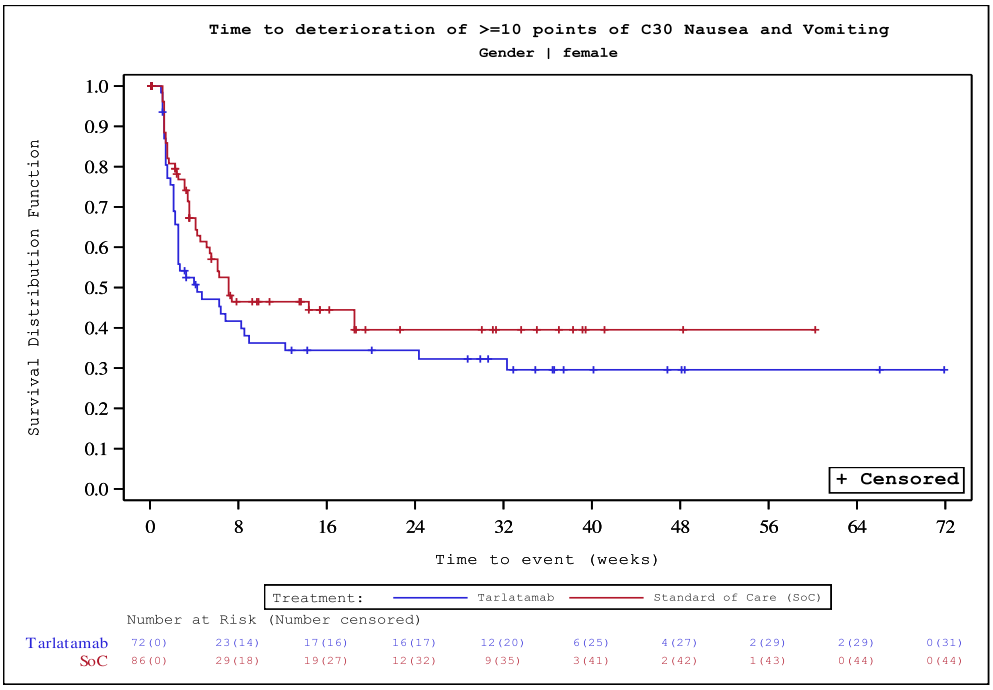


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich)
Quelle: (61)

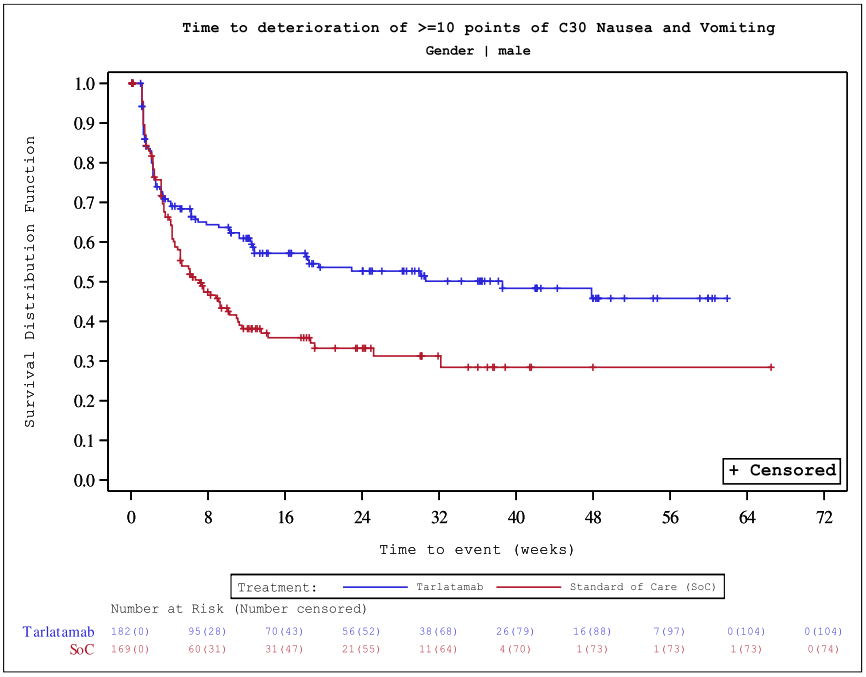


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Männlich)
Quelle: (61)

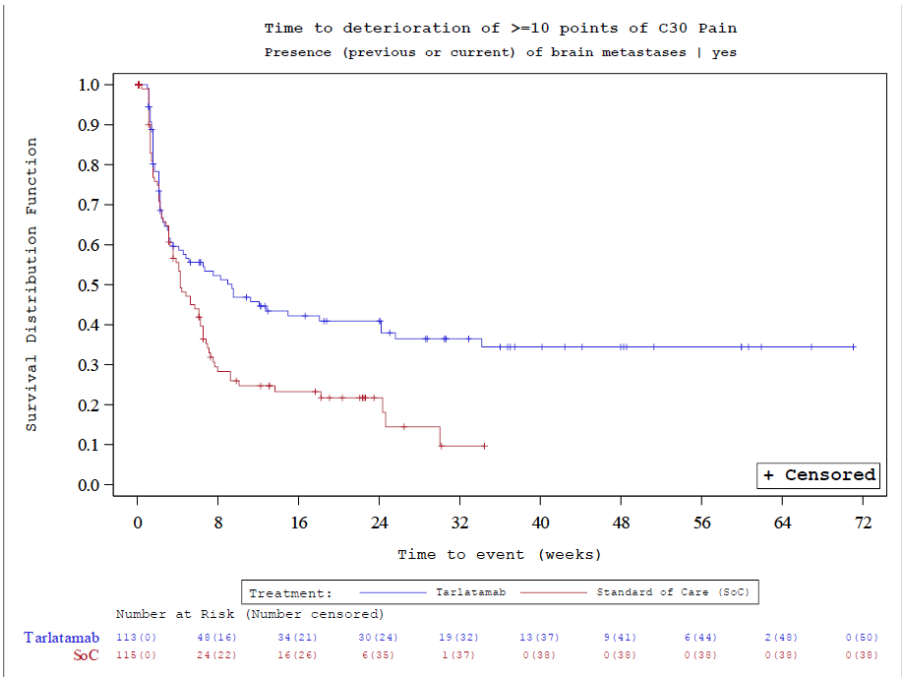


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Schmerz (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja)
Quelle: (61)

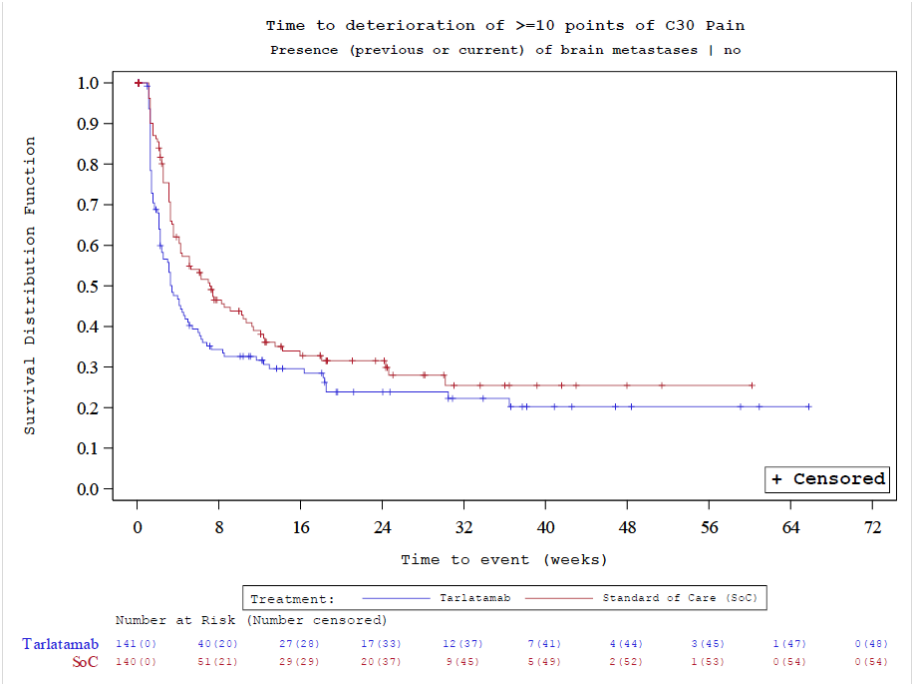


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Schmerz (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein)
Quelle: (61)

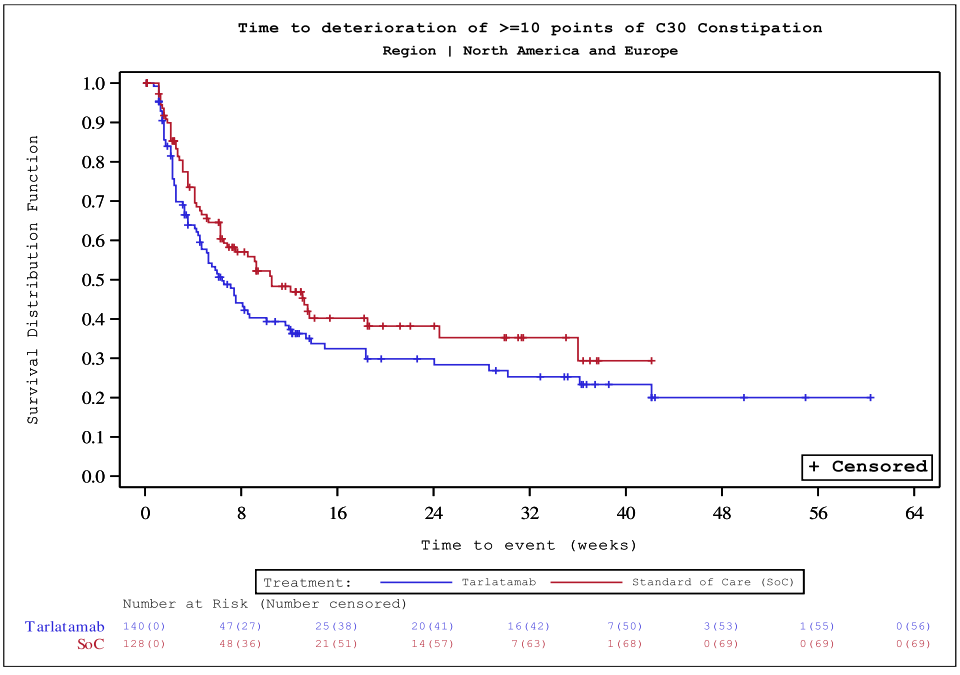


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Obstipation (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Region (Nordamerika und Europa)
Quelle: (61)

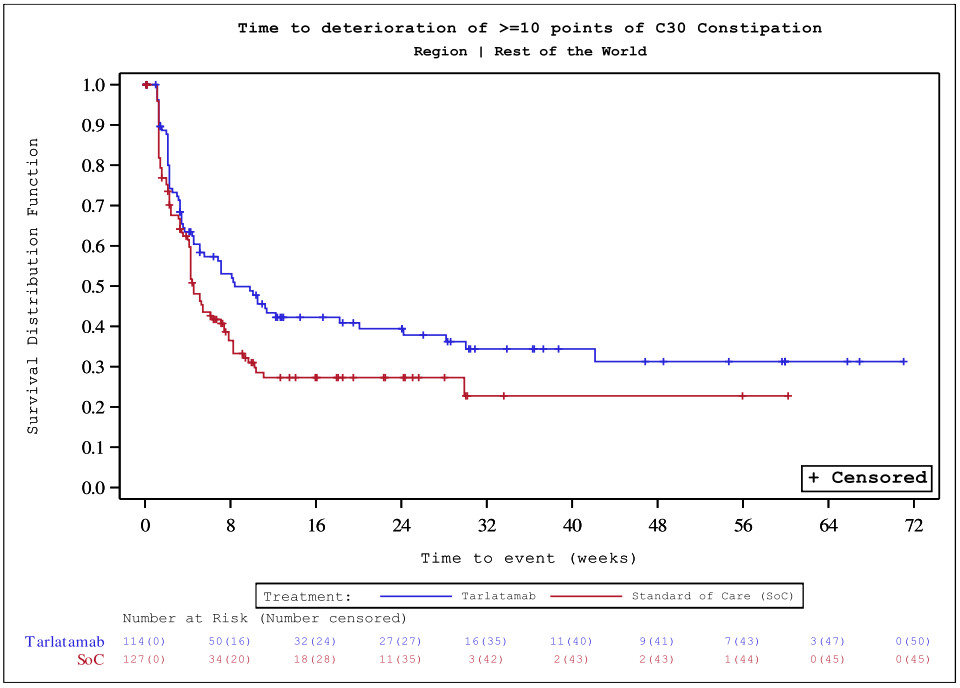


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Obstipation (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Region (Rest der Welt)
Quelle: (61)

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Inter-aktions p-Wert
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	
Schmerzen (andere)						
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen						
Ja	35/113 (31,0)	N.B. [25,1; N.B.]	43/115 (37,4)	21,2 [13,1; N.B.]	0,53 [0,33; 0,83] p = **0,005**	**0,032**
Nein	55/141 (39,0)	24,2 [18,2; N.B.]	52/140 (37,1)	24,5 [17,2; 42,4]	0,98 [0,67; 1,43] p = 0,913	
Haarausfall						
SoC						
Amrubicin/Topotecan	44/209 (21,1)	N.B. [44,3; N.B.]	98/208 (47,1)	12,1 [7,8; 15,5]	0,20 [0,14; 0,29] p < **0,001**	**0,018**
Lurbinectedin	6/45 (13,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	6/47 (12,8)	N.B. [31,7; N.B.]	0,97 [0,31; 3,02] p = 0,958	

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Inter-aktions p-Wert
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	
Dysphagie						
Alter						
< 65 Jahre	24/129 (18,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	29/115 (25,2)	N.B. [21,1; N.B.]	0,54 [0,31; 0,93] p = **0,024**	**0,028**
≥ 65 Jahre	34/125 (27,2)	N.B. [48,1; N.B.]	26/140 (18,6)	54,0 [36,4; N.B.]	1,18 [0,70; 1,98] p = 0,528	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset
a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).
b: HR und 95 %-KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.
c: Interaktions-p-Wert basierend auf Cox-Modell mit zusätzlichen Faktoren für Subgruppe und Interaktion Subgruppe x Behandlung.
Quelle: (61)

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab				SoC				Tarlatamab vs. SoC		
	Baseline		Veränderung von Baseline		Baseline		Veränderung von Baseline				
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean[a] [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	Interaktions p-Wert[b]
Husten											
SoC											
Amrubicin/Topotecan	204	29,25 (23,62)	181	-6,17 (1,10)	203	28,90 (24,76)	170	-4,74 (1,25)	-1,44 [-4,72; 1,84] p = 0,388	-0,09 [-0,30; 0,12]	**0,032**
Lurbinectedin	43	25,58 (22,81)	32	-11,53 (2,50)	47	22,70 (23,16)	40	-1,58 (2,58)	-9,95 [-17,16; -2,74] p = **0,008**	-0,64 [-1,12; -0,16]	
Schmerzen (Thorax)											
Alter											
< 65 Jahre	128	13,28 (22,27)	114	-0,66 (1,32)	114	15,50 (21,81)	98	3,00 (1,57)	-3,65 [-7,70; 0,39] p = 0,076	-0,25 [-0,52; 0,02]	**0,050**
≥ 65 Jahre	119	8,68 (17,06)	99	1,21 (1,28)	136	9,56 (17,64)	112	-0,50 (1,29)	1,71 [-1,88; 5,30] p = 0,347	0,13 [-0,14; 0,40]	

Endpunkt	Tarlatamab				SoC				Tarlatamab vs. SoC		
	Baseline		Veränderung von Baseline		Baseline		Veränderung von Baseline				
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean[a] [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	Interaktions p-Wert[b]
Schmerzen (andere)											
Alter											
< 65 Jahre	128	17,97 (24,71)	114	0,74 (1,61)	114	20,76 (28,53)	98	8,13 (1,94)	-7,40 [-12,38; -2,42] p = **0,004**	-0,41 [-0,68; -0,13]	**0,014**
≥ 65 Jahre	119	13,73 (22,72)	99	1,73 (1,44)	136	14,95 (23,24)	112	1,11 (1,48)	0,62 [-3,44; 4,69] p = 0,762	0,04 [-0,23; 0,31]	
Haarausfall											
SoC											
Amrubicin/Topotecan	204	15,52 (30,57)	181	-4,25 (1,51)	203	13,79 (27,27)	170	14,61 (1,70)	-18,86 [-23,33; -14,39] p < **0,001**	-0,89 [-1,11; -0,67]	< **0,001**
Lurbinectedin	43	10,08 (25,75)	32	-3,93 (2,75)	47	19,15 (35,94)	40	-5,55 (2,56)	1,62 [-5,93; 9,17] p = 0,669	0,10 [-0,36; 0,57]	

Endpunkt	Tarlatamab				SoC				Tarlatamab vs. SoC		
	Baseline		Veränderung von Baseline		Baseline		Veränderung von Baseline				
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean[a] [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	Interaktions p-Wert[b]
Wunder Mund											
Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern											
Ja	175	4,38 (15,98)	150	-0,39 (0,62)	177	4,71 (14,09)	146	1,78 (0,75)	-2,17 [-4,09; -0,26] p = **0,026**	-0,26 [-0,49; -0,03]	**0,039**
Nein	72	1,85 (7,69)	63	2,51 (1,57)	73	4,11 (11,03)	64	-0,53 (1,71)	3,04 [-1,82; 7,89] p = 0,206	0,23 [-0,12; 0,58]	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Als Fixed Effects wurden Intercept, Zeitpunkt, Baseline-Wert des Endpunkts, Behandlungsarm sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeitpunkt berücksichtigt. Als zufällige Effekte wurden Patientinnen und Patienten mit individuellem Intercept und individuellem Slope für die Veränderung gegenüber Baseline modelliert.

b: Interaktions-p-Wert basierend auf einem Heterogenitätstest der mittleren Differenzen in den Subgruppen unter Verwendung der Cochrane-Q-Statistik.

Quelle: (61)

Innerhalb der Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für das Symptom Schmerzen (andere) eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Vorhandensein von (früheren oder aktuellen Hirnmetastasen), sowie für das Symptom Haarausfall eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal SoC. Außerdem zeigte sich für das Symptom Dysphagie eine statistisch signifikante Effektmodifikation im Merkmal Alter. Diese Interaktionen zeigten sich jedoch nicht als konstanter Effektmodifikator über mehrere Symptomendpunkte hinweg, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

Die Subgruppenanalyse auf Basis der stetigen Auswertung (MMRM) ergab 2 statistisch signifikante Effektmodifikationen bezüglich des Merkmals Alter für die Symptome Schmerzen (Thorax) und Schmerzen (andere). Da diese Interaktion nicht über weitere Symptomendpunkte auftrat und sich nicht durch die Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung bestätigte, ist nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen. Außerdem ergaben sich 2 statistisch signifikante Effektmodifikationen bezüglich des Merkmals SoC für die Symptome Husten und Haarausfall. Auch diese Interaktion trat nicht regelmäßig über weitere Symptomendpunkte auf. Für das Symptom wunder Mund zeigte sich außerdem eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern, welche sich ebenfalls nicht durch die Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung bestätigte, wodurch nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 112 bis Abbildung 117).

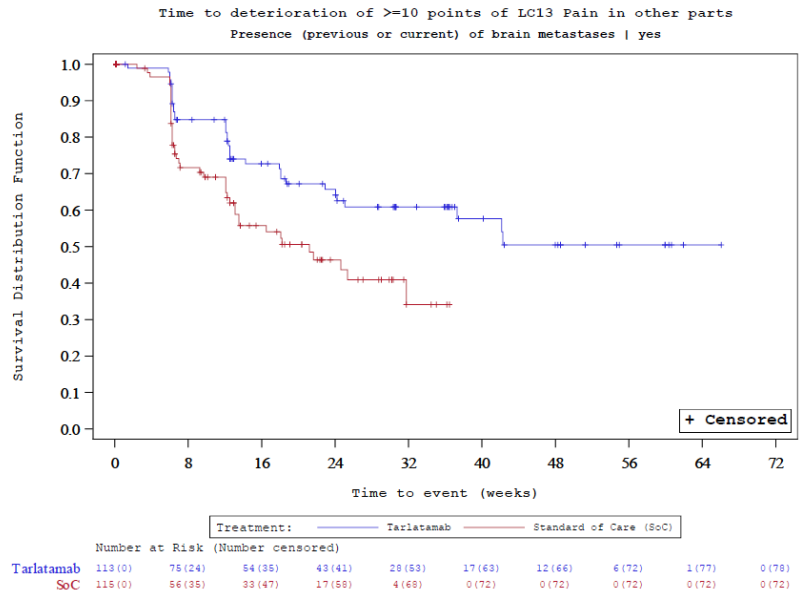


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja)
Quelle: (61)

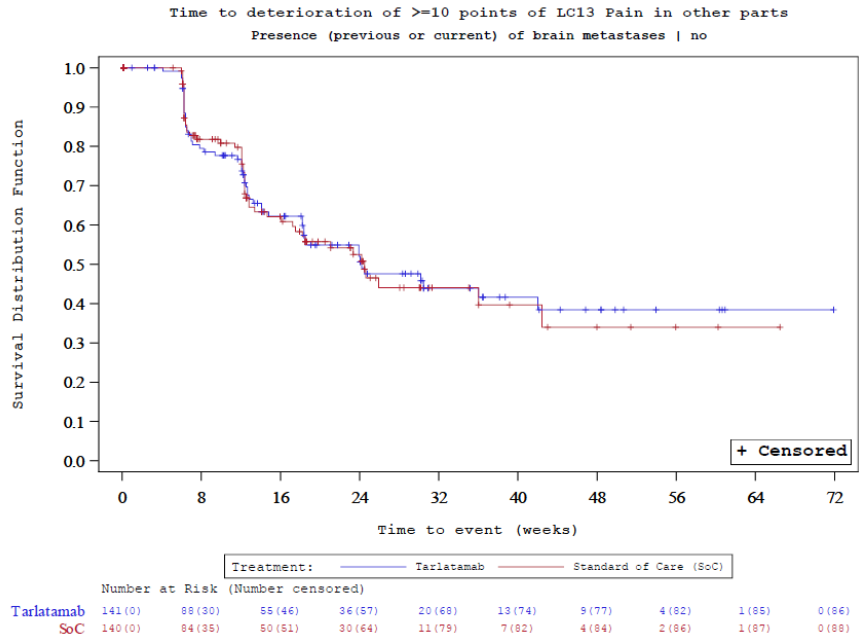


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein)
Quelle: (61)

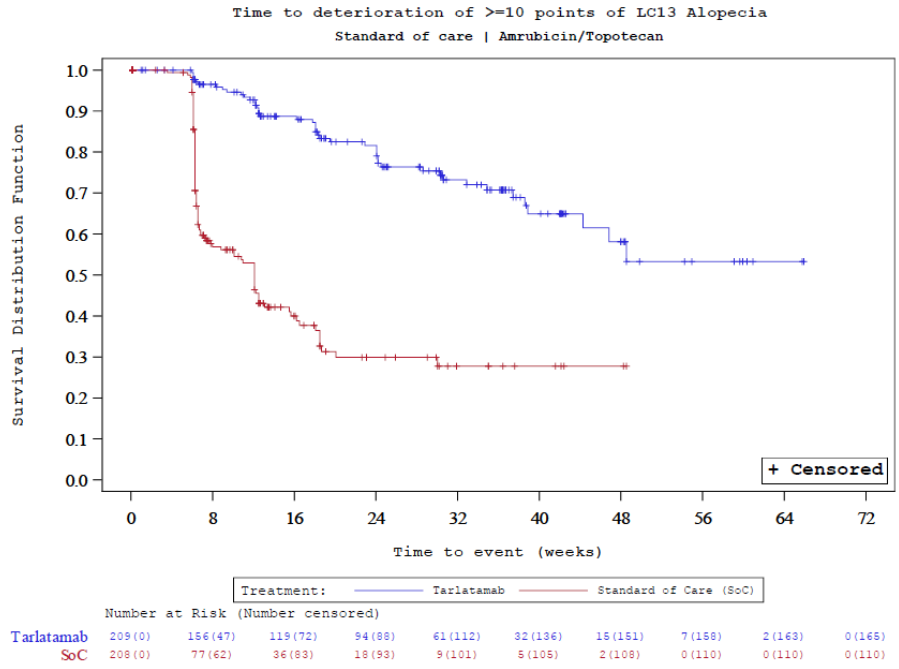


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Haarausfall (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe SoC (Amrubicin/Topotecan)
Quelle: (61)

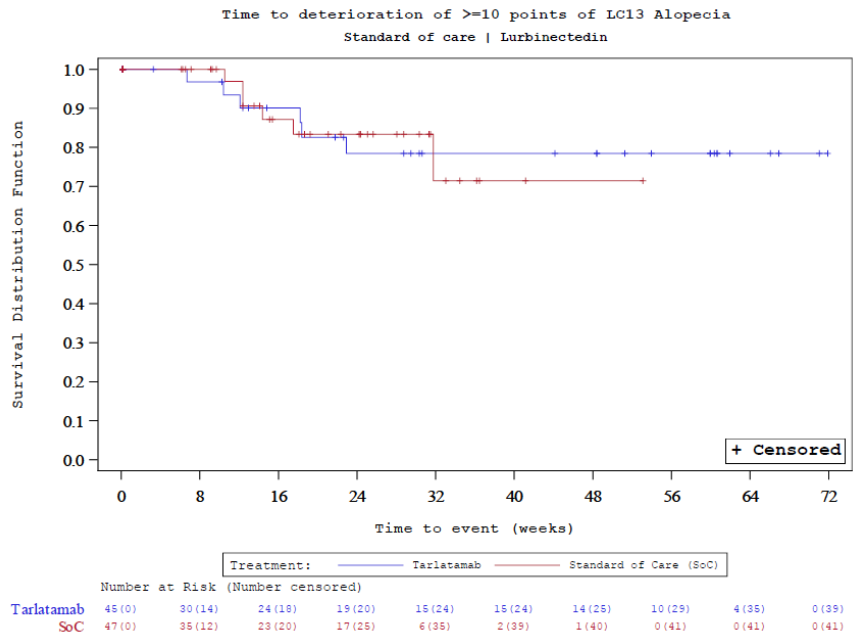


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Haarausfall (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe SoC (Lurbinectedin)
Quelle: (61)

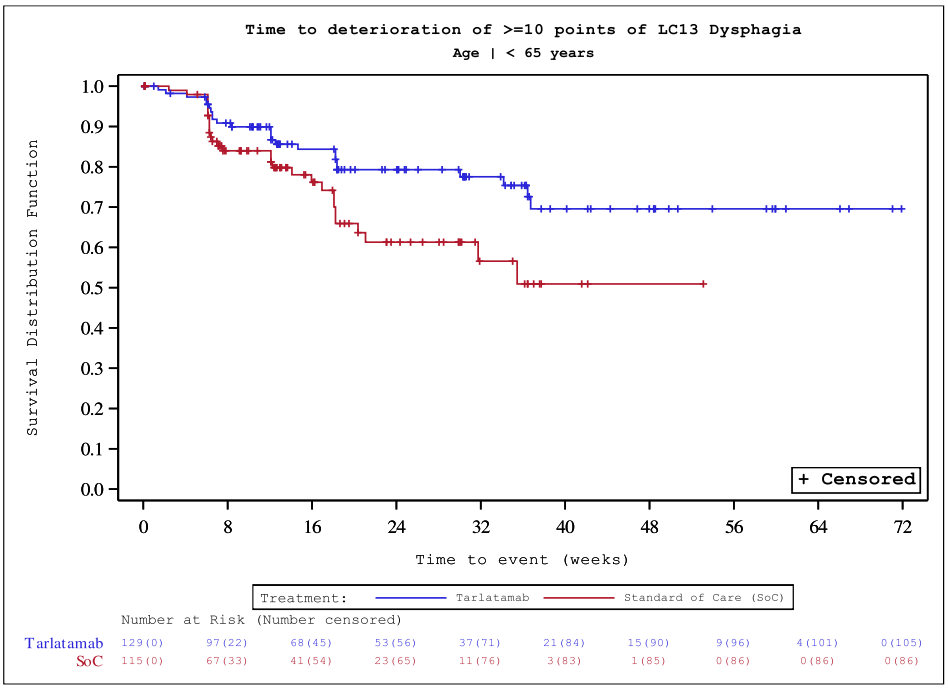


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Dysphagie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)
Quelle: (61)

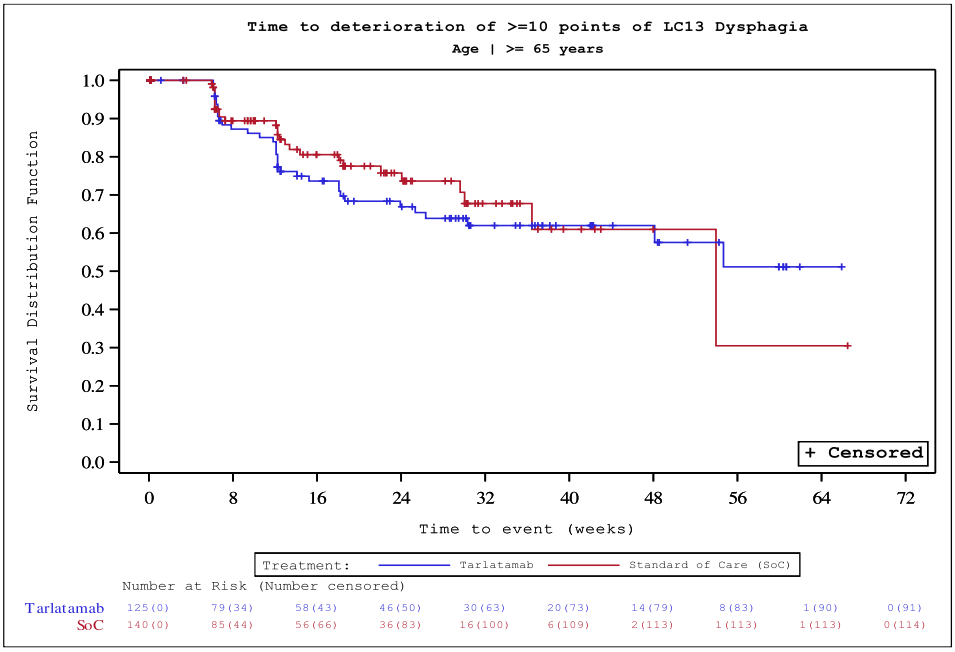


Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei Dysphagie (EORTC QLQ-LC13) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)
Quelle: (61)

4.3.1.3.2.4.2 Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT

Es lagen keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen vor.

4.3.1.3.2.4.3 Endpunkt „PGI-C/PGI-S“ – RCT

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „PGI-C – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Inter-aktions p-Wert
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	
Husten (jetzt)						
CFI						
< 90 Tage	14/109 (12,8)	N.B. [42,6; N.B.]	21/114 (18,4)	48,8 [30,2; N.B.]	0,44 [0,22; 0,89] p = **0,019**	**0,040**
≥ 90 und < 180 Tage	14/85 (16,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	7/78 (9,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,57 [0,63; 3,90] p = 0,330	
≥ 180 Tage	4/60 (6,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	11/63 (17,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,27 [0,08; 0,85] p = **0,016**	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset
a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).
b: HR und 95 %-KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.
c: Interaktions-p-Wert basierend auf Cox-Modell mit zusätzlichen Faktoren für Subgruppe und Interaktion Subgruppe x Behandlung.
Quelle: (61)

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „PGI-C – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab				SoC				Tarlatamab vs. SoC		
	Baseline		Veränderung von Baseline		Baseline		Veränderung von Baseline				
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean[a] [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	Interaktions p-Wert[b]
Kurzatmigkeit (jetzt)											
Region											
Nordamerika und Europa	0	N.B. (N.B.)	115	-0,75 (0,07)	0	N.B. (N.B.)	101	-0,67 (0,08)	-0,08 [-0,30; 0,14] p = 0,497	-0,09 [-0,36; 0,17]	**0,024**
Rest der Welt	0	N.B. (N.B.)	102	-0,86 (0,07)	0	N.B. (N.B.)	112	-0,44 (0,08)	-0,43 [-0,64; -0,21] p < **0,001**	-0,54 [-0,81; -0,27]	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Als Fixed Effects wurden Intercept, Zeitpunkt, Baseline-Wert des Endpunkts, Behandlungsarm sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeitpunkt berücksichtigt. Als zufällige Effekte wurden Patientinnen und Patienten mit individuellem Intercept und individuellem Slope für die Veränderung gegenüber Baseline modelliert.

b: Interaktions-p-Wert basierend auf einem Heterogenitätstest der mittleren Differenzen in den Subgruppen unter Verwendung der Cochrane-Q-Statistik.

Quelle: (61)

In den Subgruppenanalysen zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte der Symptomatik anhand des PGI-C zeigte sich für das Symptom Husten (jetzt) eine statistisch signifikante Effektmodifikation im Merkmal CFI. Diese Interaktion zeigte sich jedoch nicht als konstanter Effektmodifikator über mehrere Symptomendpunkte hinweg, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

In den Subgruppenanalysen der Symptomatik anhand des PGI-C mittels MMRM zeigte sich für das Symptom Kurzatmigkeit eine statistisch signifikante Effektmodifikation im Merkmal Region. Die Effekte waren in beiden Gruppen gleichgerichtet, es ist nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 118 bis Abbildung 120).

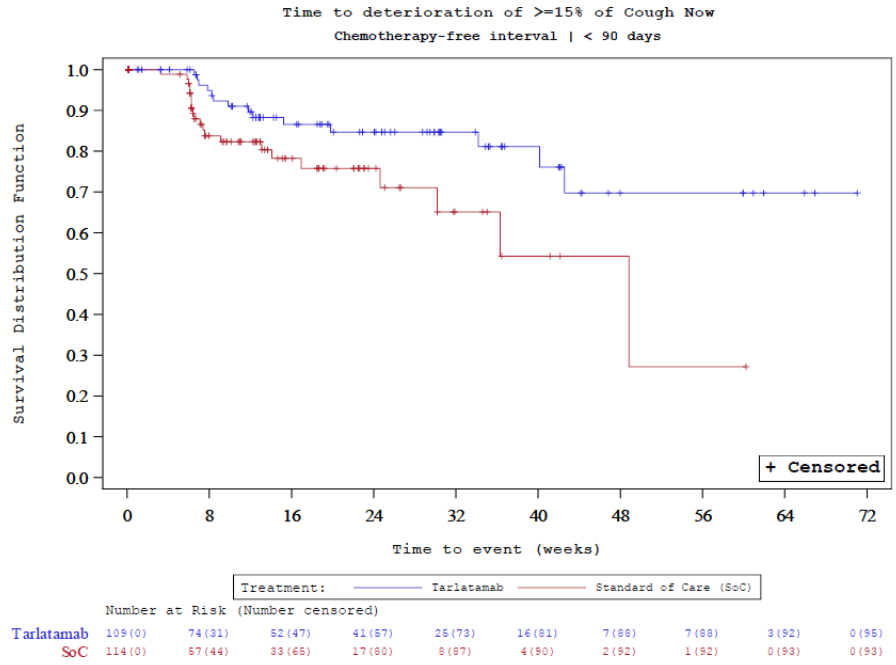


Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Husten (Jetzt) (PGI-C) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe CFI (< 90 Tage)
Quelle: (61)

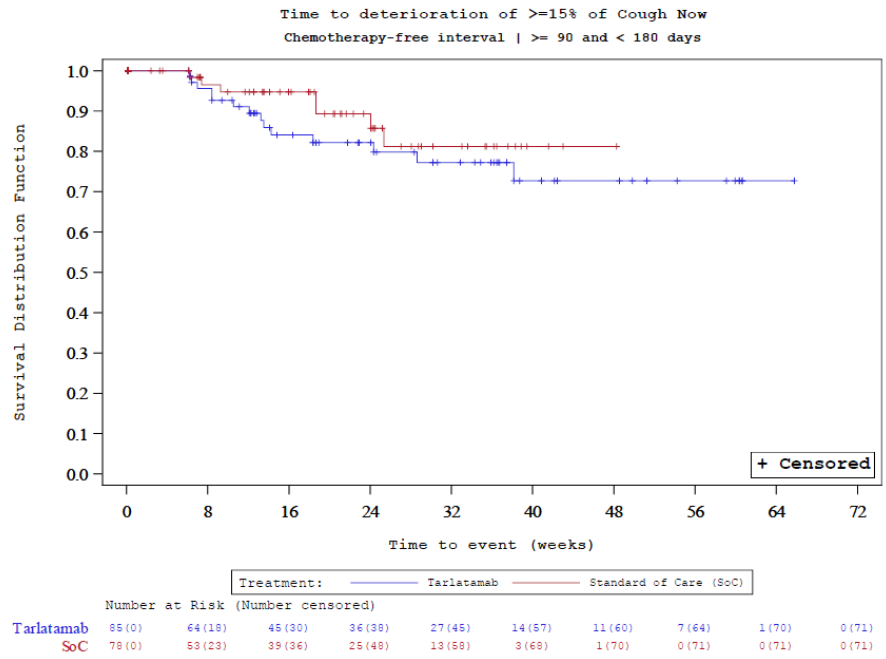


Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Husten (Jetzt) (PGI-C) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe CFI (≥ 90 und < 180 Tage)
Quelle: (61)

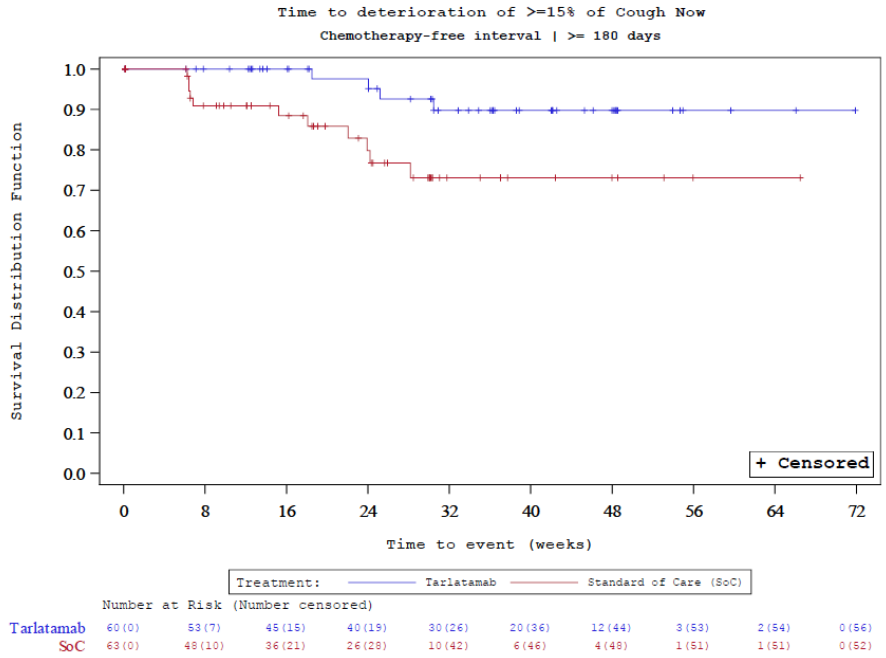


Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Husten (Jetzt) (PGI-C) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe CFI (≥ 180 Tage)
Quelle: (61)

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (PGI-S) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Interaktions p-Wert[c]
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Husten						
Alter						
< 65 Jahre	32/129 (24,8)	66,1 [38,6; N.B.]	38/115 (33,0)	31,7 [18,2; N.B.]	0,48 [0,29; 0,78] p = **0,002**	**0,030**
≥ 65 Jahre	43/125 (34,4)	38,2 [24,3; N.B.]	40/140 (28,6)	36,3 [24,3; N.B.]	1,01 [0,65; 1,56] p = 0,981	
SoC						
Amrubicin/Topotecan	67/209 (32,1)	38,6 [30,3; N.B.]	57/208 (27,4)	48,8 [28,2; N.B.]	0,89 [0,62; 1,27] p = 0,520	**0,004**
Lurbinectedin	8/45 (17,8)	N.B. [54,5; N.B.]	21/47 (44,7)	22,4 [13,5; 36,3]	0,19 [0,07; 0,51] p < **0,001**	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.

c: Interaktions-p-Wert basierend auf Cox-Modell mit zusätzlichen Faktoren für Subgruppe und Interaktion Subgruppe x Behandlung.

Quelle: (61)

Tabelle 4-79 Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Symptomatik (PGI-S) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab				SoC				Tarlatamab vs. SoC		
	Baseline		Veränderung von Baseline		Baseline		Veränderung von Baseline				
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean[a] [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	Interaktions p-Wert[b]
Husten											
Alter											
< 65 Jahre	128	1,90 (0,80)	114	-0,24 (0,05)	114	1,80 (0,85)	98	-0,03 (0,06)	-0,21 [-0,36; -0,07] p = **0,005**	-0,40 [-0,67; -0,12]	**0,023**
≥ 65 Jahre	119	1,76 (0,72)	99	-0,07 (0,05)	136	1,74 (0,64)	112	-0,09 (0,05)	0,02 [-0,12; 0,16] p = 0,756	0,04 [-0,23; 0,31]	
SoC											
Amrubicin/Topotecan	204	1,83 (0,76)	181	-0,12 (0,04)	203	1,79 (0,74)	170	-0,10 (0,04)	-0,01 [-0,12; 0,10] p = 0,807	-0,03 [-0,24; 0,18]	**0,002**
Lurbinectedin	43	1,84 (0,78)	32	-0,37 (0,09)	47	1,66 (0,79)	40	0,08 (0,09)	-0,45 [-0,71; -0,19] p < **0,001**	-0,81 [-1,30; -0,33]	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Als Fixed Effects wurden Intercept, Zeitpunkt, Baseline-Wert des Endpunkts, Behandlungsarm sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und berücksichtigt. Als zufällige Effekte wurden Patientinnen und Patienten mit individuellem Intercept und individuellem Slope für die Veränderung gegenüber Baseline modelliert.

b: Interaktions-p-Wert basierend auf einem Heterogenitätstest der mittleren Differenzen in den Subgruppen unter Verwendung der Cochrane-Q-Statistik.

Quelle: (61)

In den Subgruppenanalysen zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte der Symptomatik anhand des PGI-S zeigte sich für das Symptom Husten eine statistisch signifikante Effektmodifikation im Merkmal Alter sowie im Merkmal SoC. Die Effektmodifikationen traten ebenfalls in den Subgruppenanalysen anhand MMRM auf, zeigten sich jedoch nicht als konstante Effektmodifikatoren über mehrere Symptomendpunkte hinweg, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 121 bis Abbildung 124).

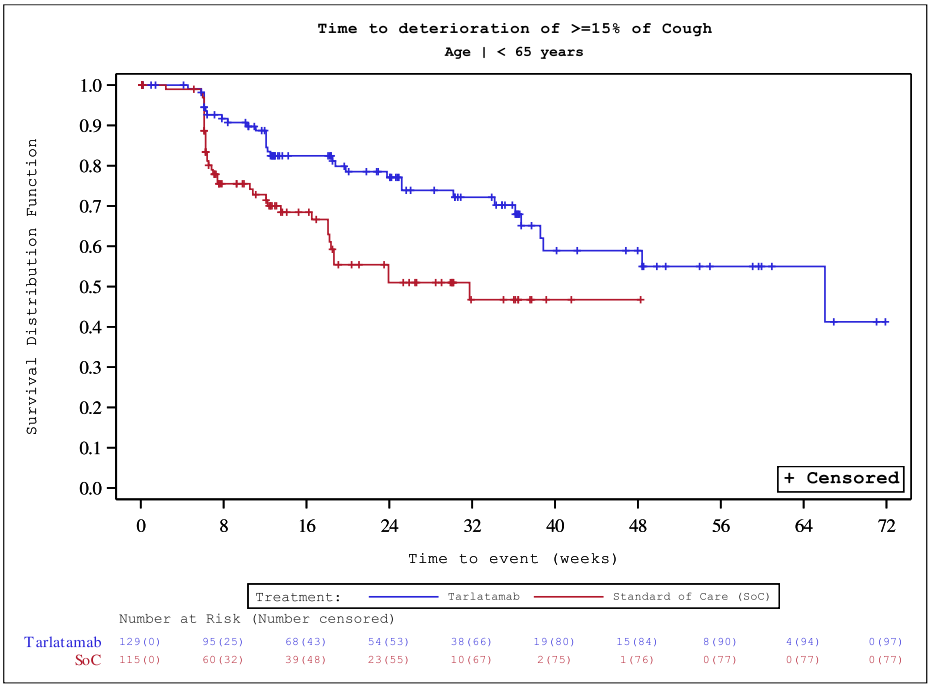


Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Husten (PGI-S) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)
Quelle: (61)

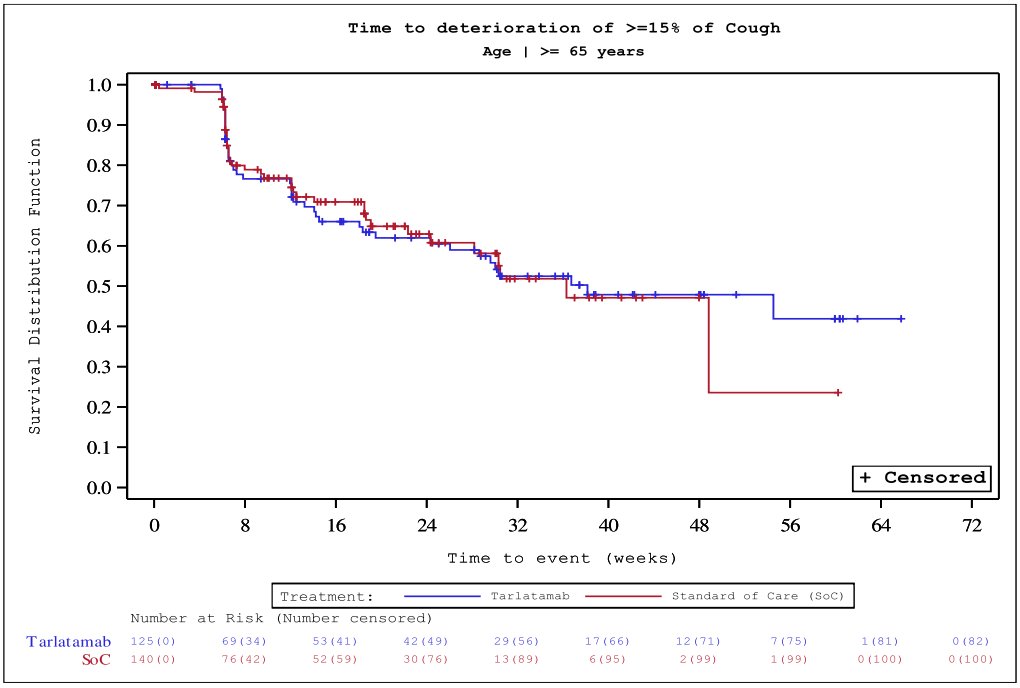


Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Husten (PGI-S) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)
Quelle: (61)

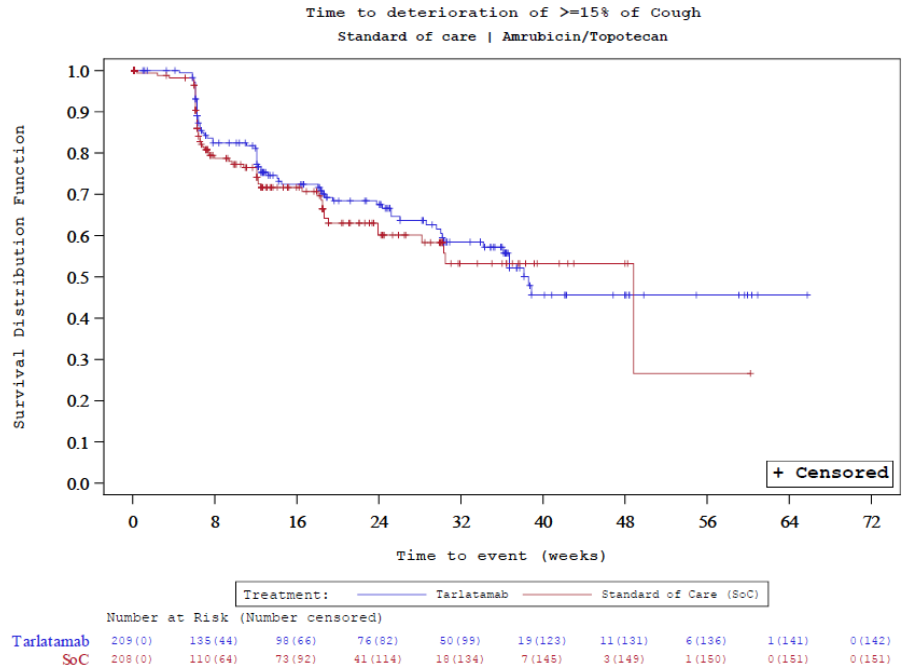


Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Husten (PGI-S) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe SoC (Amrubicin/Topotecan)
Quelle: (61)

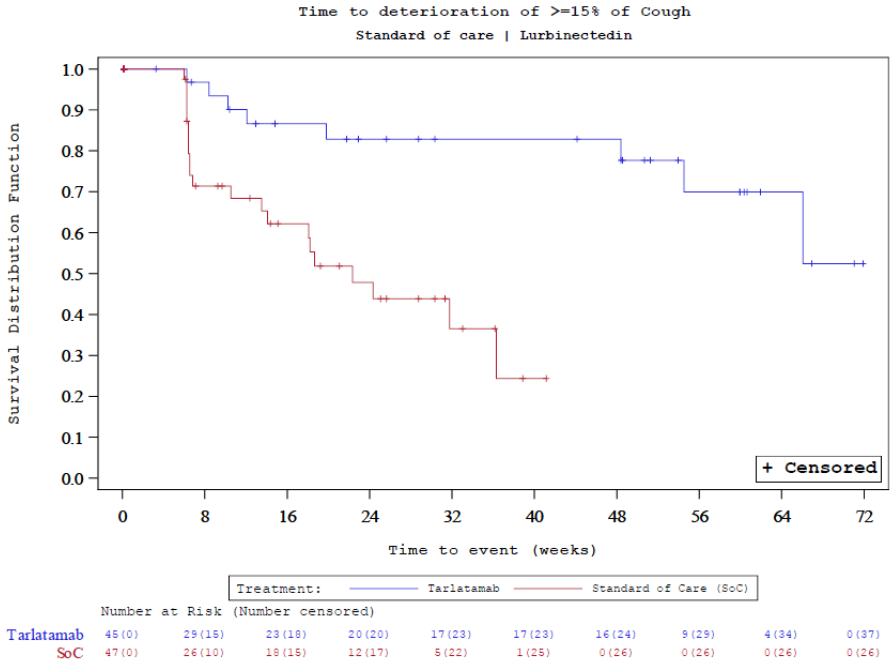


Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Husten (PGI-S) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe SoC (Lurbinectedin)
Quelle: (61)

4.3.1.3.2.4.4 Endpunkt „BPI-SF“ – RCT

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „BPI-SF – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Interaktions p-Wert[c]
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten						
Alter						
< 65 Jahre	44/129 (34,1)	36,4 [24,5; N.B.]	48/115 (41,7)	18,5 [13,5; 24,6]	0,57 [0,37; 0,86] p = **0,007**	**0,019**
≥ 65 Jahre	49/125 (39,2)	30,3 [14,1; 51,3]	42/140 (30,0)	30,3 [18,5; N.B.]	1,17 [0,77; 1,77] p = 0,445	
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen						
Ja	37/113 (32,7)	43,6 [26,1; N.B.]	44/115 (38,3)	18,2 [13,0; 25,3]	0,51 [0,32; 0,80] p = **0,003**	**0,013**
Nein	56/141 (39,7)	26,3 [23,9; N.B.]	46/140 (32,9)	24,5 [18,5; N.B.]	1,15 [0,77; 1,70] p = 0,487	

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Inter-aktions p-Wert[c]
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Schmerzen beeinträchtigen die normale Arbeit						
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen						
Ja	35/113 (31,0)	N.B. [24,3; N.B.]	46/115 (40,0)	18,2 [12,5; 24,6]	0,46 [0,29; 0,72] p < **0,001**	**0,004**
Nein	54/141 (38,3)	30,3 [18,4; N.B.]	44/140 (31,4)	29,9 [18,5; N.B.]	1,15 [0,77; 1,71] p = 0,498	
Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen						
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen						
Ja	32/113 (28,3)	N.B. [26,6; N.B.]	41/115 (35,7)	24,6 [16,5; 30,3]	0,48 [0,30; 0,76] p = **0,002**	**0,020**
Nein	48/141 (34,0)	42,6 [23,9; N.B.]	43/140 (30,7)	48,8 [18,5; N.B.]	1,04 [0,68; 1,57] p = 0,868	
Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt)						
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen						
Ja	34/113 (30,1)	N.B. [26,6; N.B.]	44/115 (38,3)	18,7 [12,5; 25,3]	0,45 [0,28; 0,72] p < **0,001**	**0,007**
Nein	49/141 (34,8)	30,5 [24,1; N.B.]	40/140 (28,6)	N.B. [18,5; N.B.]	1,13 [0,75; 1,73] p = 0,542	

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Interaktions p-Wert[c]
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden						
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen						
Ja	36/113 (31,9)	43,6 [24,1; N.B.]	41/115 (35,7)	24,2 [13,0; 30,3]	0,59 [0,37; 0,93] p = **0,021**	**0,014**
Nein	59/141 (41,8)	23,9 [16,4; 30,9]	48/140 (34,3)	25,9 [18,5; N.B.]	1,25 [0,85; 1,83] p = 0,247	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset
a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).
b: HR und 95 %-KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.
c: Interaktions-p-Wert basierend auf Cox-Modell mit zusätzlichen Faktoren für Subgruppe und Interaktion Subgruppe x Behandlung.
Quelle: (61)

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „BPI-SF – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab				SoC				Tarlatamab vs. SoC		
	Baseline		Veränderung von Baseline		Baseline		Veränderung von Baseline				
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	Inter-aktions p-Wert
Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude											
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen											
Ja	111	1,84 (2,58)	93	-0,19 (0,18)	110	1,97 (2,83)	87	1,00 (0,20)	-1,18 [-1,72; -0,65] p < **0,001**	-0,66 [-0,96; -0,36]	< **0,001**
Nein	136	1,82 (2,93)	119	0,30 (0,16)	138	1,72 (2,60)	121	0,29 (0,17)	0,01 [-0,44; 0,46] p = 0,958	0,01 [-0,25; 0,26]	
Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten											
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen											
Ja	111	1,76 (2,29)	93	0,03 (0,17)	110	1,69 (2,39)	87	1,07 (0,20)	-1,04 [-1,57; -0,52] p < **0,001**	-0,58 [-0,88; -0,29]	**0,003**
Nein	136	1,93 (2,73)	119	0,20 (0,15)	138	1,87 (2,64)	121	0,22 (0,16)	-0,02 [-0,45; 0,40] p = 0,916	-0,01 [-0,27; 0,24]	

Endpunkt	Tarlatamab				SoC				Tarlatamab vs. SoC		
	Baseline		Veränderung von Baseline		Baseline		Veränderung von Baseline				
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	Inter-aktions p-Wert
Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit											
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen											
Ja	111	1,60 (2,36)	93	-0,07 (0,17)	110	1,70 (2,72)	87	1,18 (0,20)	-1,25 [-1,77; -0,72] p < **0,001**	-0,71 [-1,01; -0,40]	< **0,001**
Nein	136	1,68 (2,67)	119	0,31 (0,16)	138	1,70 (2,73)	121	0,36 (0,17)	-0,04 [-0,51; 0,42] p = 0,852	-0,02 [-0,28; 0,23]	
Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung											
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen											
Ja	111	1,65 (2,36)	93	0,08 (0,17)	110	1,81 (2,48)	87	1,06 (0,20)	-0,98 [-1,50; -0,46] p < **0,001**	-0,56 [-0,85; -0,26]	**0,002**
Nein	136	1,88 (2,68)	119	0,26 (0,15)	138	1,92 (2,70)	121	0,19 (0,16)	0,06 [-0,37; 0,50] p = 0,774	0,04 [-0,22; 0,29]	
Schmerzen beeinträchtigen die normale Arbeit											
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen											
Ja	111	1,68 (2,46)	93	0,07 (0,18)	110	1,77 (2,62)	87	1,17 (0,21)	-1,10 [-1,64; -0,56] p < **0,001**	-0,60 [-0,90; -0,30]	< **0,001**
Nein	136	1,67 (2,64)	119	0,61 (0,17)	138	1,72 (2,67)	121	0,36 (0,18)	0,25 [-0,23; 0,73] p = 0,306	0,13 [-0,12; 0,39]	

Endpunkt	Tarlatamab				SoC				Tarlatamab vs. SoC		
	Baseline		Veränderung von Baseline		Baseline		Veränderung von Baseline				
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	Inter-aktions p-Wert
Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen											
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen											
Ja	111	1,41 (2,33)	93	-0,10 (0,16)	110	1,30 (2,12)	87	0,97 (0,19)	-1,07 [-1,56; -0,57] p < **0,001**	-0,64 [-0,94; -0,34]	< **0,001**
Nein	136	1,50 (2,57)	119	0,28 (0,14)	138	1,38 (2,41)	121	0,22 (0,15)	0,06 [-0,34; 0,47] p = 0,762	0,04 [-0,21; 0,29]	
Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf											
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen											
Ja	111	1,88 (2,60)	93	-0,23 (0,18)	110	1,57 (2,51)	87	0,89 (0,21)	-1,12 [-1,67; -0,57] p < **0,001**	-0,61 [-0,91; -0,31]	**0,004**
Nein	136	2,01 (3,00)	119	-0,03 (0,15)	138	1,66 (2,45)	121	0,08 (0,16)	-0,11 [-0,55; 0,32] p = 0,608	-0,07 [-0,32; 0,19]	

Endpunkt	Tarlatamab				SoC				Tarlatamab vs. SoC		
	Baseline		Veränderung von Baseline		Baseline		Veränderung von Baseline				
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	Interaktions p-Wert
Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt)											
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen											
Ja	111	1,69 (2,18)	93	-0,07 (0,16)	110	1,69 (2,30)	87	1,07 (0,18)	-1,14 [-1,62; -0,66] p < **0,001**	-0,70 [-1,00; -0,40]	< **0,001**
Nein	136	1,79 (2,57)	119	0,29 (0,14)	138	1,71 (2,45)	121	0,26 (0,15)	0,03 [-0,38; 0,44] p = 0,896	0,02 [-0,24; 0,27]	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Als Fixed Effects wurden Intercept, Zeitpunkt, Baseline-Wert des Endpunkts, Behandlungsarm sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeitpunkt berücksichtigt. Als zufällige Effekte wurden Patientinnen und Patienten mit individuellem Intercept und individuellem Slope für die Veränderung gegenüber Baseline modelliert.

b: Interaktions-p-Wert basierend auf einem Heterogenitätstest der mittleren Differenzen in den Subgruppen unter Verwendung der Cochrane-Q-Statistik.

Quelle: (61)

Bezüglich der Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte der Symptomatik anhand des BPI-SF zeigte sich in der Dimension Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten eine statistisch signifikante Effektmodifikation im Merkmal Alter. Diese Interaktion zeigte sich jedoch nicht als konstanter Effektmodifikator über mehrere Symptomendpunkte hinweg, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

Außerdem zeigte sich für die Dimensionen Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten, Schmerzen beeinträchtigen die normale Arbeit, Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen, Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt) und Stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden jeweils eine statistisch signifikante Effektmodifikation im Merkmal Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen. Diese statistisch signifikante Effektmodifikation zeigte sich auch in der MMRM-Analyse für die Dimensionen Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude, Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten, Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit, Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung, Schmerzen beeinträchtigen die normale Arbeit, Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen, Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf und Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt). Diese Interaktion zeigte sich jedoch nicht als konstanter Effektmodifikator über mehrere Symptomendpunkte hinweg, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 125 bis Abbildung 136).

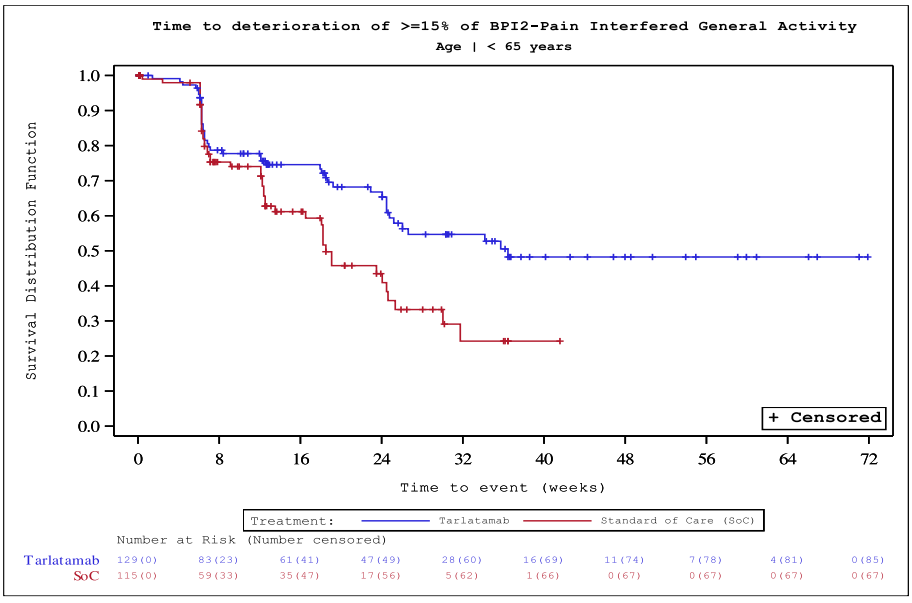


Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)
Quelle: (61)

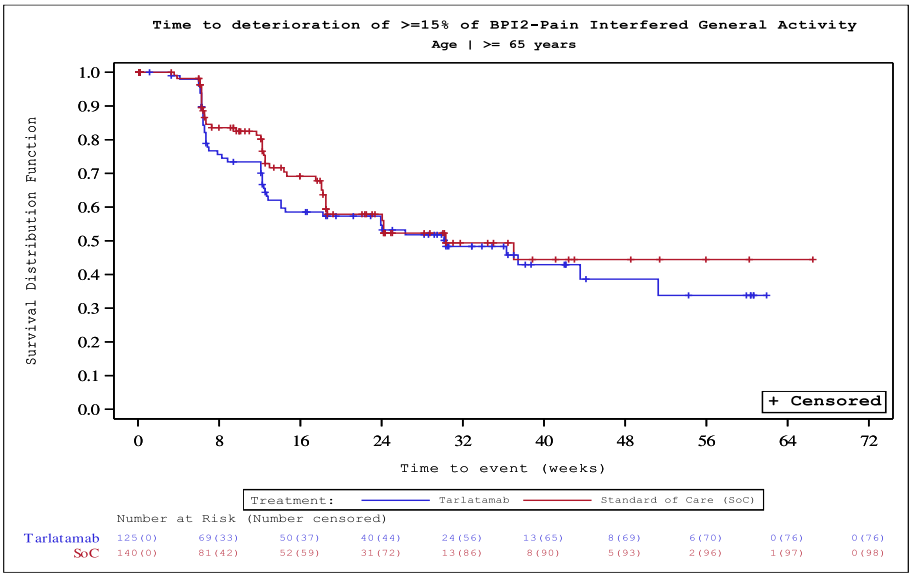


Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)
Quelle: (61)

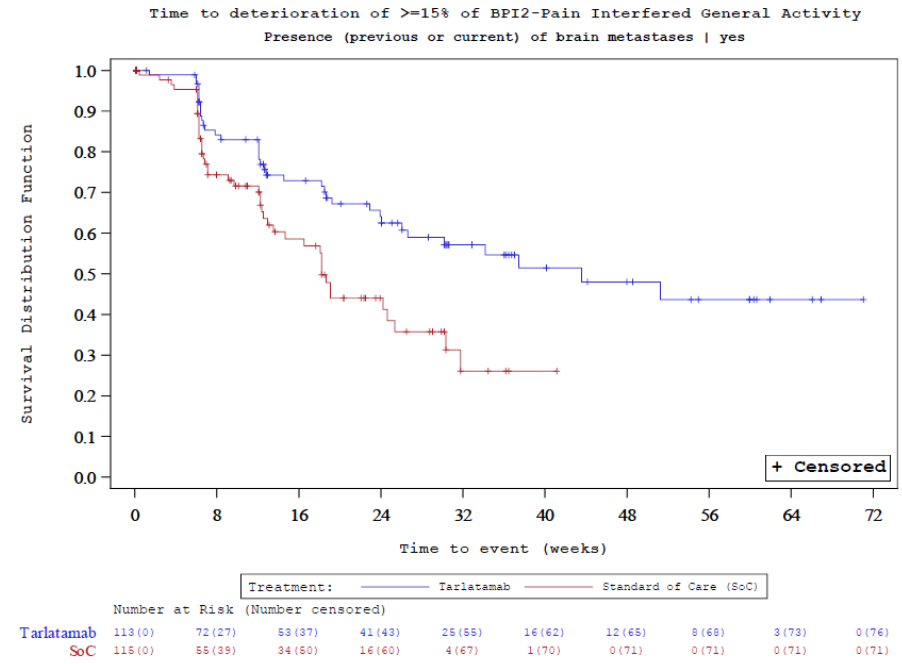


Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja)
Quelle: (61)

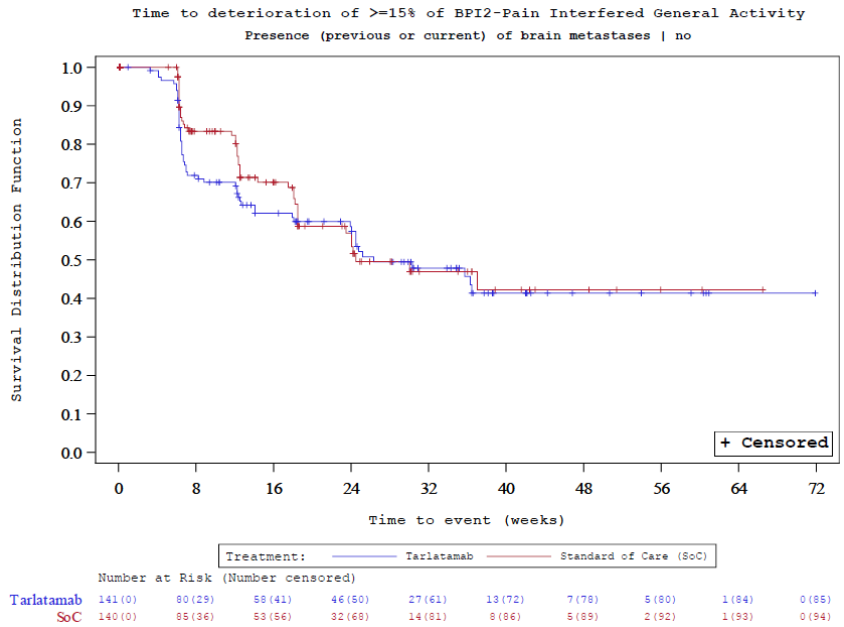


Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein)
Quelle: (61)

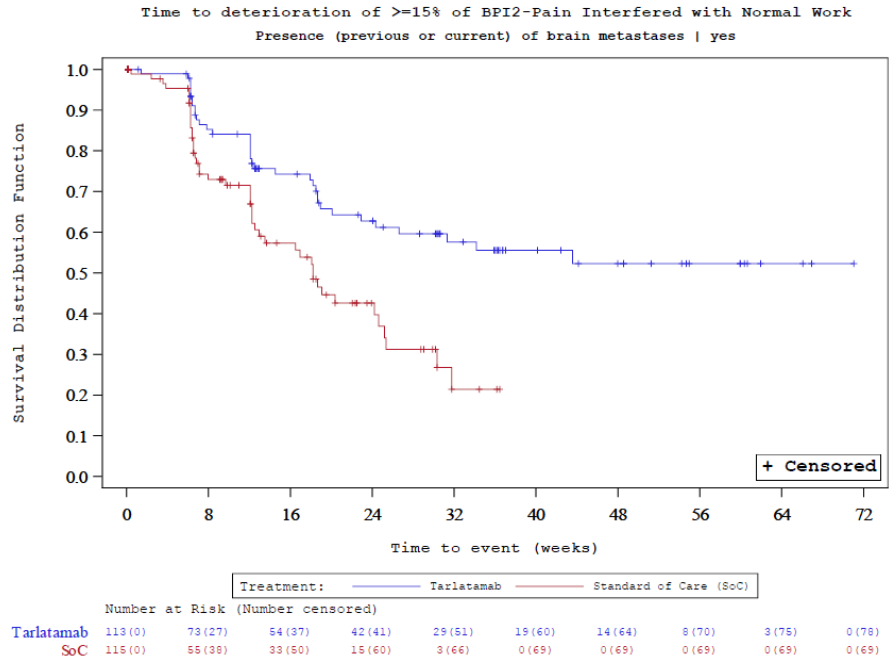


Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen die normale Arbeit (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja)
Quelle: (61)

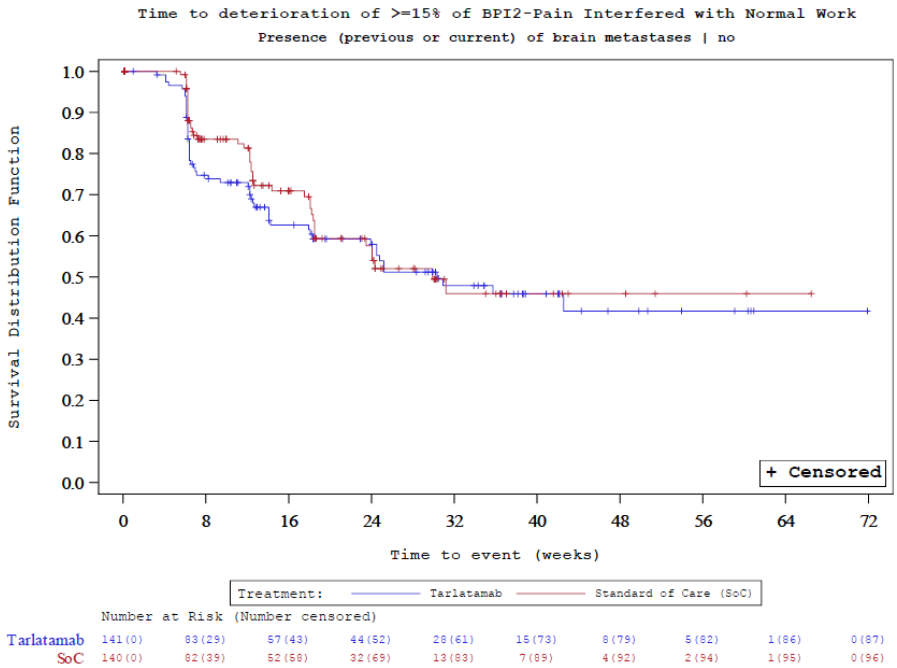


Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen die normale Arbeit (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein)
Quelle: (61)

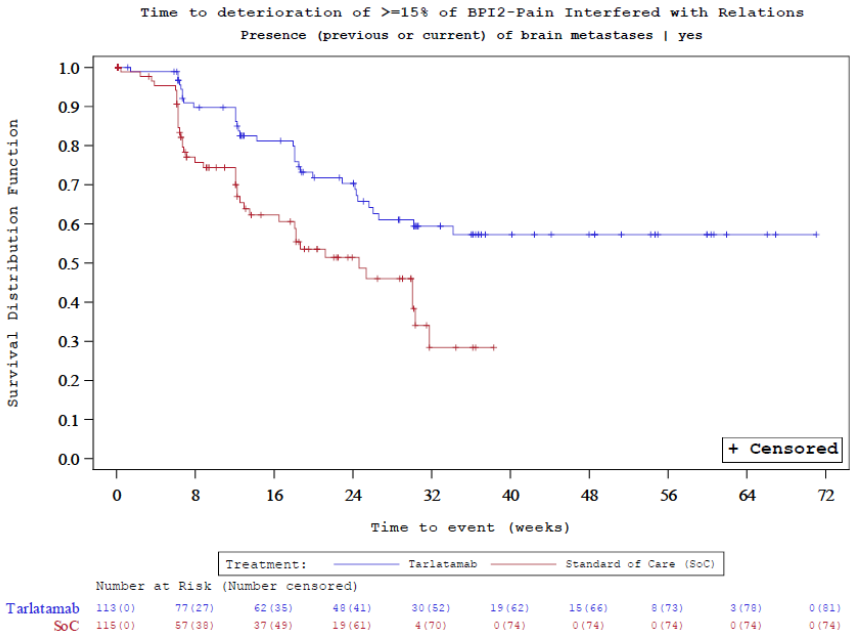


Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja)
Quelle: (61)

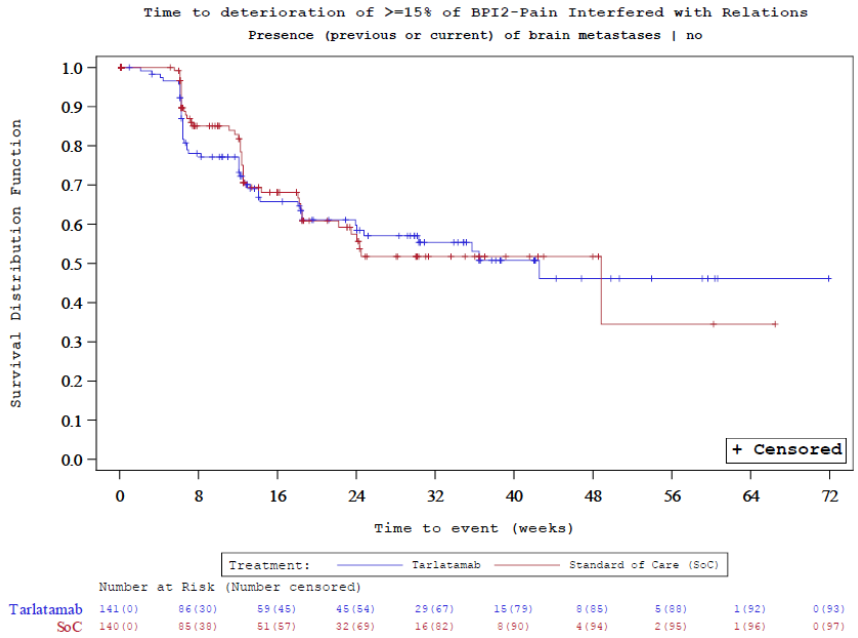


Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein)
Quelle: (61)

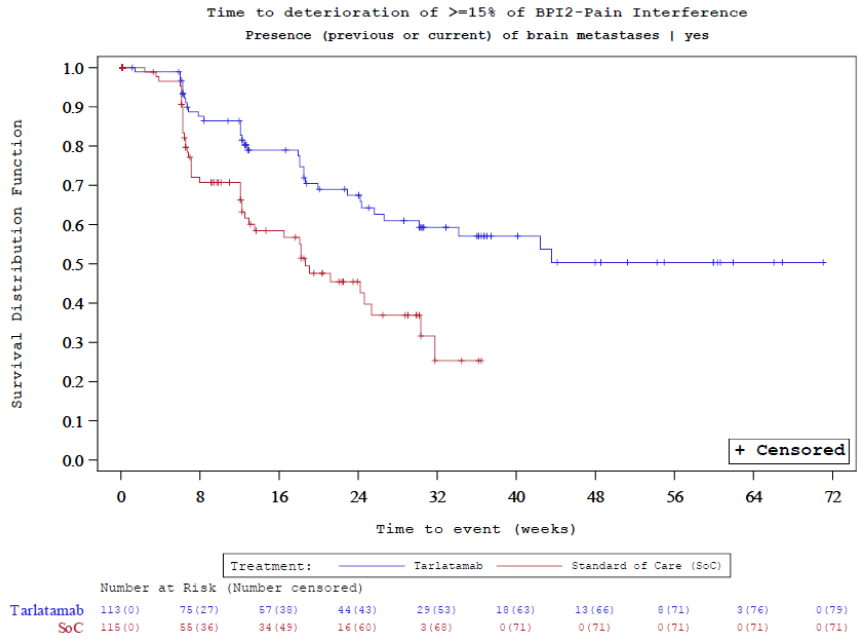


Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt) (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja)
Quelle: (61)

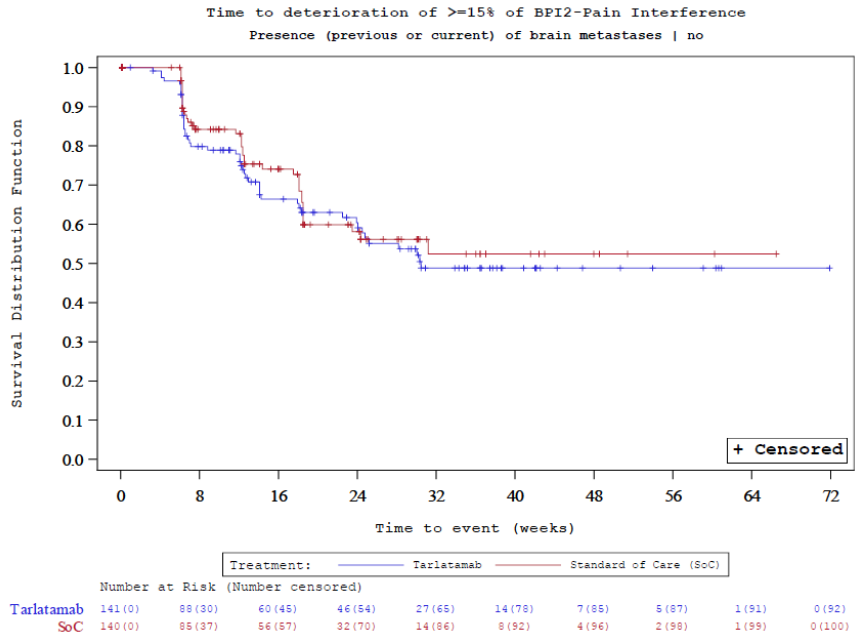


Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt) (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein)
Quelle: (61)

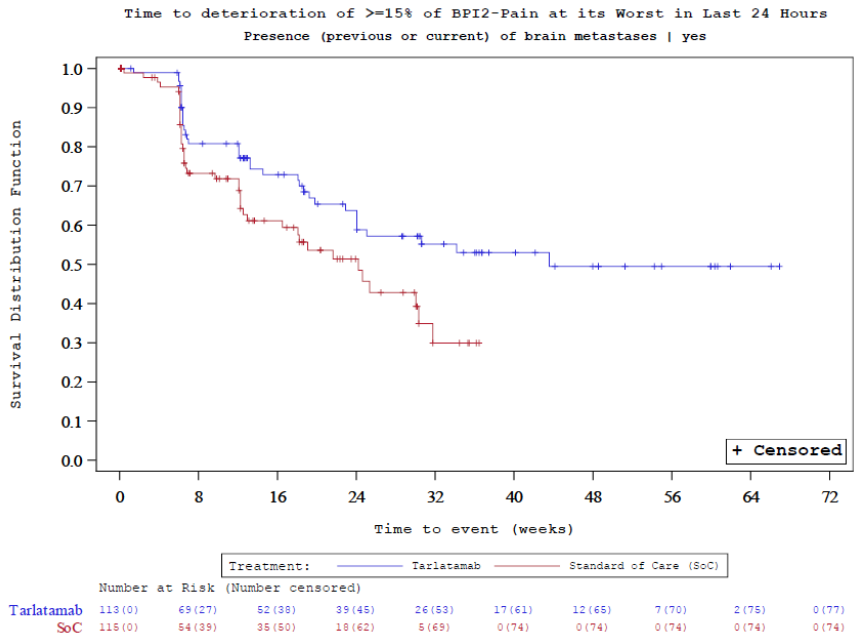


Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja)
Quelle: (61)

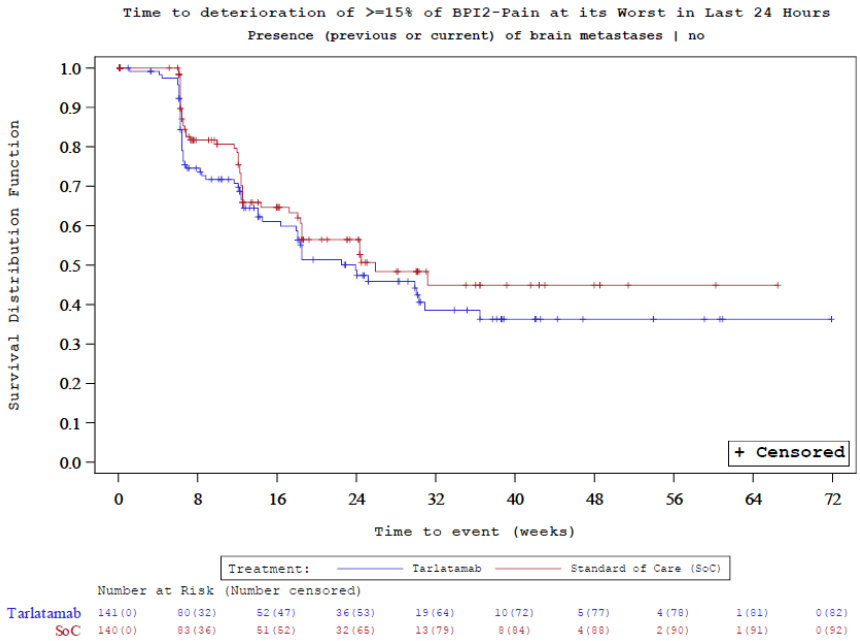


Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden (BPI-SF) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein)
Quelle: (61)

4.3.1.3.2.4.5 Endpunkt „FACT-G GP5“ – RCT

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „FACT-G GP5 – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Interaktions p-Wert[c]
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Nebenwirkungen						
Geschlecht						
Weiblich	55/72 (76,4)	2,3 [1,6; 2,4]	61/86 (70,9)	3,3 [2,4; 4,4]	1,44 [1,00; 2,08] p = 0,055	**0,020**
Männlich	129/182 (70,9)	2,6 [2,3; 3,4]	130/169 (76,9)	3,3 [2,6; 3,6]	0,86 [0,67; 1,10] p = 0,219	
Region						
Nordamerika und Europa	108/140 (77,1)	2,4 [2,3; 2,6]	87/128 (68,0)	3,3 [3,0; 4,1]	1,28 [0,97; 1,70] p = 0,085	**0,017**
Rest der Welt	76/114 (66,7)	2,4 [2,1; 4,7]	104/127 (81,9)	3,3 [2,3; 3,7]	0,77 [0,57; 1,04] p = 0,080	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.

c: Interaktions-p-Wert basierend auf Cox-Modell mit zusätzlichen Faktoren für Subgruppe und Interaktion Subgruppe x Behandlung.

Quelle: (61)

Innerhalb der Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte der Nebenwirkungen anhand des FACT-G GP5 zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Geschlecht sowie für das Merkmal Region.

Die entsprechenden HR innerhalb der Subgruppen waren jeweils nicht statistisch signifikant und zeigten breite Konfidenzintervalle. Damit ergibt sich kein belastbarer Hinweis auf unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen den Subgruppenmerkmalen, sodass nicht von einer klinisch relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 137 bis Abbildung 140).

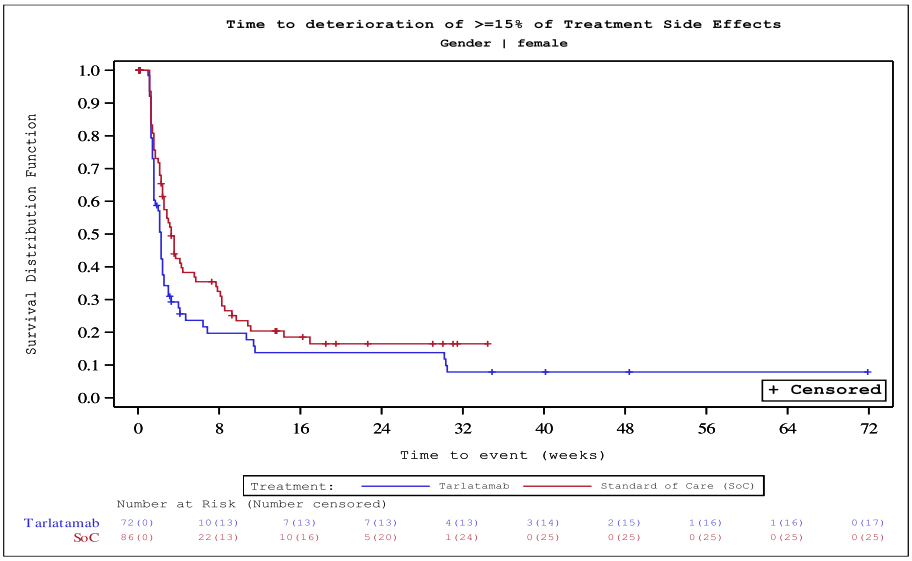


Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Nebenwirkungen (FACT-G GP5) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich)
Quelle: (61)

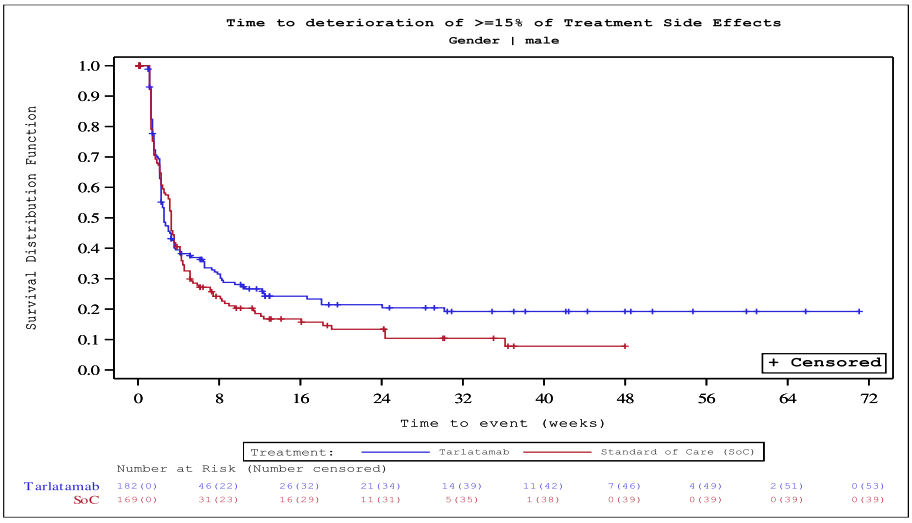


Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Nebenwirkungen (FACT-G GP5) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Männlich)
Quelle: (61)

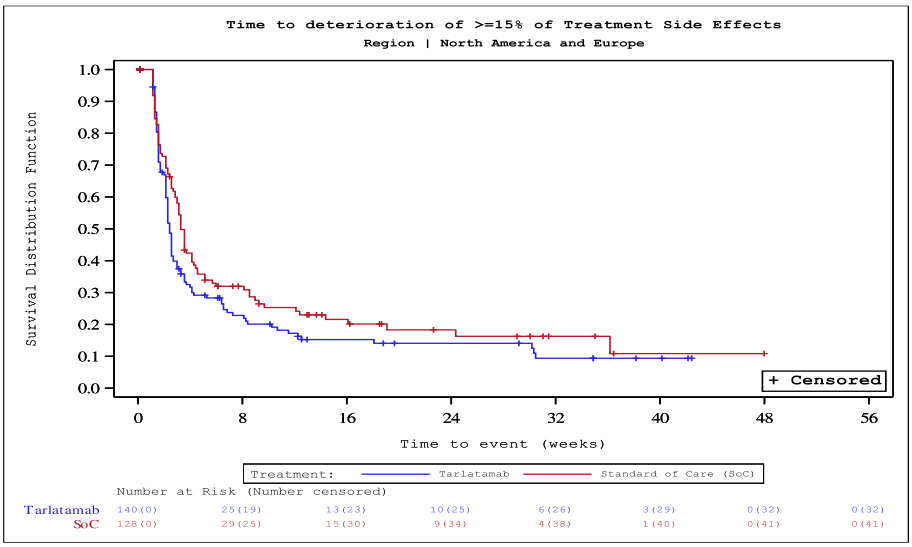


Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Nebenwirkungen (FACT-G GP5) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Region (Nordamerika und Europa)
Quelle: (61)

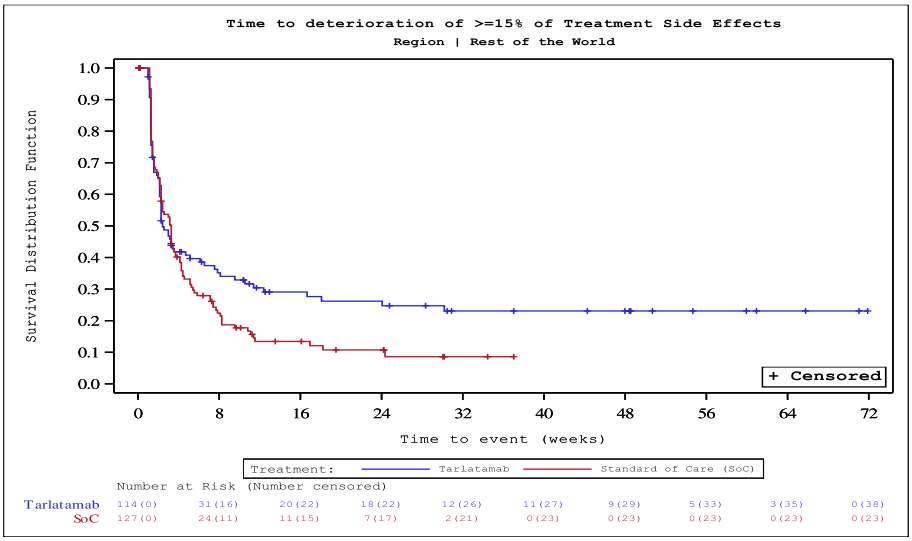


Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Prozentpunkte bei Nebenwirkungen (FACT-G GP5) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Region (Rest der Welt)
Quelle: (61)

4.3.1.3.2.5 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Inter-aktions p-Wert[c]
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Globaler Gesundheitsstatus						
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen						
Ja	70/113 (61,9)	3,0 [2,3; 6,4]	75/115 (65,2)	3,3 [2,4; 4,8]	0,80 [0,58; 1,11] p = 0,178	**0,016**
Nein	102/141 (72,3)	2,6 [2,3; 3,6]	97/140 (69,3)	4,4 [3,3; 6,3]	1,33 [1,01; 1,76] p = **0,044**	

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Inter-aktions p-Wert[c]
	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Kognitive Funktion						
Geschlecht						
Weiblich	48/72 (66,7)	3,7 [2,6; 7,5]	47/86 (54,7)	7,7 [4,6; 18,2]	1,39 [0,93; 2,09] p = 0,108	**0,026**
Männlich	91/182 (50,0)	12,2 [6,0; 42,3]	94/169 (55,6)	6,4 [4,3; 9,7]	0,81 [0,61; 1,09] p = 0,148	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset
a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).
b: HR und 95 %-KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.
c: Interaktions-p-Wert basierend auf Cox-Modell mit zusätzlichen Faktoren für Subgruppe und Interaktion Subgruppe x Behandlung.
Quelle: (61)

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) - MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab				SoC				Tarlatamab vs. SoC		
	Baseline		Veränderung von Baseline		Baseline		Veränderung von Baseline				
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	Inter-aktion
Globaler Gesundheitsstatus											
Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern											
Ja	174	67,48 (19,42)	167	-5,33 (1,00)	177	66,53 (19,99)	161	-10,76 (1,04)	5,42 [2,59; 8,26] p < **0,001**	0,41 [0,20; 0,63]	**0,035**
Nein	72	69,68 (19,04)	68	-6,20 (1,59)	73	64,16 (21,05)	70	-5,92 (1,63)	-0,28 [-4,80; 4,24] p = 0,903	-0,02 [-0,35; 0,31]	
Kognitive Funktion											
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen											
Ja	111	87,24 (17,11)	109	-1,07 (1,37)	110	85,91 (19,71)	100	-6,46 (1,47)	5,38 [1,41; 9,36] p = **0,008**	0,37 [0,10; 0,64]	**0,022**
Nein	135	90,00 (15,93)	126	-3,50 (1,16)	140	88,93 (15,04)	131	-2,95 (1,16)	-0,55 [-3,78; 2,69] p = 0,740	-0,04 [-0,29; 0,20]	

Endpunkt	Tarlatamab				SoC				Tarlatamab vs. SoC		
	Baseline		Veränderung von Baseline		Baseline		Veränderung von Baseline				
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]	Inter-aktion
Soziale Funktion											
Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen											
Ja	111	81,53 (23,18)	109	-3,85 (1,61)	110	83,64 (20,32)	100	-12,43 (1,71)	8,58 [3,94; 13,21] p < **0,001**	0,50 [0,23; 0,78]	**0,045**
Nein	135	82,72 (22,62)	126	-6,18 (1,49)	140	84,52 (21,78)	131	-8,43 (1,48)	2,25 [-1,90; 6,40] p = 0,286	0,13 [-0,11; 0,38]	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; ITT-Analyseset

a: Die Analyse basierte auf einem MMRM mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Als Fixed Effects wurden Intercept, Zeitpunkt, Baseline-Wert des Endpunkts, Behandlungsarm sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeitpunkt berücksichtigt. Als zufällige Effekte wurden Patientinnen und Patienten mit individuellem Intercept und individuellem Slope für die Veränderung gegenüber Baseline modelliert.

b: Interaktions-p-Wert basierend auf einem Heterogenitätstest der mittleren Differenzen in den Subgruppen unter Verwendung der Cochrane-Q-Statistik.

Quelle: (61)

Innerhalb der Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 zeigte sich in der Dimension globaler Gesundheitsstatus eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen, sowie in der Dimension kognitive Funktion eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Geschlecht.

Die Subgruppenanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels MMRM ergaben in der Dimension globaler Gesundheitsstatus eine statistisch signifikante Effektmodifikation im Merkmal Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern, sowie für die Dimensionen kognitive Funktion und soziale Funktion jeweils eine signifikante Effektmodifikation im Merkmal Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen.

Die entsprechenden HR in den Subgruppen waren jeweils nicht statistisch signifikant und zeigten breite Konfidenzintervalle. Damit ergibt sich kein belastbarer Hinweis auf unterschiedliche Behandlungseffekte zwischen den Subgruppenmerkmalen, sodass nicht von einer klinisch relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 141 bis Abbildung 144).

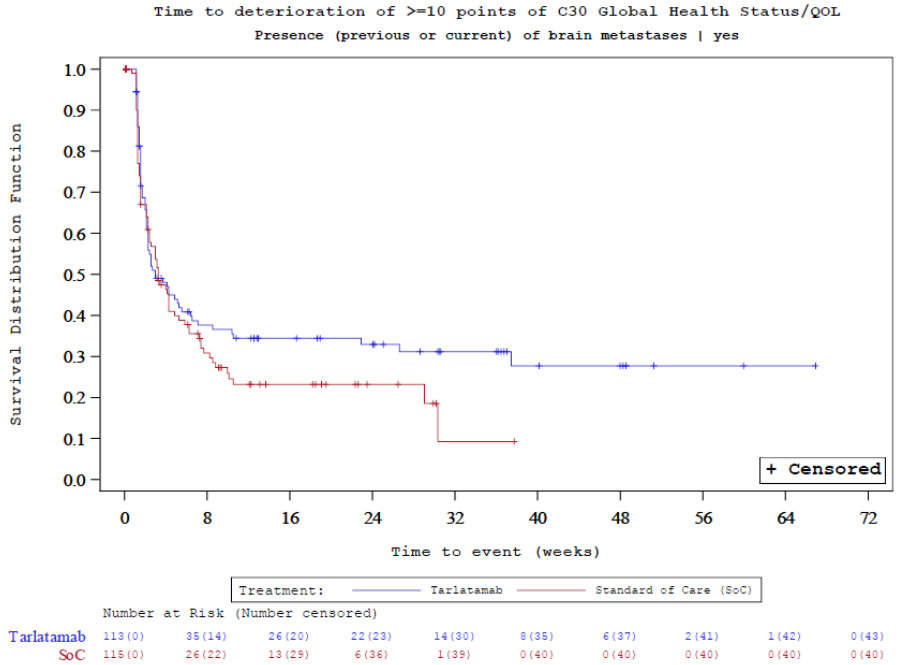


Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Ja)
Quelle: (61)

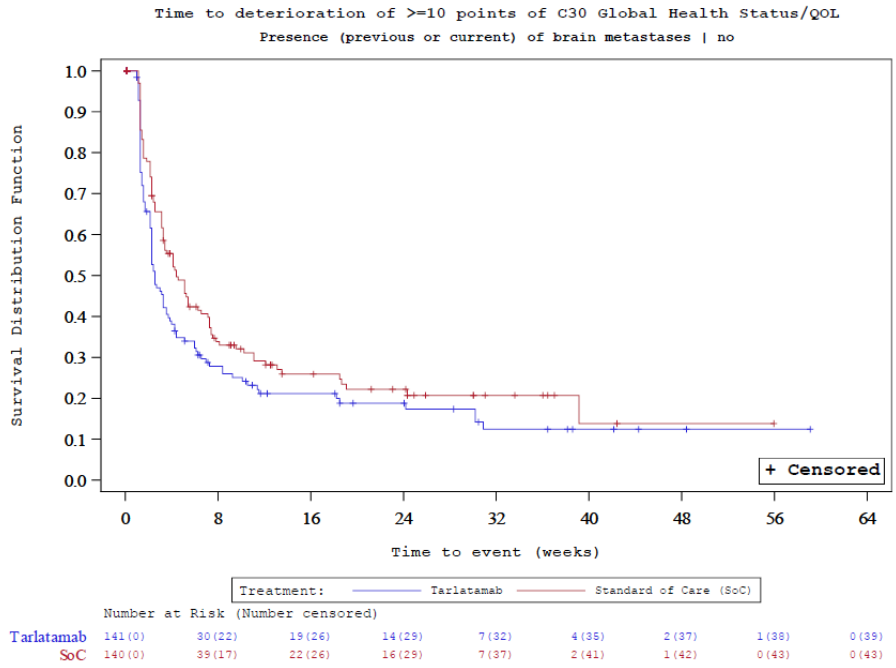


Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (Nein)
Quelle: (61)

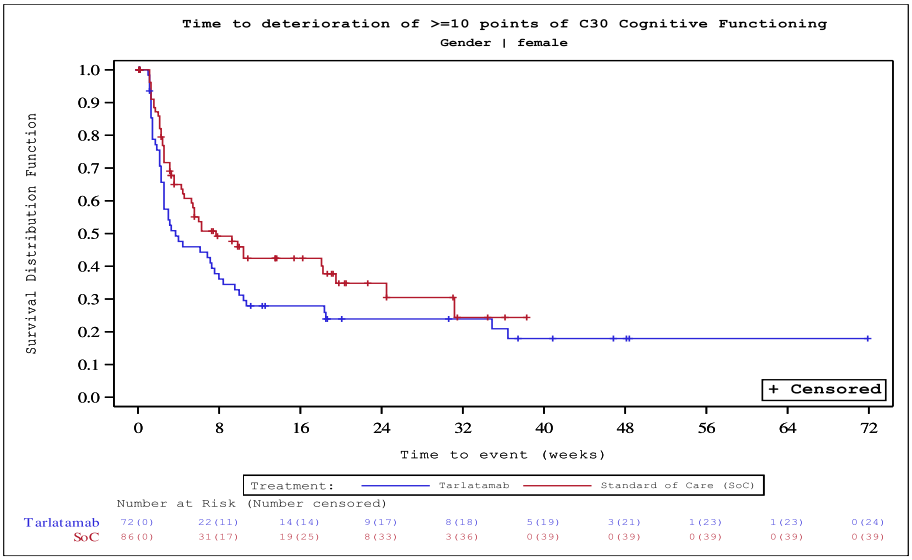


Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich)
Quelle: (61)

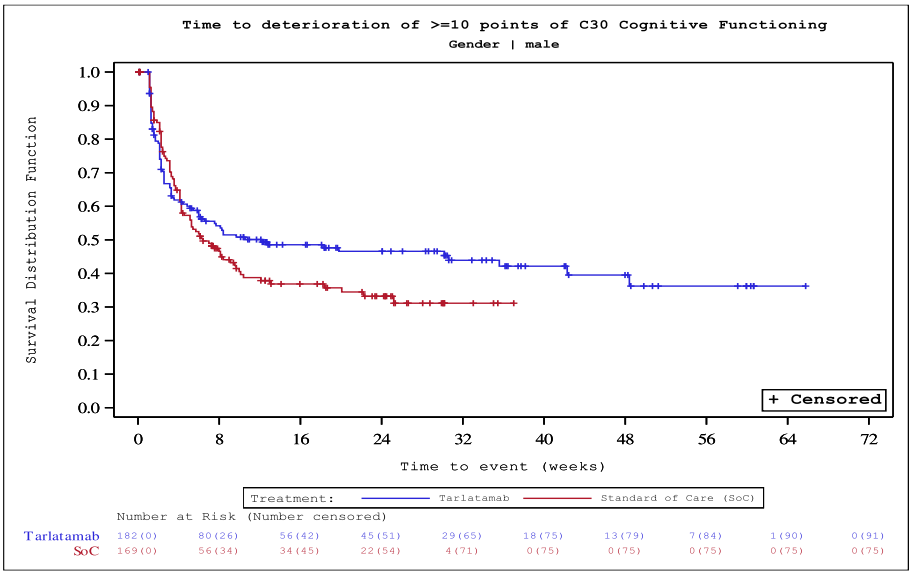


Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte bei kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Männlich)
Quelle: (61)

4.3.1.3.2.6 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Sicherheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Interaktions p-Wert[c]
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Jegliche UE						
Geschlecht						
Männlich	177/180 (98,3)	0,1 [N.B.; N.B.]	161/161 (100,0)	0,3 [0,2; 0,3]	1,72 [1,38; 2,15] p < **0,001**	**0,006**
Weiblich	72/72 (100,0)	0,0 [0,0; 0,1]	82/83 (98,8)	0,3 [0,2; 0,4]	3,33 [2,34; 4,73] p < **0,001**	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)						
SoC						
Topotecan/Amrubicin	104/208 (50,0)	7,6 [4,3; N.B.]	164/199 (82,4)	0,9 [0,7; 1,4]	0,38 [0,30; 0,49] p < **0,001**	**< 0,001**
Lurbinectedin	32/44 (72,7)	1,4 [0,8; 3,8]	31/45 (68,9)	3,0 [1,2; 4,7]	1,08 [0,65; 1,79] p = 0,793	
SUE						
Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern						
Ja	99/179 (55,3)	4,5 [2,6; 9,3]	83/172 (48,3)	5.8 [3,4; N.B.]	1,22 [0,91; 1,63] p = 0,207	**0,033**
Nein	30/73 (41,1)	N.B. [3,3; N.B.]	42/72 (58,3)	3,5 [1,5; 6.0]	0,70 [0,44; 1,12] p = 0,129	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; Safety Analysis Set

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.

c: Interaktions-p-Wert basierend auf Cox-Modell mit zusätzlichen Faktoren für Subgruppe und Interaktion Subgruppe x Behandlung.

Quelle: (61)

Innerhalb der Subgruppenanalysen zu jeglichen UE zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Geschlecht. Die Effekte waren jedoch in beiden Gruppen gleichgerichtet, es ist daher nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen.

Bei den schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich des Merkmals SoC. Außerdem zeigte sich bei den SUE eine statistisch signifikante Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern. Die Effekte waren jedoch in den Gruppen nicht signifikant, weswegen nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 145 bis Abbildung 150).

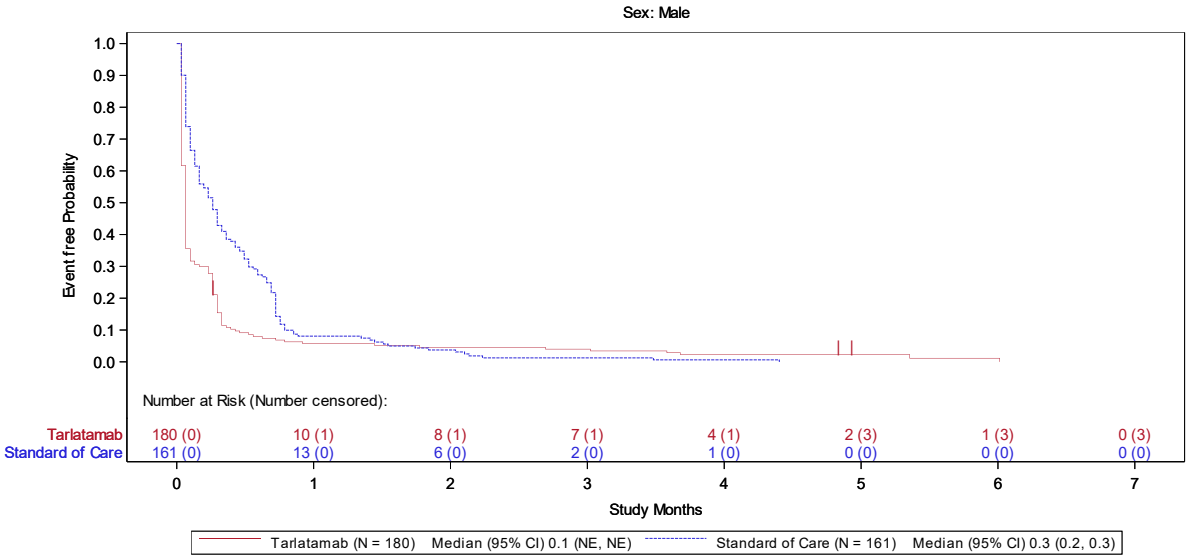


Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UE in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Männlich)
Quelle: (61)

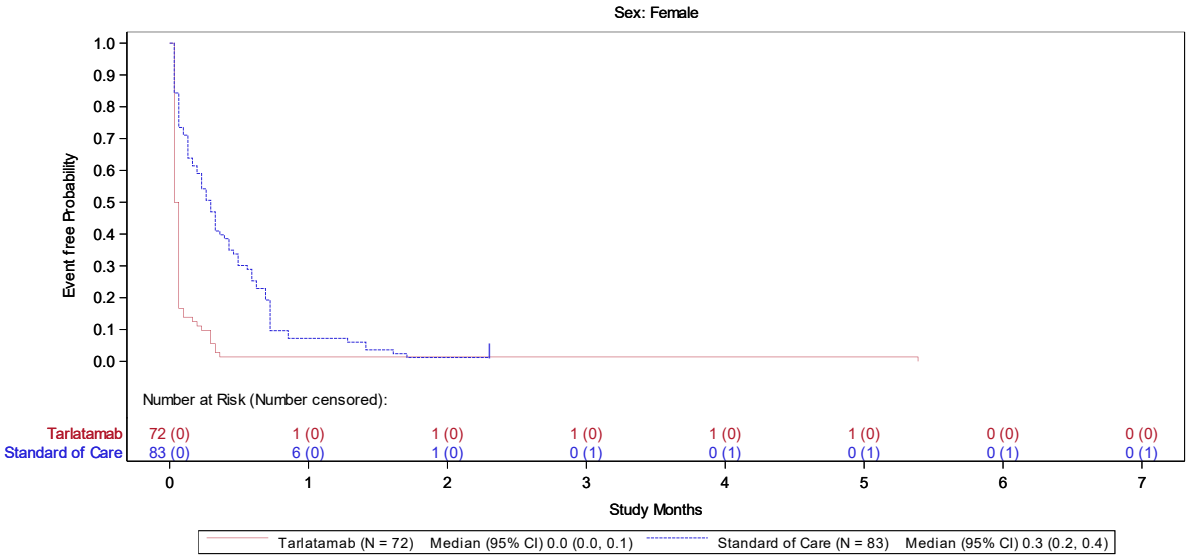


Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UE in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Geschlecht (Weiblich)
Quelle: (61)

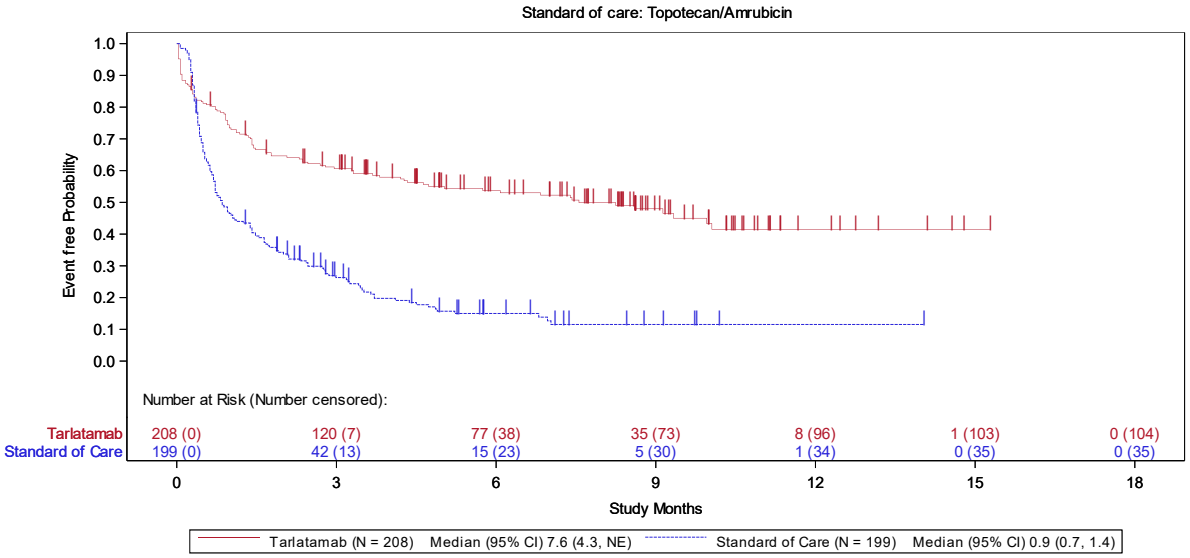


Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin)
Quelle: (61)

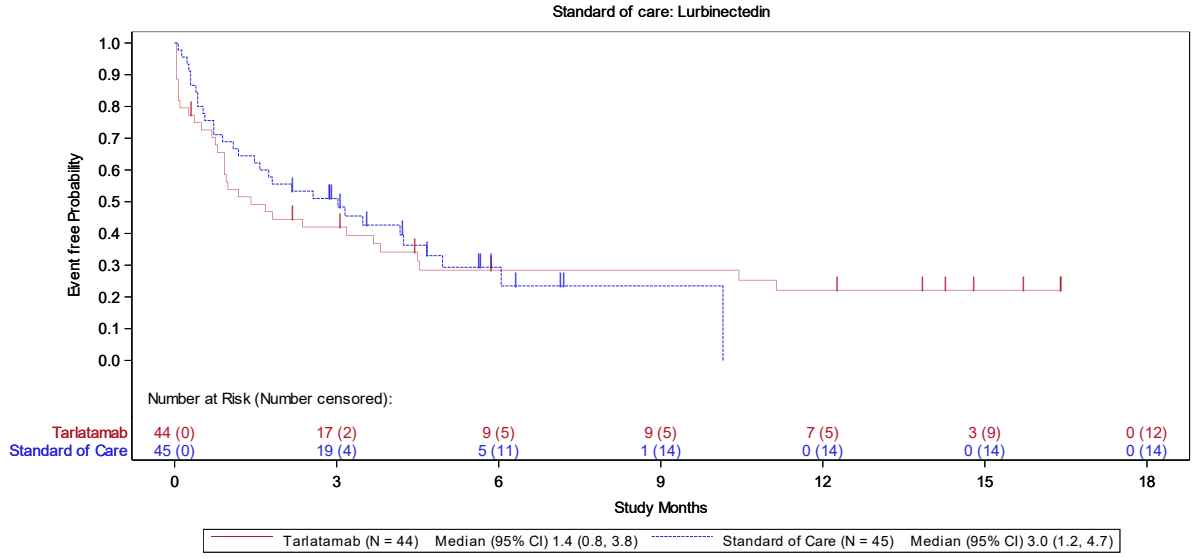


Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe SoC (Lurbinectedin)
Quelle: (61)

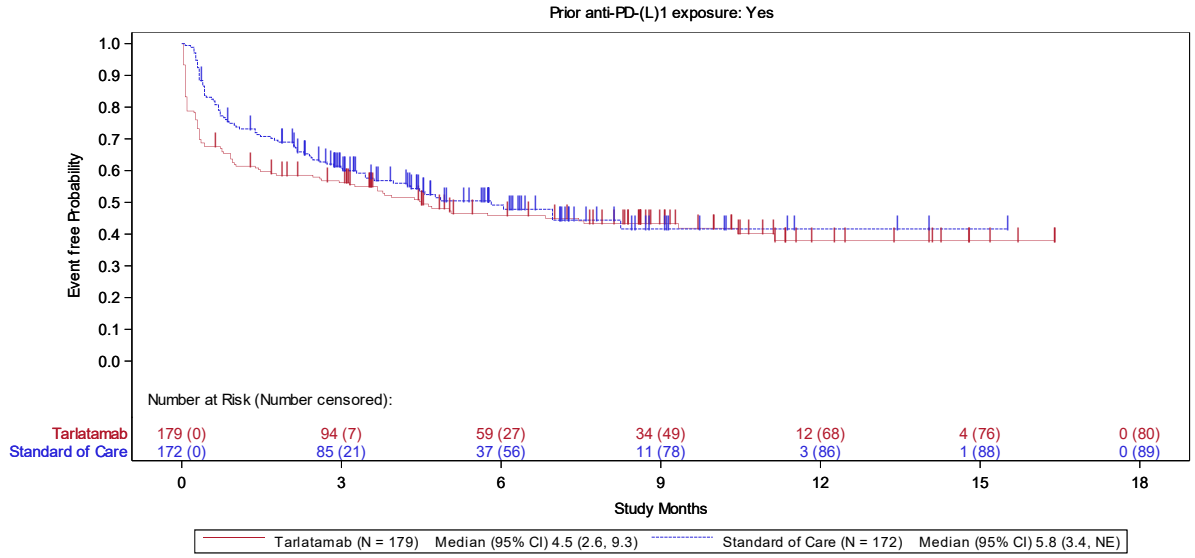


Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für SUE in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern (Ja)
Quelle: (61)

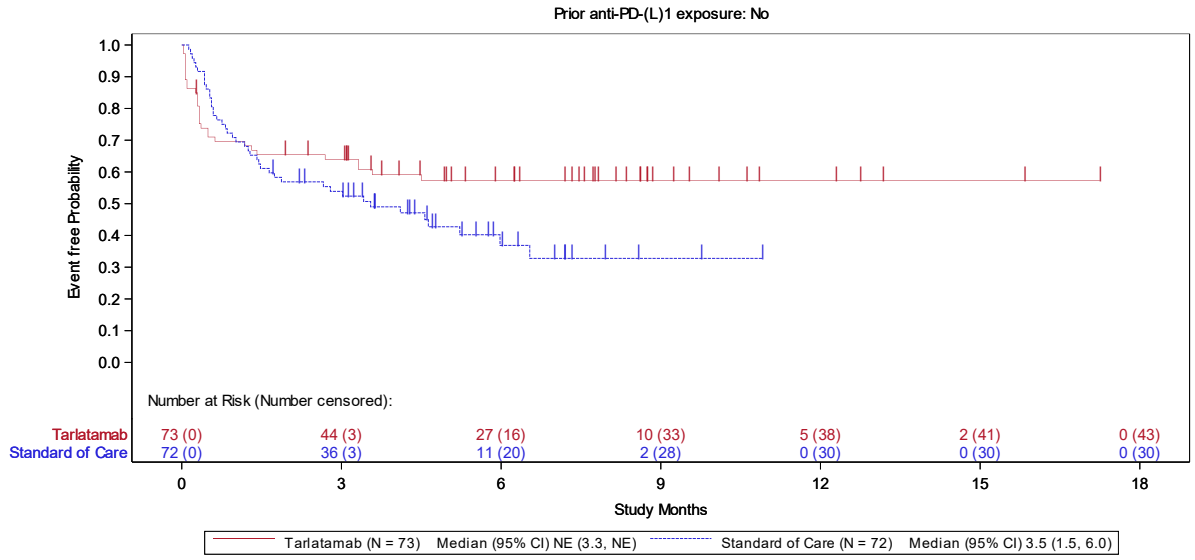


Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für SUE in der Studie DeLLphi-304 – Subgruppe Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern (Nein)
Quelle: (61)

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Sicherheit (UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten bzw. ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Interaktions p-Wert[c]
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Leukopenie (PT)						
Geschlecht						
Männlich	14/180 (7,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	40/161 (24,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,26 [0,14; 0,48] p < **0,001**	**0,047**
Weiblich	10/72 (13,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	14/83 (16,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,76 [0,34; 1,72] p = 0,511	

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Inter-aktions p-Wert[c]
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
Geschlecht						
Männlich	87/180 (48,3)	8,2 [3,8; 10,6]	101/161 (62,7)	1,8 [0,9; 3,2]	0,63 [0,47; 0,84] p = **0,001**	**0,006**
Weiblich	55/72 (76,4)	0,5 [0,3; 1,4]	54/83 (65,1)	1,4 [0,6; 3,1]	1,24 [0,84; 1,81] p = 0,291	
Region						
Nordamerika und Europa	75/139 (54,0)	3,9 [1,2; 8,9]	63/121 (52,1)	4,5 [2,1; 5,8]	1,03 [0,74; 1,45] p = 0,874	**0,015**
Rest der Welt	67/113 (59,3)	3,1 [0,6; 8,2]	92/123 (74,8)	0,8 [0,3; 1,1]	0,60 [0,44; 0,83] p = **0,002**	
Übelkeit (PT)						
Geschlecht						
Männlich	31/180 (17,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	52/161 (32,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,48 [0,31; 0,74] p < **0,001**	**0,003**
Weiblich	30/72 (41,7)	14,1 [2,2; N.B.]	26/83 (31,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,35 [0,80; 2,30] p = 0,270	
Region						
Nordamerika und Europa	32/139 (23,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	26/121 (21,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,07 [0,64; 1,80] p = 0,804	**0,039**
Rest der Welt	29/113 (25,7)	N.B. [14,1; N.B.]	52/123 (42,3)	N.B. [3,3; N.B.]	0,52 [0,33; 0,83] p = **0,005**	
SoC						
Topotecan/Amrubicin	52/208 (25,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	56/199 (28,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,85 [0,58; 1,24] p = 0,383	**0,039**
Lurbinectedin	9/44 (20,5)	N.B. [14,1; N.B.]	22/45 (48,9)	7,1 [0,9; N.B.]	0,33 [0,146; 0,741] p = **0,005**	

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Inter-aktions p-Wert[c]
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Fieber (PT)						
SoC						
Topotecan/Amrubicin	58/208 (27,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	17/199 (8,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	3,70 [2,15; 6,35] p < **0,001**	**0,025**
Lurbinectedin	11/44 (25,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	10/45 (22,2)	N.B. [7,1; N.B.]	1,09 [0,46; 2,61] p = 0,853	
Erkrankungen des Immunsystems						
Gesamt (SOC)						
SoC						
Topotecan/Amrubicin	115/208 (55,3)	0,3 [0,3; N.B.]	1/199 (0,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	159,98 [22,34; N.B.] p < **0,001**	**0,038**
Lurbinectedin	27/44 (61,4)	0;3 [0,1; N.B.]	3/45 (6,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	14,87 [4,48; 49,33] p < **0,001**	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Pneumonie (PT)						
SoC						
Topotecan/Amrubicin	16/208 (7,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	29/199 (14,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,43 [0,23; 0,80] p = **0,006**	**0,042**
Lurbinectedin	7/44 (15,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	3/45 (6,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,85 [0,46; 7,49] p = 0,382	
Untersuchungen						
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)						
CFI						
< 90 Tage	12/107 (11,2)	N.B. [13,7; N.B.]	12/109 (11,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,82 [0,36; 1,85] p = 0,630	**0,039**
≥ 90 und < 180 Tage	4/85 (4,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	13/73 (17,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,24 [0,08; 0,74] p = **0,007**	
≥ 180 Tage	4/60 (6,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	17/62 (27,4)	N.B. [9,5; N.B.]	0,18 [0,06; 0,53] p < **0,001**	

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Inter-aktions p-Wert[c]
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
Alter						
< 65 Jahre	67/128 (52,3)	5,7 [1,4; N.B.]	55/109 (50,5)	4,9 [2,1; N.B.]	1,07 [0,75; 1,53] p = 0,726	**0,039**
≥ 65 Jahre	79/124 (63,7)	1,9 [0,7; 3,7]	57/135 (42,2)	5,2 [2,9; N.B.]	1,79 [1,27; 2,52] p < **0,001**	
Erkrankungen des Nervensystems						
Dysgeusie (PT)						
SoC						
Topotecan/Amrubicin	55/208 (26,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	2/199 (1,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	29,24 [7,13; 119,91] p < **0,001**	**0,045**
Lurbinectedin	6/44 (13,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	2/45 (4,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	3,03 [0,61; 15,17] p = 0,156	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; Safety Analysis Set

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.

c: Interaktions-p-Wert basierend auf Cox-Modell mit zusätzlichen Faktoren für Subgruppe und Interaktion Subgruppe x Behandlung.

Quelle: (61)

In Bezug auf die durchgeführten Interaktionstests für den Endpunkt jegliche UE nach SOC/PT zeigten sich nur vereinzelte signifikante Effektmodifikation: Für den PT Leukopenie trat eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Geschlecht auf. Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht und Region. Für den PT Übelkeit lag eine Effektmodifikation in Bezug auf Geschlecht, Region und SoC vor. Darüber hinaus wurde für die PT Fieber, Pneumonie und Dysgeusie sowie für die SOC Erkrankungen des Immunsystems jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal SoC beobachtet. Für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt trat eine Effektmodifikation in Abhängigkeit des CFI auf. Für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Alter.

Keines der Merkmale zeigte sich als konstanter Effektmodifikator über mehrere SOC und PT hinweg sodass nicht von relevanten Effektmodifikationen auszugehen ist.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 151 bis Abbildung 175).

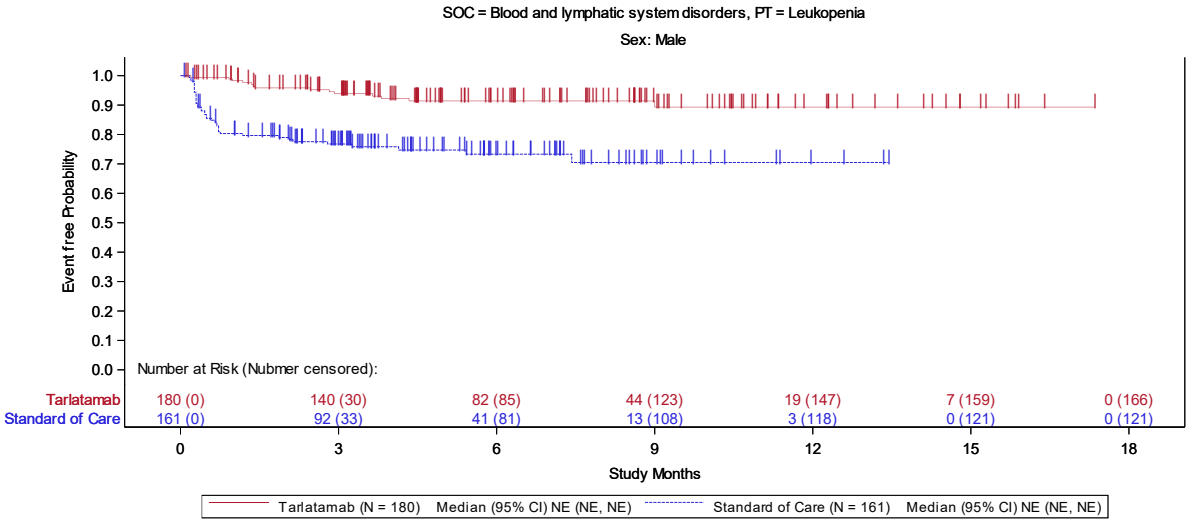


Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Leukopenie – Subgruppe Geschlecht (Männlich)
Quelle: (61)

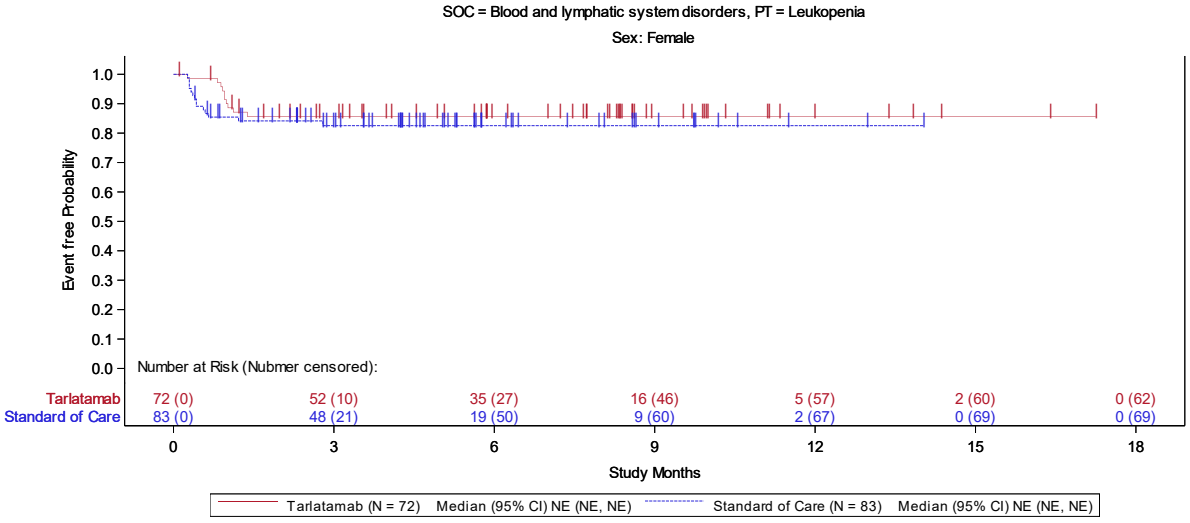


Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Leukopenie – Subgruppe Geschlecht (Weiblich)
Quelle: (61)

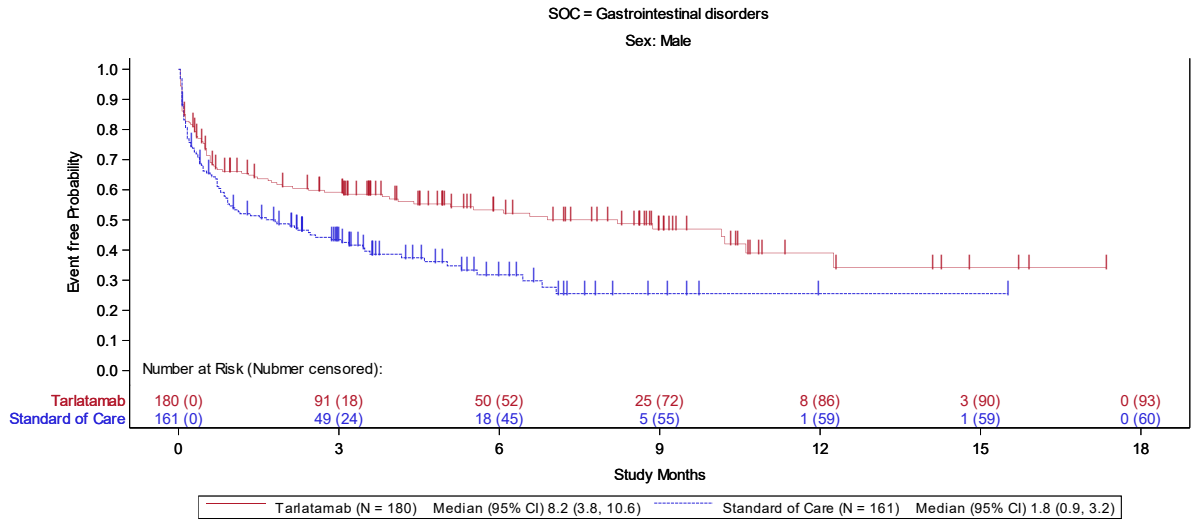


Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe Geschlecht (Männlich)
Quelle: (61)

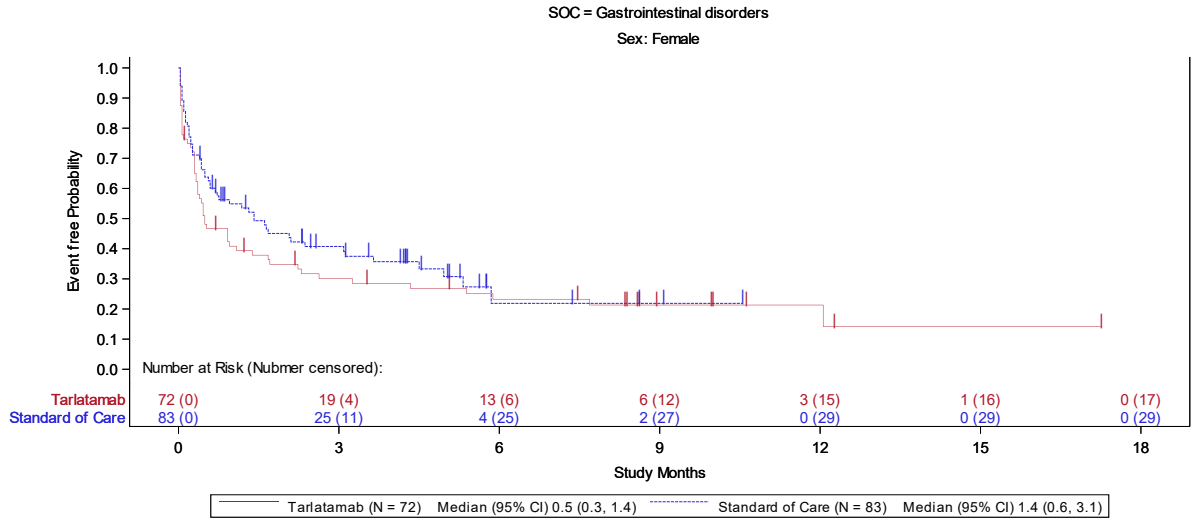


Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe Geschlecht (Weiblich)
Quelle: (61)

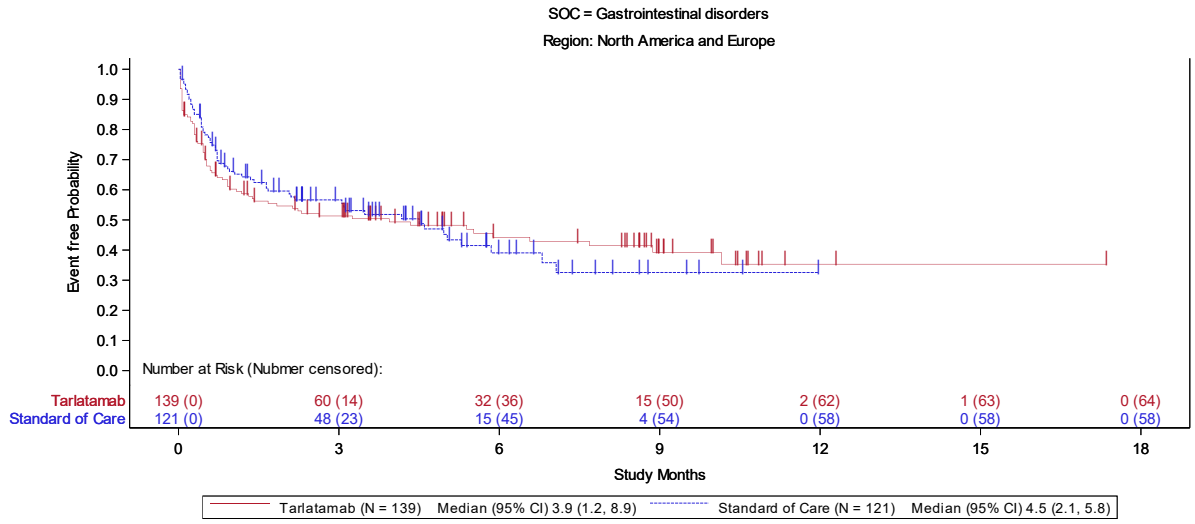


Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe Region (Nordamerika und Europa)
Quelle: (61)

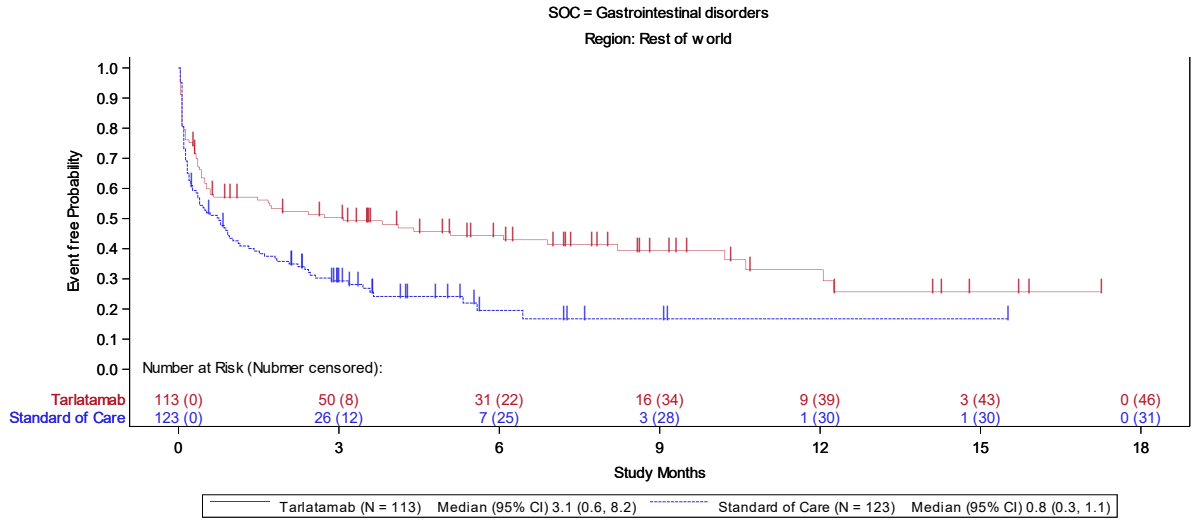


Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Subgruppe Region (Rest der Welt)
Quelle: (61)

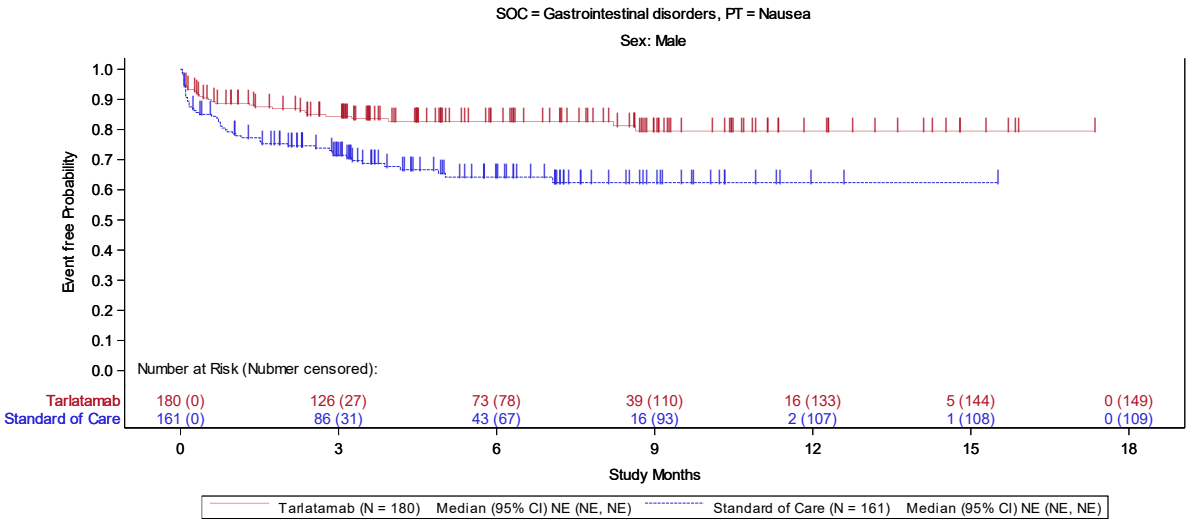


Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Übelkeit – Subgruppe Geschlecht (Männlich)
Quelle: (61)

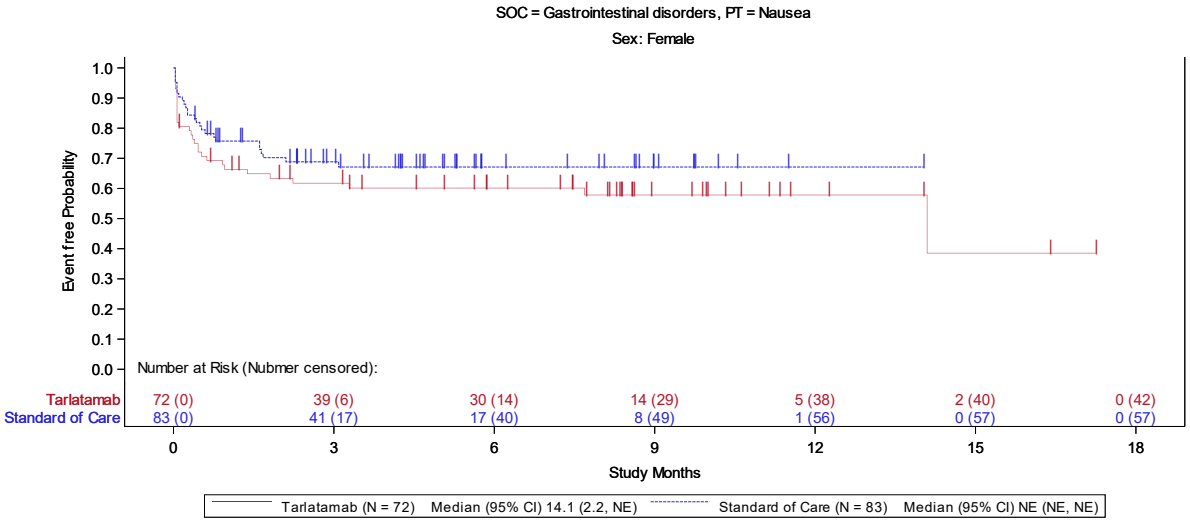


Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Übelkeit – Subgruppe Geschlecht (Weiblich)
Quelle: (61)

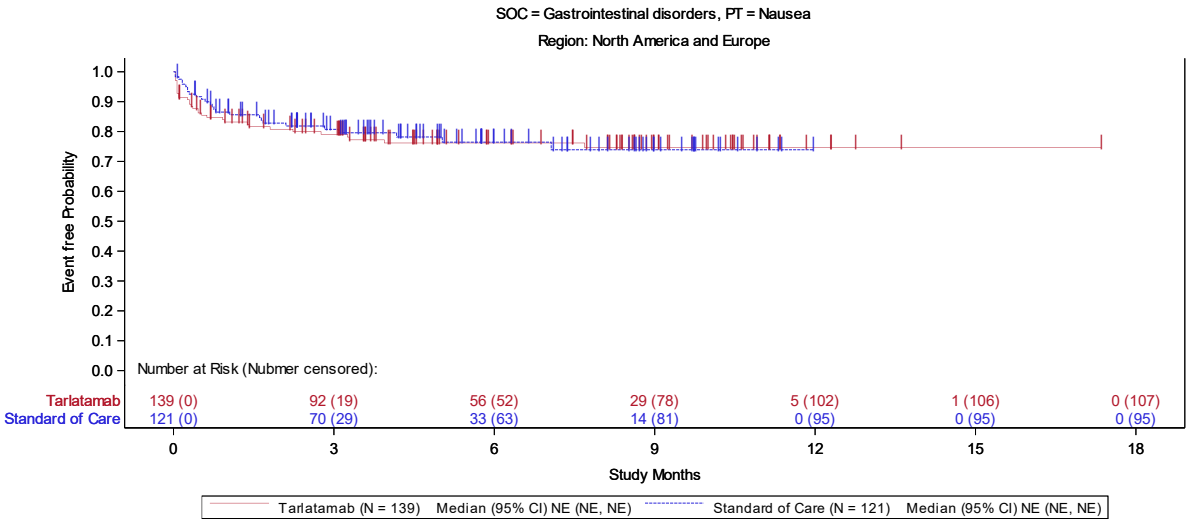


Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Übelkeit – Subgruppe Region (Nordamerika und Europa)
Quelle: (61)

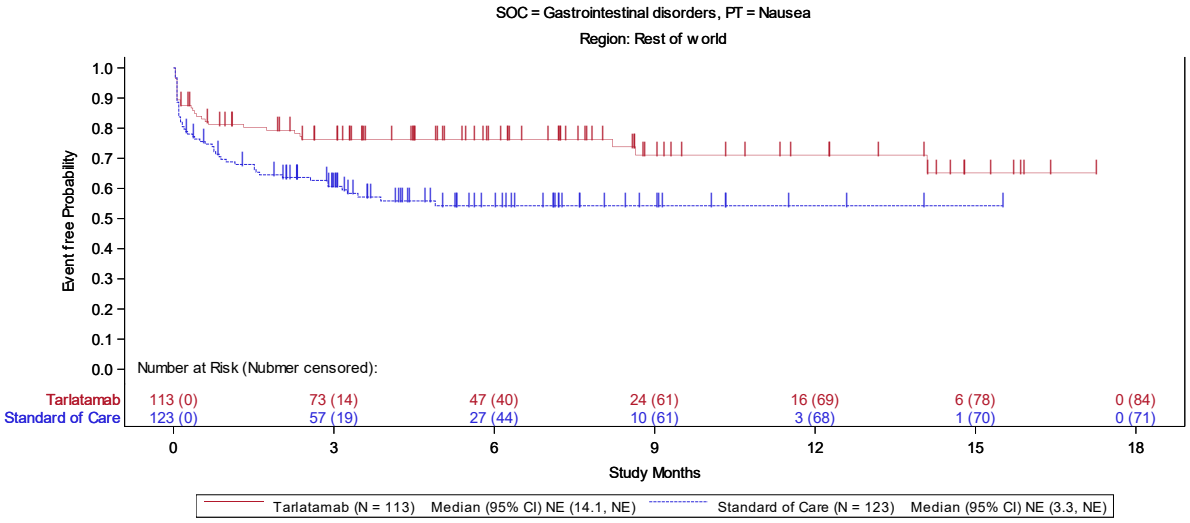


Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Übelkeit – Subgruppe Region (Rest der Welt)
Quelle: (61)

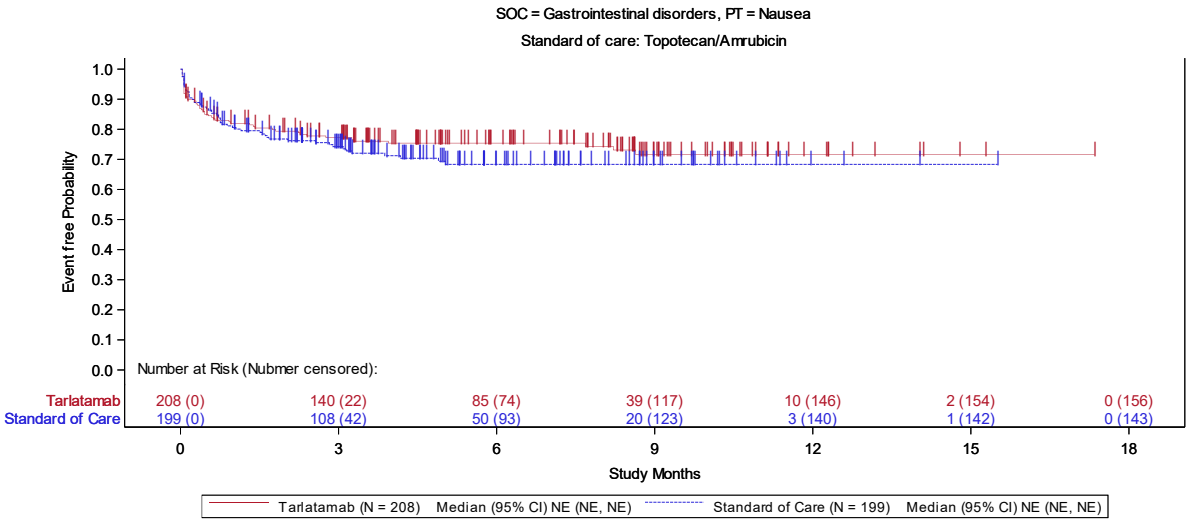


Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Übelkeit – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin)
Quelle: (61)

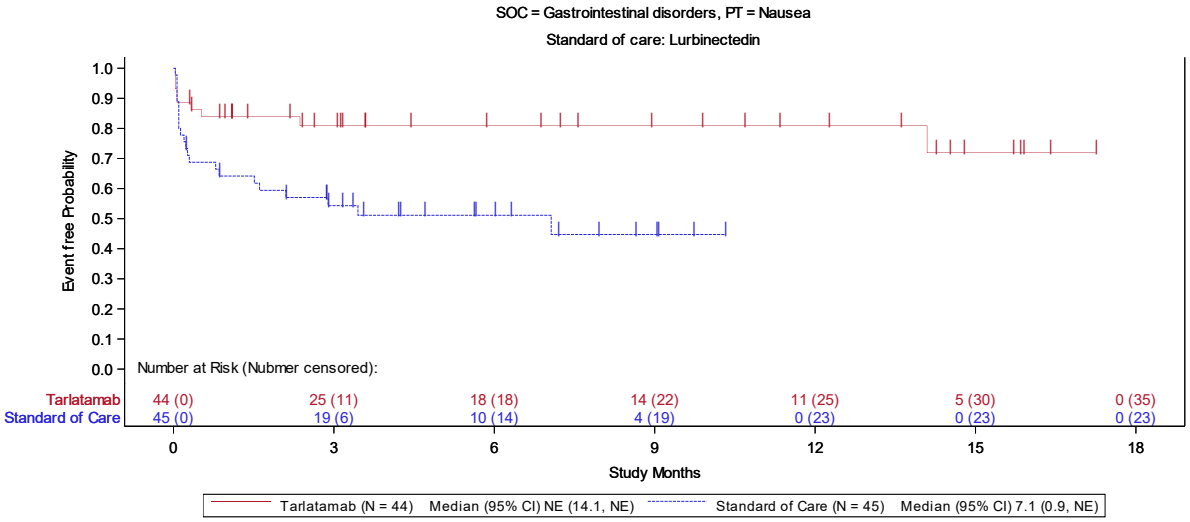


Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Übelkeit – Subgruppe SoC (Lurbinectedin)
Quelle: (61)

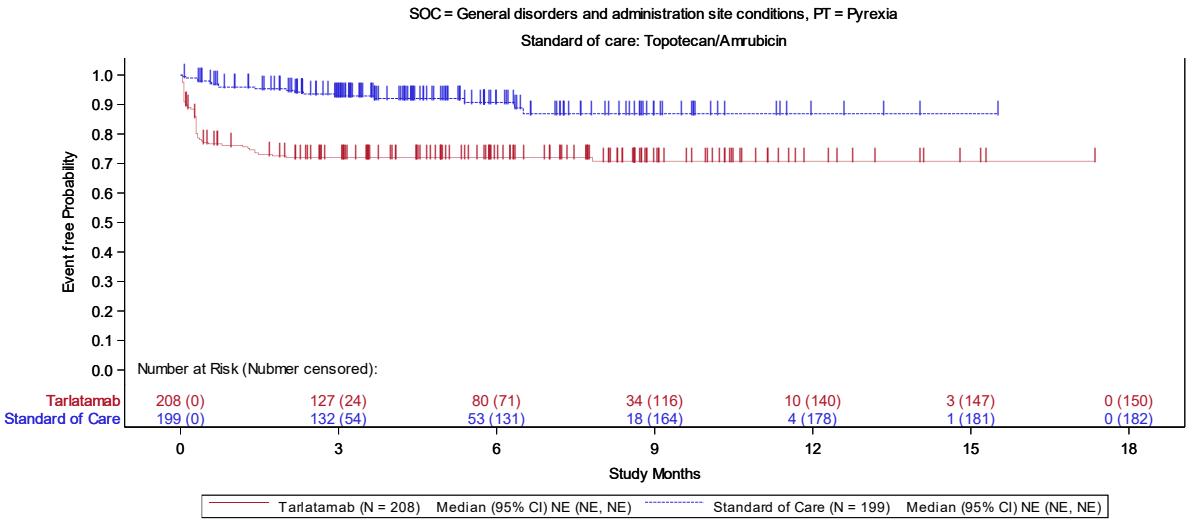


Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Fieber – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin)
Quelle: (61)

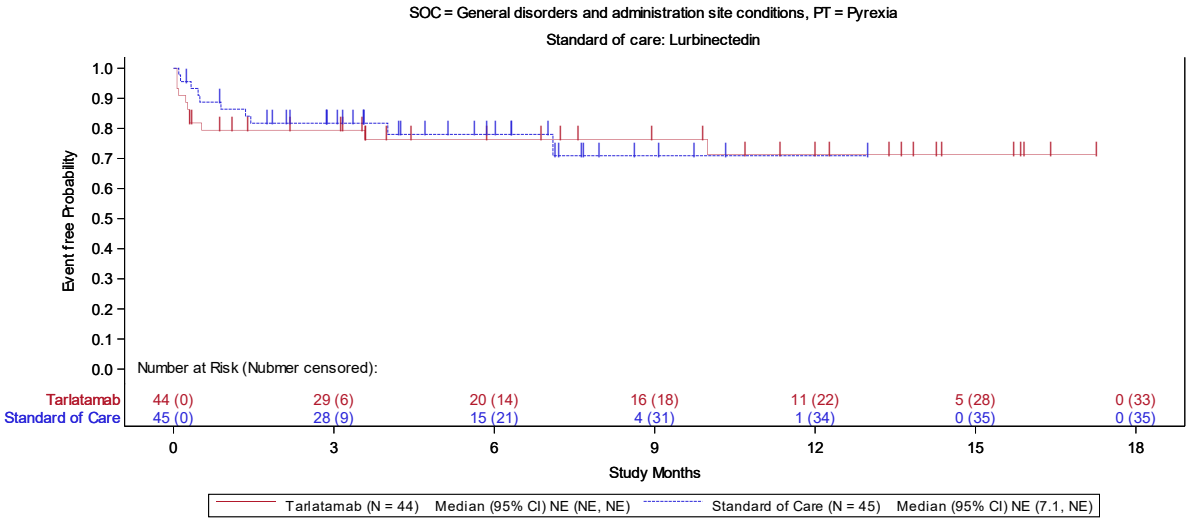


Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Fieber – Subgruppe SoC (Lurbinectedin)
Quelle: (61)

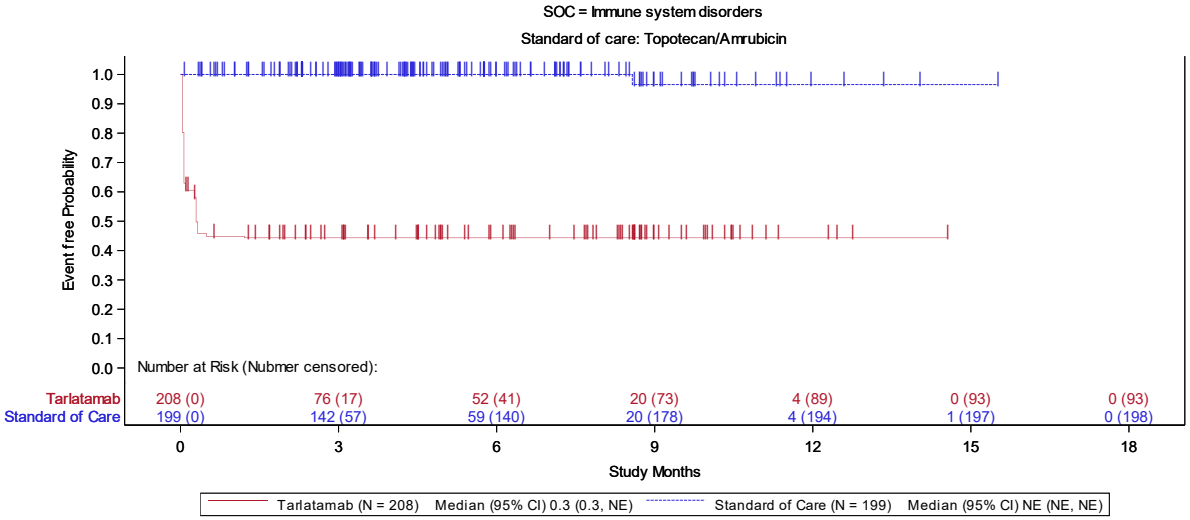


Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Immunsystems – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin)
Quelle: (61)

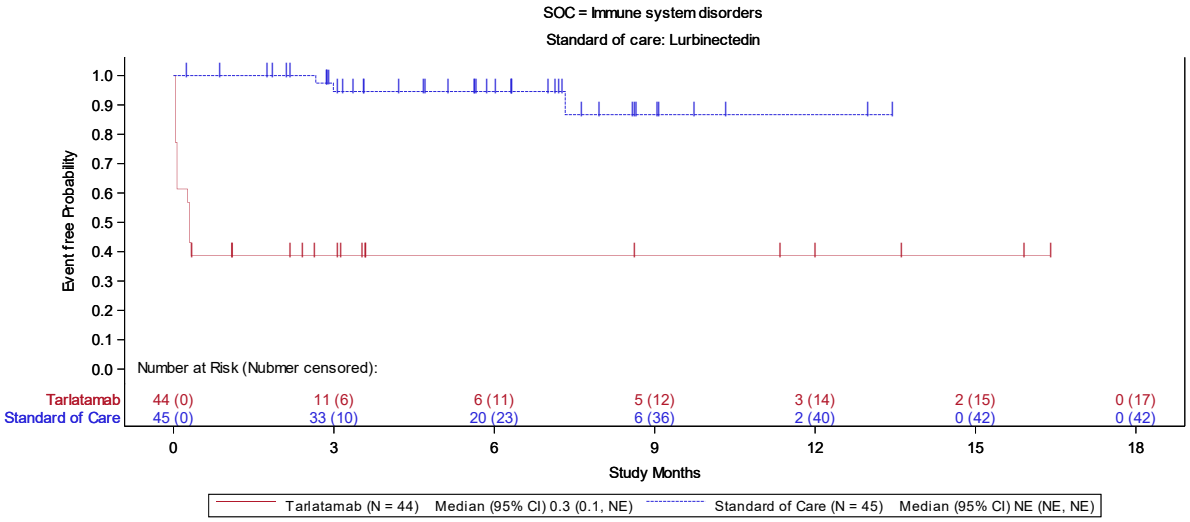


Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Erkrankungen des Immunsystems – Subgruppe SoC (Lurbinectedin)
Quelle: (61)

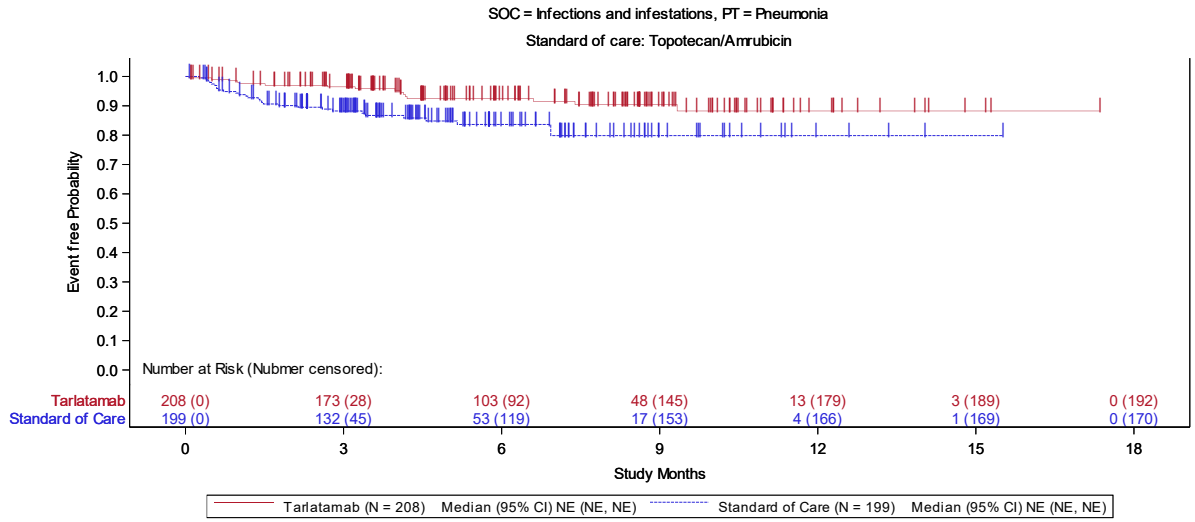


Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Pneumonie – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin)
Quelle: (61)

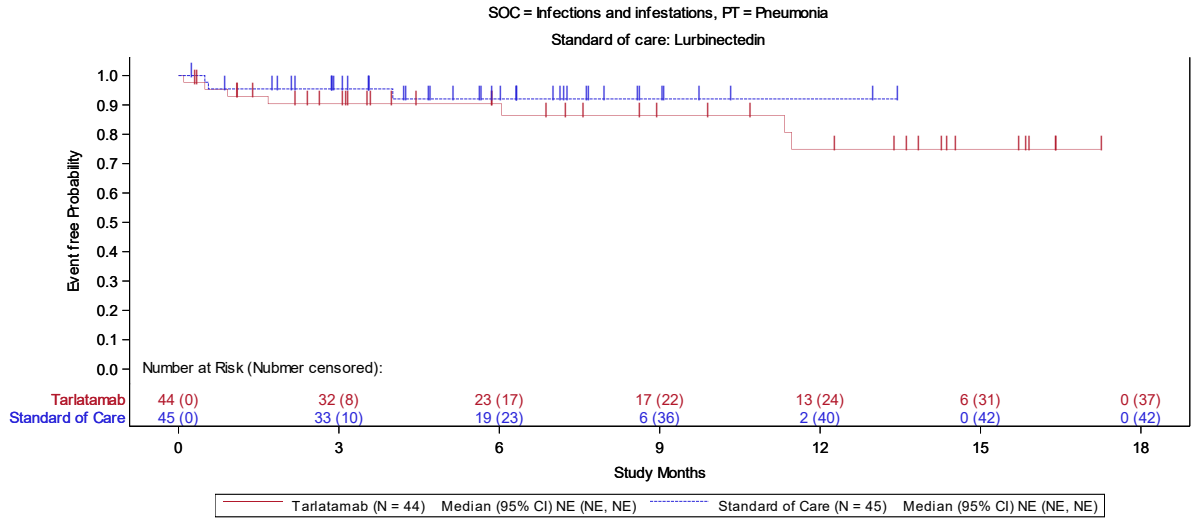


Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Pneumonie – Subgruppe SoC (Lurbinectedin)
Quelle: (61)

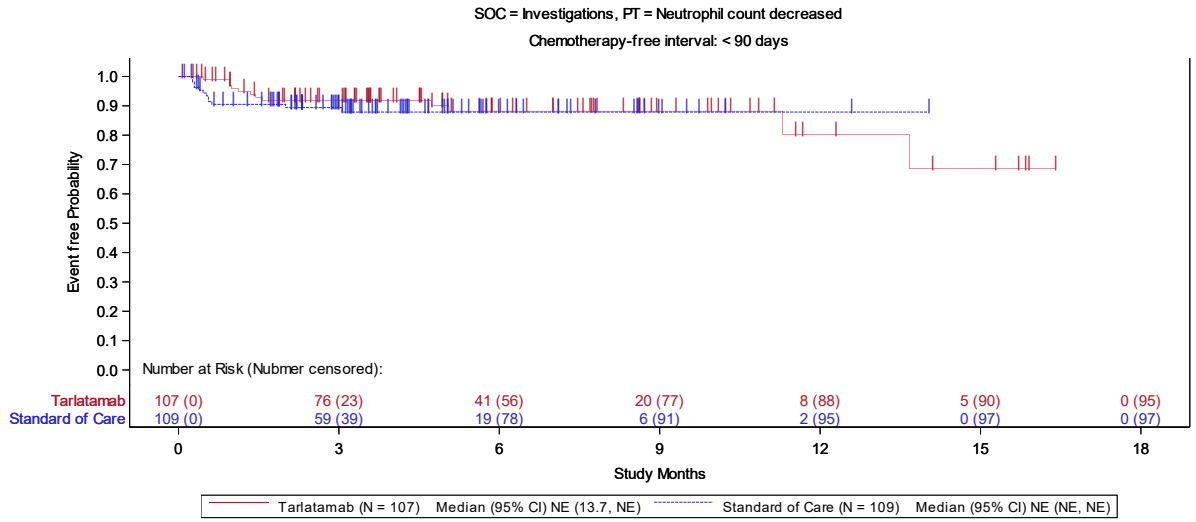


Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Neutrophilenzahl erniedrigt – Subgruppe CFI (< 90 Tage)
Quelle: (61)

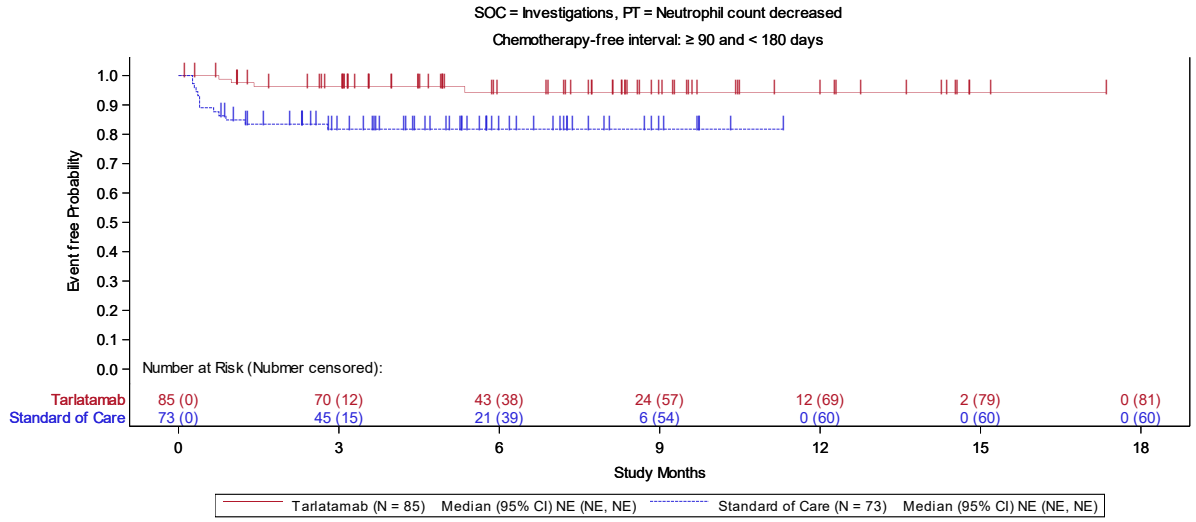


Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Neutrophilenzahl erniedrigt – Subgruppe CFI (≥ 90 und < 180 Tage)
Quelle: (61)

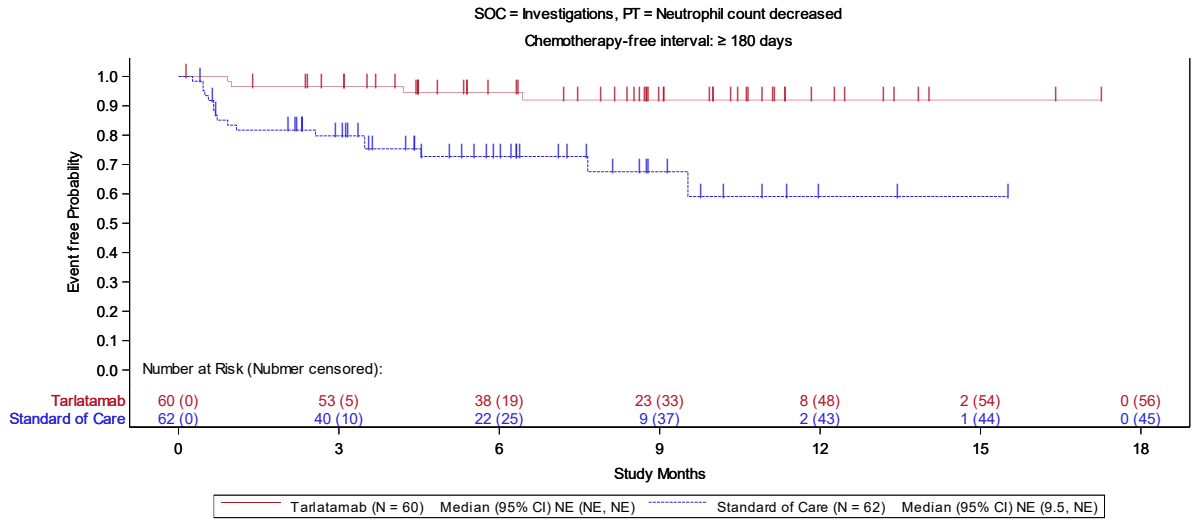


Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Neutrophilenzahl erniedrigt – Subgruppe CFI (≥ 180 Tage)
Quelle: (61)

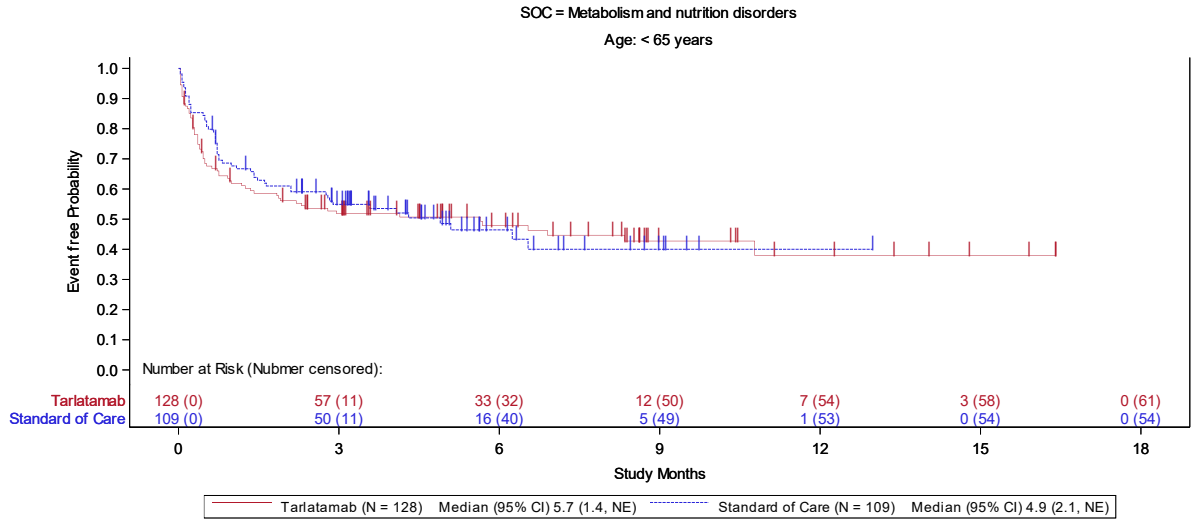


Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Subgruppe Alter (< 65 Jahre)
Quelle: (61)

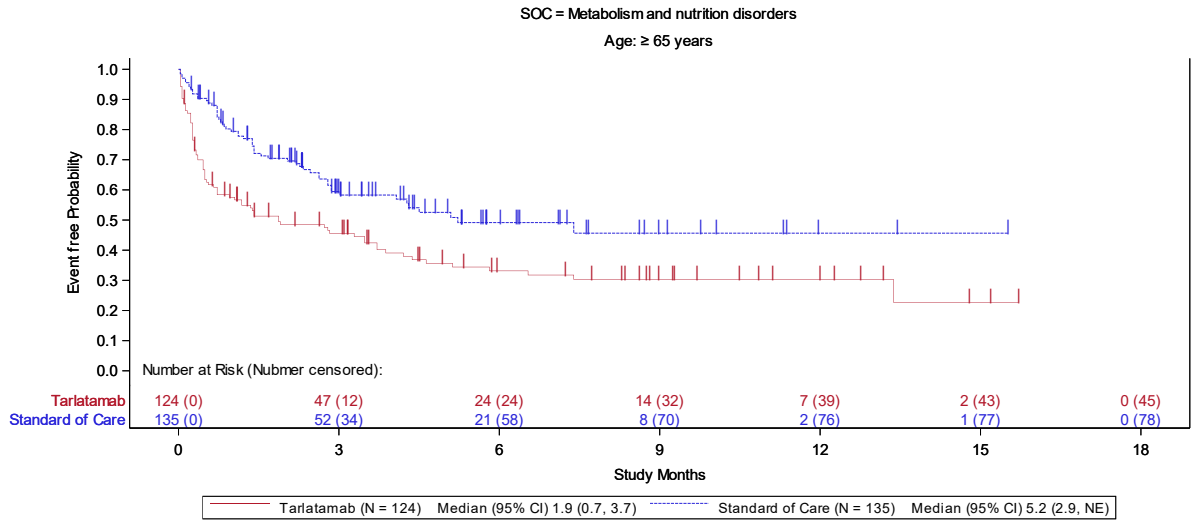


Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach SOC – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Subgruppe Alter (≥ 65 Jahre)
Quelle: (61)

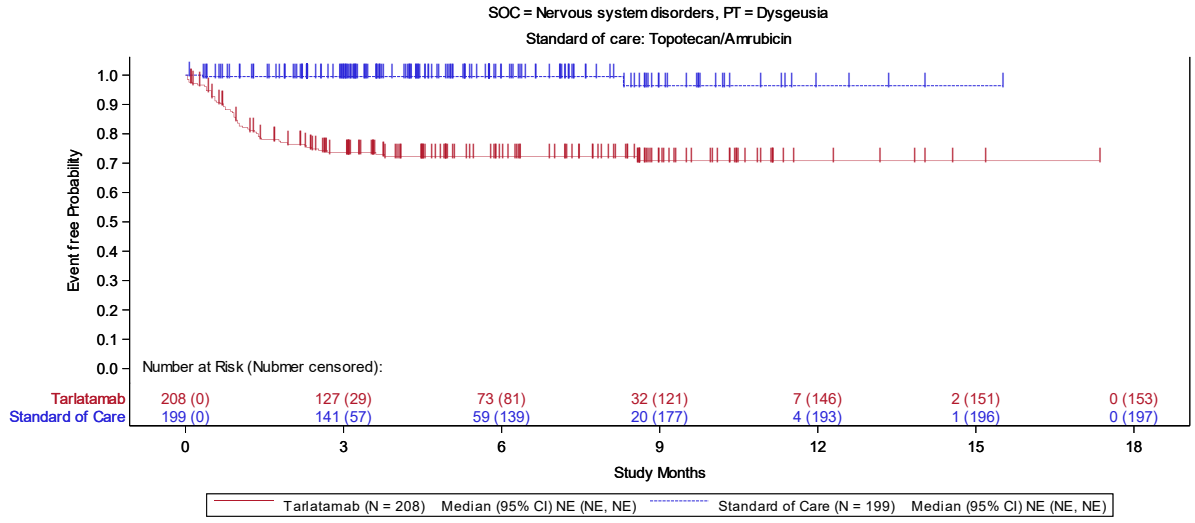


Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Dysgeusie – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin)
Quelle: (61)

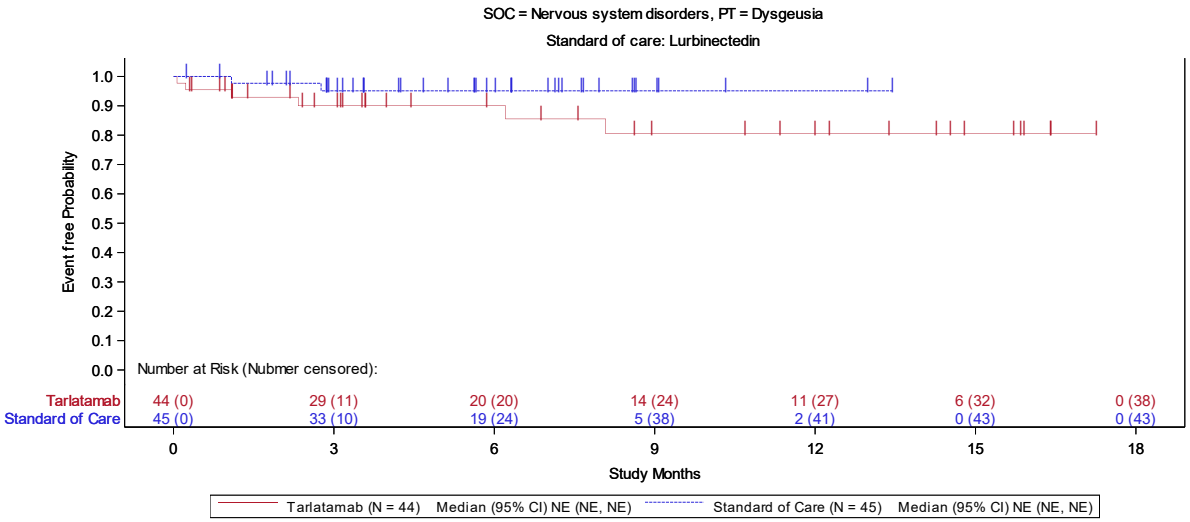


Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für UE nach PT – Dysgeusie – Subgruppe SoC (Lurbinectedin)
Quelle: (61)

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Sicherheit (Schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3] nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten bzw. ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Interaktions p-Wert[c]
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt (SOC)						
SoC						
Topotecan/Amrubicin	29/208 (13,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	101/199 (50,8)	3,5 [2,0; 7,9]	0,19 [0,12; 0,28] p < **0,001**	**0,007**
Lurbinectedin	11/44 (25,0)	N.B. [6,8; N.B.]	16/45 (35,6)	8,3 [4,8; N.B.]	0,49 [0,22; 1,11] p = 0,082	

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Inter-aktions p-Wert[c]
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Anämie (PT)						
SoC						
Topotecan/Amrubicin	7/208 (3,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	62/199 (31,2)	N.B. [7,9; N.B.]	0,08 [0,04; 0,17] p < **0,001**	**0,014**
Lurbinectedin	4/44 (9,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	8/45 (17,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,44 [0,13; 1,48] p = 0,175	
Neutropenie (PT)						
Region						
Nordamerika und Europa	1/139 (0,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	20/121 (16,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,04 [0,01; 0,26] p < **0,001**	**0,039**
Rest der Welt	14/113 (12,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	37/123 (30,1)	N.B. [8,3; N.B.]	0,33 [0,18; 0,61] p < **0,001**	
SoC						
Topotecan/Amrubicin	9/208 (4,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	46/199 (23,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,15 [0,08; 0,31] p < **0,001**	**0,045**
Lurbinectedin	6/44 (13,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	11/45 (24,4)	10,2 [8,3; N.B.]	0,47 [0,17; 1,31] p = 0,140	
Untersuchungen						
Gesamt (SOC)						
SoC						
Topotecan/Amrubicin	27/208 (13,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	51/199 (25,6)	N.B. [9,5; N.B.]	0,40 [0,25; 0,64] p < **0,001**	**0,037**
Lurbinectedin	6/44 (13,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	3/45 (6,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,71 [0,41; 7,13] p = 0,453	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; Safety Analysis Set

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.

c: Interaktions-p-Wert basierend auf Cox-Modell mit zusätzlichen Faktoren für Subgruppe und Interaktion Subgruppe x Behandlung.

Quelle: (61)

Bezüglich der schweren UE nach SOC/PT zeigte sich für den PT Neutropenie eine signifikante Effektmodifikation in Bezug auf die Merkmale Region und SoC. Darüber hinaus wurde für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie die SOC Untersuchungen jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal SoC beobachtet. Für den PT Anämie lag ebenfalls eine Effektmodifikation in Bezug auf das Merkmal SoC vor. Diese Interaktionen zeigten sich jedoch nicht konstant über mehrere Symptomendpunkte hinweg, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 176 bis Abbildung 185).

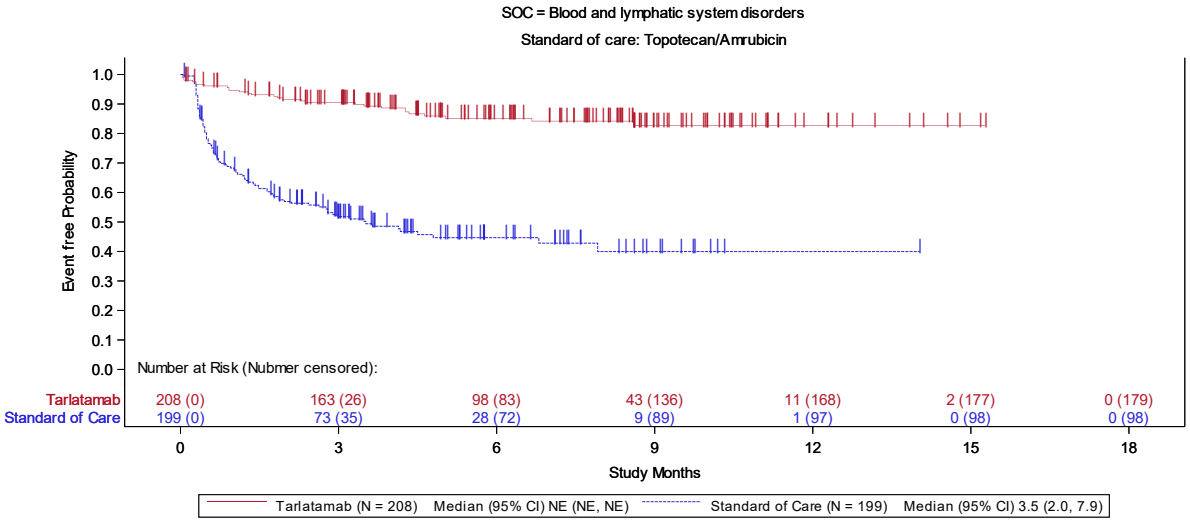


Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin)
Quelle: (61)

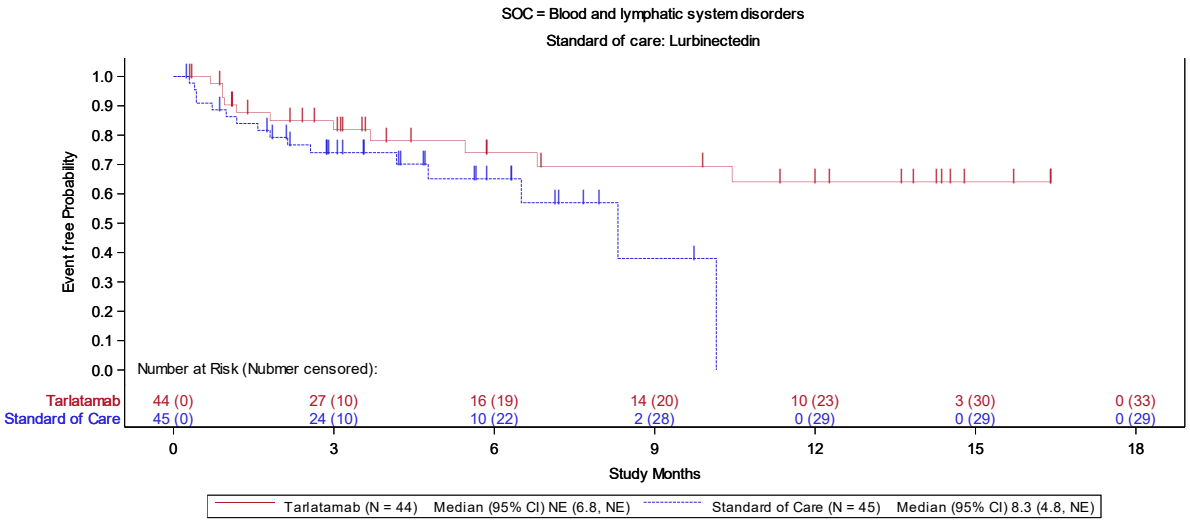


Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Subgruppe SoC (Lurbinectedin)
Quelle: (61)

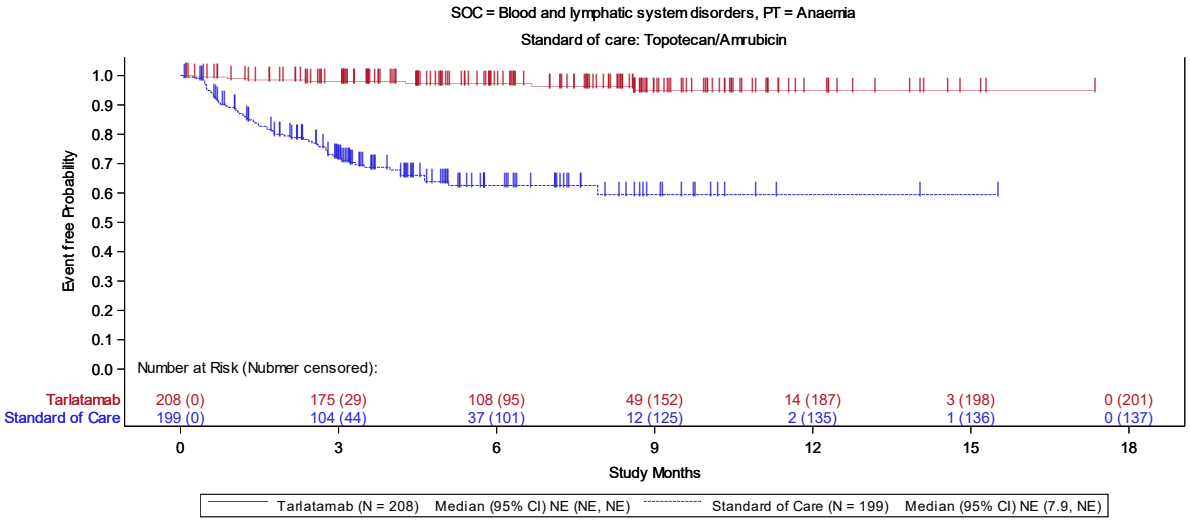


Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Anämie – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin)
Quelle: (61)

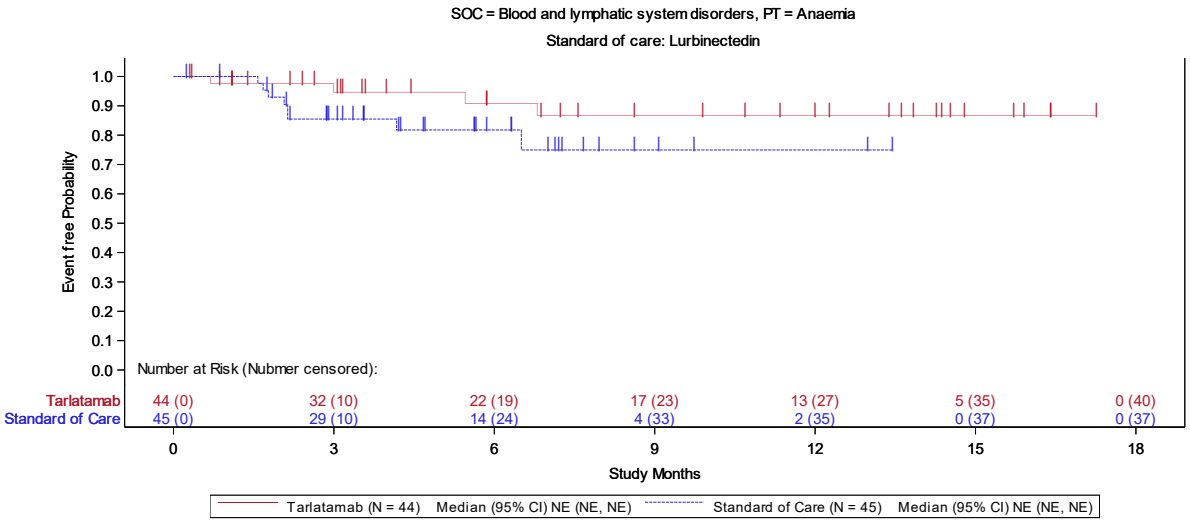


Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Anämie – Subgruppe SoC (Lurbinectedin)
Quelle: (61)

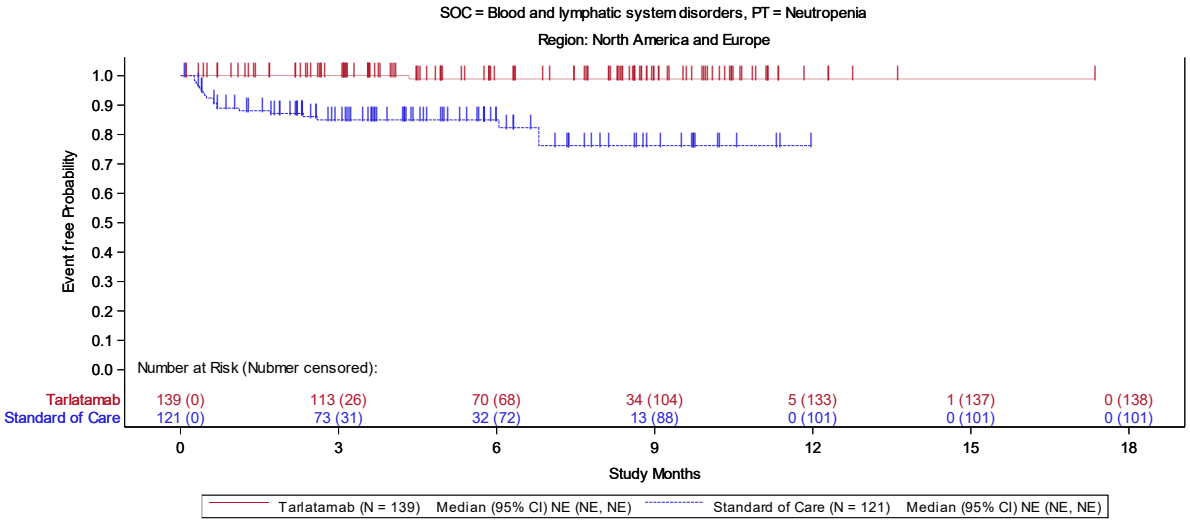


Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Neutropenie – Subgruppe Region (Nordamerika und Europa)
Quelle: (61)

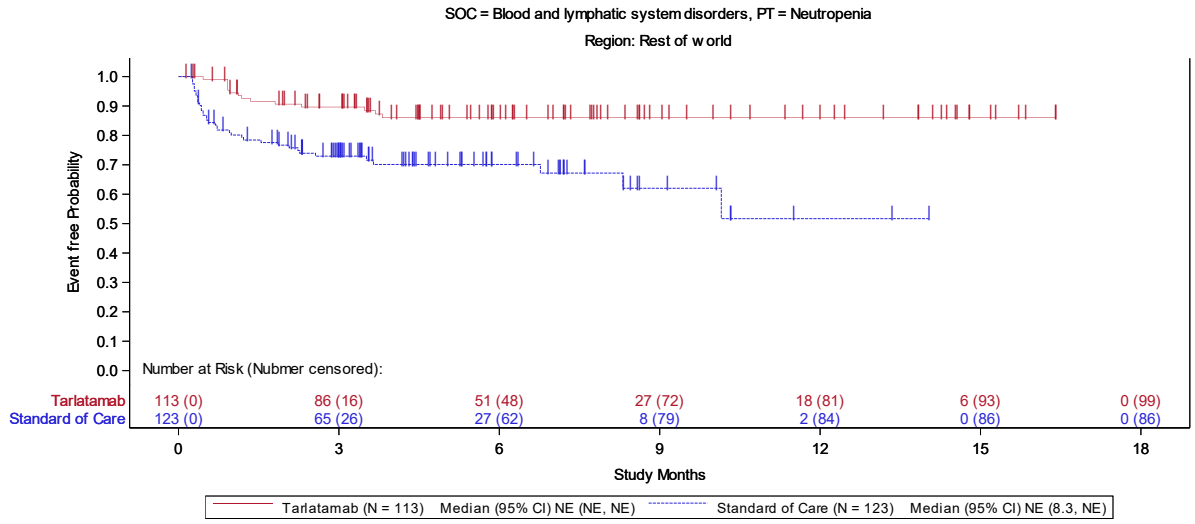


Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Neutropenie – Subgruppe Region (Rest der Welt)
Quelle: (61)

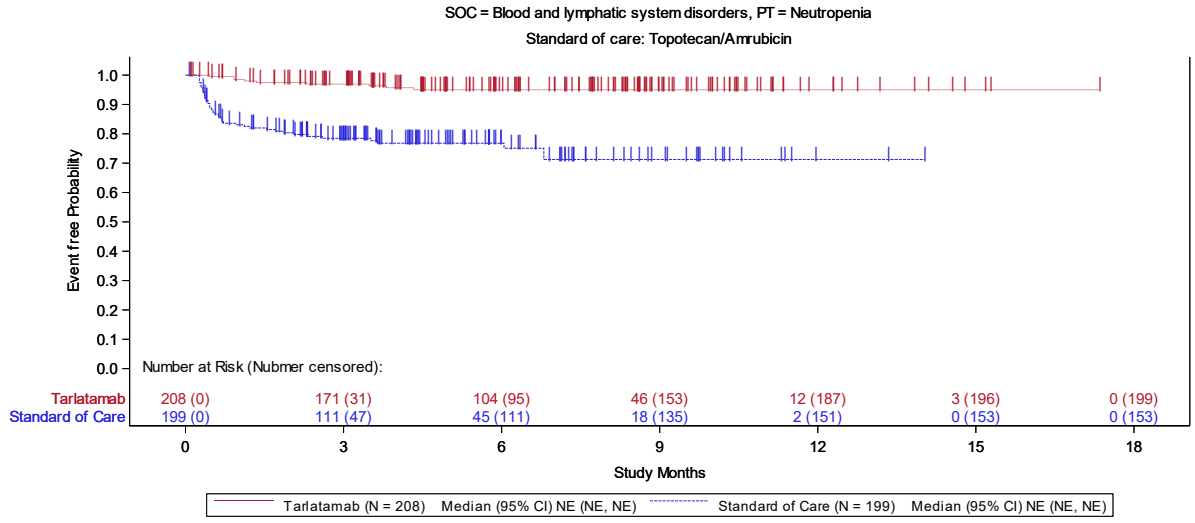


Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Neutropenie – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin)
Quelle: (61)

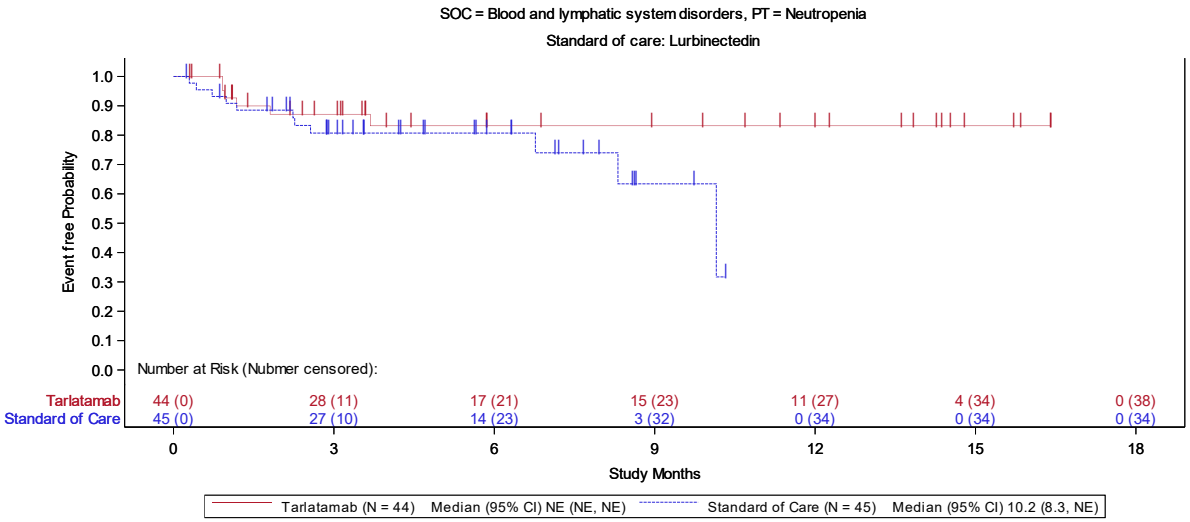


Abbildung 183:Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach PT – Neutropenie – Subgruppe SoC (Lurbinectedin)
Quelle: (61)

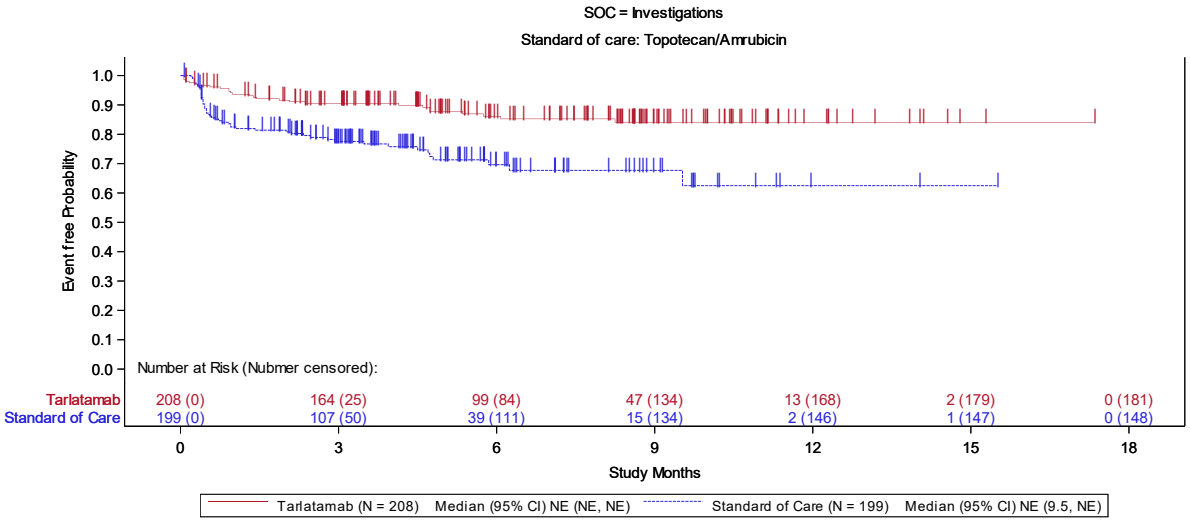


Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Untersuchungen – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin)
Quelle: (61)

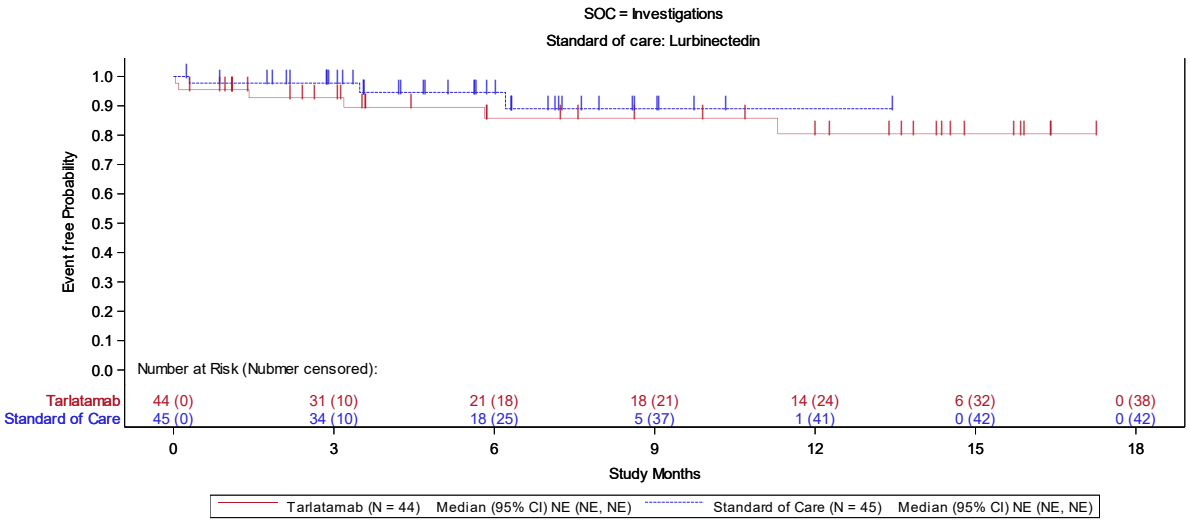


Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC – Untersuchungen – Subgruppe SoC (Lurbinectedin)
Quelle: (61)

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Sicherheit (SUE nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten oder bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	Tarlatamab		SoC		Tarlatamab vs. SoC	Interaktions p-Wert[c]
	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI] p-Wert[b]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamt (SOC)						
SoC						
Topotecan/Amrubicin	21/208 (10,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	2/199 (1,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	10,28 [2,41; 43,83] p < **0,001**	**0,022**
Lurbinectedin	4/44 (9,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	4/45 (8,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,63 [0,14; 2,95] p = 0,556	

Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025; Safety Analysis Set

a: Der Median wurde mittels KM-Methode geschätzt; die 95 %-KI basieren auf der log-log-Transformation gemäß Brookmeyer und Crowley (1982).

b: HR und 95 %-KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt; der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test.

c: Interaktions-p-Wert basierend auf Cox-Modell mit zusätzlichen Faktoren für Subgruppe und Interaktion Subgruppe x Behandlung.

Quelle: (61)

Bezüglich der SUE nach SOC/PT zeigte sich für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort eine signifikante Effektmodifikation in Bezug auf das Merkmal SoC. Diese Interaktion zeigte sich jedoch nicht als konstanter Effektmodifikator über mehrere Symptomendpunkte hinweg, sodass nicht von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 186 bis Abbildung 187).

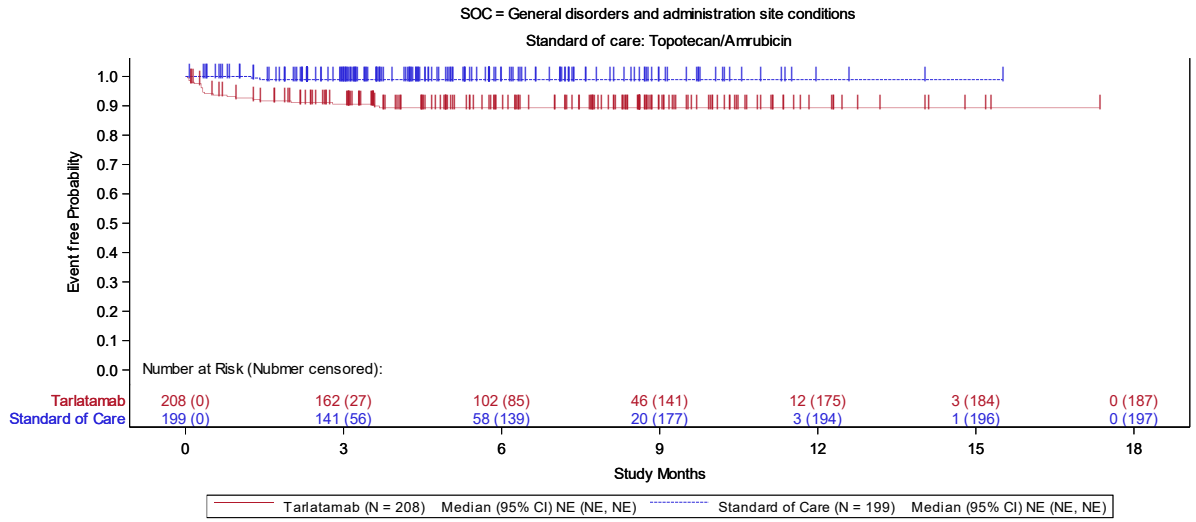


Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Subgruppe SoC (Topotecan/Amrubicin)
Quelle: (61)

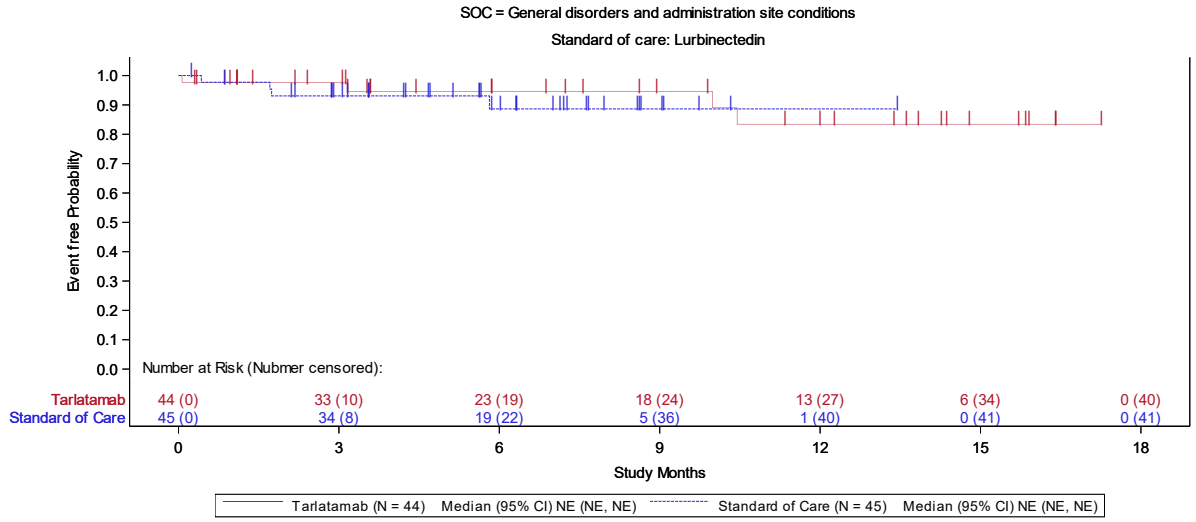


Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für SUE nach SOC – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Subgruppe SoC (Lurbinectedin)
Quelle: (61)

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 Ein- beziehungsweise 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 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

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

Tabelle 4-90: 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 4-91: 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 4-92: 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 4-92 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 4-93: 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 4.3.1.3.1.2.***

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 4-94: 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 4-94 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 4-95: 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 4-96: 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 4-97: 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 4-97 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-Dossier 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 4.3.1.3.1.2.***

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 4-98: 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 4-99: 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 4.3.1.3.1.2.***

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.

Evidenzstufe

Mit der Studie DeLLphi-304 liegt eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie vor. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß VerfO des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib (3).

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DeLLphi-304 als niedrig bewertet (Anhang 4-F). Das Studiendesign entspricht den Standards der evidenzbasierten Medizin und wurde konsequent umgesetzt. Die fehlende Verblindung der Studie führt nicht grundsätzlich zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit auf Studienebene, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im CSR transparent und nachvollziehbar dargestellt. In der Studie wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie auch keine sonstigen Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotenzial identifiziert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher für die Studie DeLLphi-304 mit niedrig beurteilt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden etablierte sowie patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Die Endpunkte wurden in der Studie DeLLphi-304 standardisiert erhoben und bewertet. Die Patientenrelevanz der eingeschlossenen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.2.5.2 begründet und die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind ausreichend validiert.

Das Ereignis Tod jeglicher Ursache ist anhand objektiver Kriterien bestimmbar, lässt sich frei von subjektiven Einflüssen erfassen und erlaubt auch in einer unverblindeten Studie eine unverzerrte Bewertung, weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft wird. Endpunkte, die das Ansprechen oder die Progression betrafen, wurden durch eine Prüfärztin oder einen Prüfarzt beurteilt. Grundlage der Bewertung waren international akzeptierte und standardisierte Kriterien (RECIST Version 1.1). Für die Endpunkte PFS und Ansprechen wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingestuft. Bei Endpunkten, die auf einer Selbsteinschätzung der Patientin oder des Patienten beruhen, wie Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, konnte die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial wird daher für diese Endpunkte als hoch eingestuft. Für UE, insbesondere

für jene die nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) klassifiziert wurden oder den Kriterien eines SUE genügen, kann trotz der fehlenden Verblindung von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, da aufgrund der klaren Definitionen zu diesen Endpunkten von einer objektivierbaren Komponente auszugehen ist. Ebenso wird bei Therapieabbrüchen aufgrund UE wegen der standardisierten Kriterien, die einen solchen Abbruch bedingen, nicht von einer hohen Verzerrung ausgegangen. Auch für die UE jeglichen Schweregrades gibt es keine Hinweise darauf, dass die unverblindete Studiendurchführung zu einer systematischen Verzerrung geführt hat, weil diese Endpunkte objektive Kriterien besitzen und nicht auf subjektiven Einschätzungen der Patientinnen und Patienten beruhen.

Insgesamt wird die Validität der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie DeLLphi-304 als geeignet angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, die als Hinweis einzustufen sind. Dies gilt insbesondere für das Gesamtüberleben, das PFS, die Endpunkte zum Ansprechen und die Endpunkte zur Sicherheit. Die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand von PRO, wurden unverblindet erhoben, weshalb für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen wäre. Die gleichgerichteten und konsistenten Effekte über die verschiedenen Erfassungsinstrumente sowie die vorliegenden Effektstärken lassen eine erhöhte Verzerrung jedoch ausschließen, weshalb ebenso von einem Hinweis auszugehen ist.

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.

Die Ergebnisse anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Tarlatamab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systematische Therapie benötigen, beurteilt wird, sind in Tabelle 4-100 zusammengefasst.

Für die Bewertung der PRO-Endpunkte werden ausschließlich statistisch signifikante Ergebnisse berücksichtigt. Gemäß der Modulvorlage erfolgt die Bewertung der PRO-Analysen in DeLLphi-304 primär anhand von Ereigniszeitanalysen. Sofern diese keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, werden ergänzend signifikante Ergebnisse aus der MMRM-Analyse berücksichtigt.

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie DeLLphi-304

Endpunkt	**Studie DeLLphi-304** **Tarlatamab vs. SoC**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	Monate (Median): 13,6 vs. 8,3 HR [95 %-KI]: 0,60 [0,47; 0,77], p < 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
PFS	Monate (Median): 4,2 vs. 3,2 HR [95 %-KI]: 0,72 [0,59; 0,88], p < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Ansprechen	ORR Ereignisse: 35,0 % vs. 20,4 % OR [95 %-KI]: 2,13 [1,43; 3,18], p < 0,001 DCR Ereignisse: 68,1 % vs. 64,3 %	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30[a,b]	Fatigue Differenz [95 %-KI]: -3,61 [-6,55; -0,67], p = 0,016 Übelkeit und Erbrechen Differenz [95 %-KI]: -1,71 [-3,33; -0,10], p = 0,038 Schmerz Differenz [95 %-KI]: -2,60 [-5,19; -0,02], p = 0,048 Atemnot Differenz [95 %-KI]: -5,95 [-8,82; -3,08]; p < 0,001 Appetitverlust Ereignisse: 67,3 % vs. 59,2 % HR [95 %-KI]: 1,27 [1,02; 1,59], p = 0,037 Obstipation Differenz [95 %-KI]: 3,38 [0,37; 6,39]; p = 0,028 Diarrhö Ereignisse: 27,6 % vs. 35,3 % HR [95 %-KI]: 0,67 [0,49; 0,92], p = 0,012	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	**Studie DeLLphi-304 Tarlatamab vs. SoC**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
EORTC QLQ-LC13[a,b]	Atemnot Ereignisse: 50,8 % vs. 52,2 % HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,88], p = 0,003 Haarausfall Ereignisse: 19,7 % vs. 40,8 % HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,37], p < 0,001 Periphere Neuropathie Ereignisse: 24,0 % vs. 26,7 % HR [95 %-KI]: 0,64 [0,44; 0,91], p = 0,011 Wunder Mund Ereignisse: 16,1 % vs. 18,8 % HR [95 %-KI]: 0,57 [0,37; 0,87], p = 0,009	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
EQ-5D VAS[a]	Differenz [95 %-KI]: 2,99 [0,67; 5,31]; p = 0,012	
PGI-C[a,c]	Husten (jetzt) Ereignisse: 12,6 % vs. 15,3 % HR [95 %-KI]: 0,59 [0,37; 0,95], p = 0,027 Kurzatmigkeit (jetzt) Ereignisse: 13,4 % vs. 18,4 % HR [95 %-KI]: 0,53 [0,34; 0,83], p = 0,005	
PGI-S[a,c]	Husten Ereignisse: 29,5 % vs. 30,6 % HR [95 %-KI]: 0,69 [0,50; 0,96], p = 0,026 Kurzatmigkeit Ereignisse: 31,9 % vs. 34,1 % HR [95 %-KI]: 0,71 [0,52; 0,97], p = 0,032 Schmerzen in der Brust Ereignisse: 25,6 % vs. 26,7 % HR [95 %-KI]: 0,67 [0,48; 0,96], p = 0,027	
BPI-SF[a,c]	Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude Ereignisse: 29,9 % vs. 34,5 % HR [95 %-KI]: 0,63 [0,46; 0,86], p = 0,003 Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten Differenz [95 %-KI]: -0,42 [-0,75; -0,10], p = 0,012 Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit Ereignisse: 30,7 % vs. 33,7 % HR [95 %-KI]: 0,71 [0,52; 0,97], p = 0,031	

Endpunkt	Studie DeLLphi-304 Tarlatamab vs. SoC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
BPI-SF[a,c]	Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung Differenz [95 %-KI]: -0,35 [-0,68; -0,02], p = 0,035 Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen Differenz [95 %-KI]: -0,42 [-0,74; -0,11], p = 0,008 Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf Ereignisse: 27,6 % vs. 33,7 % HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,85], p = 0,003 Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt) Differenz [95 %-KI]: -0,46 [-0,77; -0,15], p = 0,004 Aktuelle Schmerzen Differenz [95 %-KI]: -0,38 [-0,71; -0,06], p = 0,021 Mittlere Schmerzintensität Differenz [95 %-KI]: -0,30 [-0,60; -0,01], p = 0,045	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
FACT-G GP5[a]	Nebenwirkungen Differenz [95 %-KI]: -0,20 [-0,34; -0,06], p = 0,005	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30[a]	Globaler Gesundheitsstatus Differenz [95 %-KI]: 3,72 [1,32; 6,12], p = 0,002 Körperliche Funktion Differenz [95 %-KI]: 4,04 [1,34; 6,75], p = 0,003 Rollenfunktion Differenz [95 %-KI]: 3,80 [0,59; 7,02], p = 0,021 Emotionale Funktion Differenz [95 %-KI]: 2,72 [0,33; 5,11], p = 0,026 Soziale Funktion Differenz [95 %-KI]: 5,04 [1,95; 8,13], p = 0,001	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Sicherheit[d]		
UE	Ereignisse: 98,8 % vs. 99,6 % HR [95 %-KI]: 1,97 [1,64; 2,37], p < 0,001	Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Ereignisse: 54,0 % vs. 79,9 % HR [95 %-KI]: 0,46 [0,37; 0,58], p < 0,001	

Endpunkt	Studie DeLLphi-304 Tarlatamab vs. SoC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SUE	Ereignisse: 51,2 % vs. 51,2 % HR [95 %-KI]: 1,03 [0,81; 1,33], p = 0,827	Hinweis auf einen geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
Abbruch der Studien-medikation aufgrund von UE	Ereignisse: 5,2 % vs. 12,3 % HR [95 %-KI]: 0,37 [0,19; 0,72], p = 0,002	
Datenschnitt: 29.01.2025; Data Snapshot: 13.03.2025 a: Dargestellt sind nur die Skalen mit einem statistisch signifikanten Unterschied. PRO-Analysen werden primär anhand von Ereigniszeitanalysen bewertet; ergänzend werden bei fehlender Signifikanz signifikante MMRM-Ergebnisse mit der entsprechenden LS-Mean Differenz berücksichtigt. b: Bei Ereigniszeitanalysen: Dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. c: Bei Ereigniszeitanalysen: Dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte. d: Die Ableitung des Zusatznutzens für die Sicherheit erfolgt ausschließlich auf Ebene der Gesamtraten.		

Mortalität

Bis zum vorliegenden Datenschnitt verstarben 43,7 % der Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Tarlatamab bzw. 59,6 % der Patientinnen und Patienten im SoC-Arm. Bei einem medianen Gesamtüberleben von 13,6 Monaten unter Tarlatamab und 8,3 Monaten unter SoC zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tarlatamab im Vergleich zu SoC (HR: 0,60 (95 %-KI [0,47; 0,77]), p < 0,001).

Es besteht somit ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Tarlatamab in der Nutzendimension Mortalität.

Morbidität

PFS

Die Analyse des Endpunkts PFS, bewertet von einer Prüfärztin oder einem Prüfarzt, ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tarlatamab im Vergleich zu SoC (HR: 0,72 (95 %-KI [0,59; 0,88]), p < 0,001). Das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod war unter Tarlatamab um 28 % geringer als im SoC-Arm. Die mediane Zeit bis zu einer Krankheitsprogression betrug im Tarlatamab-Arm 4,2 Monate bzw. 3,2 Monate unter SoC.

Es besteht somit für den Endpunkt PFS ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Tarlatamab.

Ansprechen

Bei Tarlatamab wurde ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Gesamtansprechen im Vergleich zu SoC beobachtet (35,0 % vs. 20,4 %; OR: 2,13 (95 %-KI [1,43; 3,18]), p < 0,001). Zudem war die Rate der Krankheitskontrolle im Tarlatamab-Arm (68,1 %) höher als im SoC-Arm (64,3 %).

Es besteht somit für den Endpunkt Ansprechen ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Tarlatamab.

Symptomatik

Zur Bewertung des Therapieeffekts auf die Symptomatik wurden die Ergebnisse der Symptomskalen der etablierten und validierten generischen sowie krebsspezifischen Fragebögen EORTC QLQ-C30/-LC13, EQ-5D VAS, PGI-C/PGI-S, BPI-SF sowie FACT-G GP5 berücksichtigt.

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ergaben sich mehrere statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tarlatamab, die auf eine konsistente Verbesserung zentraler krankheits- und behandlungsassoziierter Beschwerden hinweisen. Dies umfasst insbesondere einen Vorteil in der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der Diarrhö (HR: 0,67 (95 %-KI [0,49; 0,92]), p = 0,012) sowie – in der stetigen Analyse – Vorteile in den Skalen Fatigue (LS-Mean Differenz: -3,61 (95 %-KI [-6,55; -0,67]), p = 0,016), Übelkeit und Erbrechen (LS-Mean Differenz: -1,71 (95 %-KI [-3,33; -0,10]), p = 0,038), Schmerz (LS-Mean Differenz: -2,60 (95 %-KI [-5,19; -0,02]), p = 0,048) und Atemnot (LS-Mean Differenz: -5,95 (95 %-KI [-8,82; -3,08]), p < 0,001).

Einzelne Skalen wiesen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tarlatamab auf, darunter Appetitverlust in der Ereigniszeitanalyse (HR: 1,27 (95 %-KI [1,02; 1,59]), p = 0,037) sowie Obstipation in der stetigen Analyse (LS-Mean Differenz: 3,38 (95 %-KI [0,37; 6,39]), p = 0,028). Diese nachteiligen Effekte spiegelten sich jedoch nicht in den patientenberichteten Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider, sodass sich aus Sicht der Patientinnen und Patienten kein konsistenter Hinweis auf eine wahrnehmbare Beeinträchtigung ergibt.

Auch in Bezug auf die krankheits- sowie behandlungsassoziierten Symptome, ermittelt anhand des Lungenkarzinom-spezifischen EORTC QLQ-LC13, ergaben sich deutliche Vorteile unter der Behandlung mit Tarlatamab. Eine relevante Verschlechterung um ≥ 10 Punkte trat im Tarlatamab-Arm im Vergleich zum SoC-Arm in den Skalen Atemnot (HR: 0,69 (95 %-KI [0,53; 0,88]), p = 0,003), Haarausfall (HR: 0,26 (95 %-KI [0,18; 0,37]), p < 0,001), periphere Neuropathie (HR: 0,64 (95 %-KI [0,44; 0,91]), p = 0,011) sowie wunder Mund (HR: 0,57 (95 %-KI [0,37; 0,87]), p = 0,009) statistisch signifikant später auf. In allen weiteren Skalen sowie in den stetigen Analysen aller Skalen zeigte sich ein positiver Trend zugunsten von Tarlatamab.

Eine Verschlechterung des Gesundheitszustands um ≥ 15 Punkte gemäß EQ-5D VAS trat unter Tarlatamab (Median: 30,9 Monate) im Vergleich zu SoC (Median: 24,6 Monate) mehr als 6 Monate später ein. Die stetige Analyse zeigte zudem einen statistisch signifikanten Vorteil von Tarlatamab gegenüber SoC zum Zeitpunkt des Datenschnitts (LS-Mean Differenz: 2,99 (95 %-KI [0,67; 5,31]), p = 0,012).

Die Bewertung der Veränderung des körperlichen Zustandes auf Basis der Lungenkarzinom-spezifischen Symptome Husten, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust erfolgte anhand des PGI-C. Für die Symptome Husten (HR: 0,59 (95 %-KI [0,37; 0,95]), p = 0,027) und Kurzatmigkeit (HR: 0,53 (95 %-KI [0,34; 0,83]), p = 0,005) lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tarlatamab gegenüber SoC vor.

Die Ergebnisse des PGI-C sind konsistent mit denen des PGI-S, in denen sich ebenfalls bezüglich der Symptome Husten (HR: 0,69 (95 %-KI [0,50; 0,96]), p = 0,026) und Kurzatmigkeit (HR: 0,71 (95 %-KI [0,52; 0,97]), p = 0,032) sowie zusätzlich beim Symptom Schmerzen in der Brust (HR: 0,67 (95 %-KI [0,48; 0,96]), p = 0,027) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tarlatamab ergaben. Die Ergebnisse der stetigen Analysen sowohl des PGI-C als auch des PGI-S bestätigen die Vorteile der Tarlatamab-Behandlung gegenüber der SoC-Behandlung.

In Bezug auf die Schmerzsymptomatik, beurteilt anhand des BPI-SF, lag für sämtliche Schmerzdimensionen ein positiver Trend hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte unter Tarlatamab im Vergleich zu SoC vor. Für die Skalen Schmerzen beeinträchtigen die Lebensfreude (HR: 0,63 (95 %-KI [0,46; 0,86]), p = 0,003), Schmerzen beeinträchtigen die Gehfähigkeit (HR: 0,71 (95 %-KI [0,52; 0,97]), p = 0,031) sowie Schmerzen beeinträchtigen den Schlaf (HR: 0,61 (95 %-KI [0,44; 0,85]), p = 0,003) war der Vorteil statistisch signifikant.

Diese Ergebnisse werden durch die statistisch signifikanten Vorteile der stetigen Analyse in den Skalen Schmerzen beeinträchtigen allgemeine Aktivitäten (LS-Mean Differenz: -0,42 (95 %-KI [-0,75; -0,10]), p = 0,012), Schmerzen beeinträchtigen die Stimmung (LS-Mean Differenz: -0,35 (95 %-KI [-0,68; -0,02]), p = 0,035), Schmerzen beeinträchtigen die Beziehungen (LS-Mean Differenz: -0,42 (95 %-KI [-0,74; -0,11]), p = 0,08), Beeinträchtigung durch den Schmerz (gesamt) (LS-Mean Differenz: -0,46 (95 %-KI [-0,77; -0,15]), p = 0,004), aktuelle Schmerzen (LS-Mean Differenz: -0,38 (95 %-KI [-0,71; -0,06]), p = 0,021) sowie mittlere Schmerzintensität (LS-Mean Differenz: -0,30 (95 %-KI [-0,60; -0,01]), p = 0,045) unterstützt.

Anhand des FACT-G GP5 wurden die Belastungen durch die Nebenwirkungen der Behandlung erhoben. Für die stetige Analyse ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tarlatamab gegenüber SoC (LS-Mean Differenz: -0,20 (95 %-KI [-0,34; -0,06]), p = 0,005).

Gesamtschau Symptomatik

Für die Behandlung mit Tarlatamab bestehen im Vergleich zu SoC statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Diarrhö, Haarausfall, periphere Neuropathie, wunder Mund, Husten, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust sowie des generellen Gesundheitszustands.

Zudem geht die Behandlung mit Tarlatamab im Vergleich zu SoC mit deutlichen Vorteilen in der Wahrnehmung von Schmerzen (aktueller Schmerz sowie mittlere Schmerzintensität) sowie in der Beeinträchtigung durch Schmerzen (bezüglich Lebensfreude, allgemeinen Aktivitäten, Gehfähigkeit, Stimmung, Beziehungen, Schlaf sowie insgesamt) einher.

Auch die Belastung durch Nebenwirkungen ist unter der Behandlung mit Tarlatamab im Vergleich zu SoC spürbar vermindert.

Aufgrund der Linderung schwerer sowie spürbarer krankheitsassoziierter Symptome einschließlich der Schmerzen, sowie einer geringeren Belastung durch Nebenwirkungen liegt für den Endpunkt Symptomatik ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Tarlatamab vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die betrachteten Funktionsskalen und die globale Gesundheitsskala des EORTC QLQ-C30 waren sowohl in den Ereigniszeitanalysen als auch in den stetigen Analysen durchweg nur positive Effekte unter der Behandlung mit Tarlatamab im Vergleich zu SoC zu beobachten.

In den stetigen Analysen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Tarlatamab gegenüber SoC in den Skalen globaler Gesundheitsstatus (LS-Mean Differenz: 3,72 (95 %-KI [1,32; 6,12]), p = 0,002), körperliche Funktion (LS-Mean Differenz: 4,04 (95 %-KI [1,34; 6,75]), p = 0,003), Rollenfunktion (LS-Mean Differenz: 3,80 (95 %-KI [0,59; 7,02]), p = 0,021), emotionale Funktion (LS-Mean Differenz: 2,72 (95 %-KI [0,33; 5,11]), p = 0,026) sowie soziale Funktion (LS-Mean Differenz: 5,04 (95 %-KI [1,95; 8,13]), p = 0,001).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass durch die Behandlung mit Tarlatamab die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit progredientem SCLC über eine längere Zeit aufrechterhalten und eine Verschlechterung verzögert werden kann. Es besteht somit ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** für Tarlatamab in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Sicherheit

Auch hinsichtlich der klinisch relevanten Sicherheitsendpunkte besteht unter Tarlatamab ein deutlicher Vorteil: Die Zeit bis zum Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) war unter Tarlatamab signifikant länger als unter SoC (HR: 0,46 (95 %-KI [0,37; 0,58]), p < 0,001), und therapiebedingte Abbrüche traten unter Tarlatamab nicht nur später auf (HR: 0,37 (95 %-KI [0,19; 0,72]), p = 0,002), sondern waren auch in ihrer Häufigkeit deutlich seltener (5,2 % vs. 12,3 %).

Für die SUE ergaben sich hingegen keine statistisch signifikanten sowie prozentualen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf Ebene der UE-Gesamtraten lag zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SoC vor (HR: 1,97 (95 %-KI [1,64; 2,37]), p < 0,001), für die klinisch relevanten Kategorien schwerer UE, SUE sowie therapiebedingter Abbrüche fanden sich jedoch keine statistisch signifikanten nachteiligen Effekte für Tarlatamab. Zudem spiegelte sich dieser Unterschied in keiner erhöhten patientenwahrgenommenen Nebenwirkungsbelastung wider, wie die Ergebnisse des FACT-G GP5 bestätigen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Studie DeLLphi-304, dass Tarlatamab ein sehr gutes Sicherheitsprofil aufweist und allgemein gut verträglich ist.

Auf Basis der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Sicherheit liegt für Tarlatamab insgesamt ein Hinweis auf einen **geringeren Schaden von beträchtlichem Ausmaß** vor.

Subgruppen

In der Gesamtschau der dargestellten Subgruppenanalysen kann für keine der Nutzenkategorien eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das SCLC ist eine äußerst aggressive Form des Lungenkarzinoms, die insbesondere im progredienten Stadium eine sehr ungünstige Prognose aufweist und mit hoher Symptomlast einhergeht. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Betroffenen mit metastasierter Erkrankung nur etwa 3 % und das mediane Gesamtüberleben unter einer Zweitlinientherapie mit Topotecan nur 4,7 Monate (70). Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten für Betroffene mit progredientem SCLC sind sehr begrenzt und es sind bislang für keine Therapielinie zielgerichtete, biomarkerbasierte Therapien verfügbar. Mit der Zulassung von Tarlatamab steht nun erstmals ein Wirkstoff für die zielgerichtete Immuntherapie des progredienten SCLC zur Verfügung.

Die Ergebnisse der Studie DeLLphi-304 zeigen deutliche Vorteile der Behandlung mit Tarlatamab für erwachsene Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC, die nach Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen. In dieser schwer zu behandelnden Patientenpopulation konnte durch die Behandlung mit Tarlatamab insbesondere eine deutliche und statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden, begleitet von Verbesserungen in der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Sicherheit im Vergleich zu SoC. Die im SoC-Arm eingesetzten, überwiegend chemotherapeutischen Behandlungsoptionen bilden die derzeit verfügbaren, jedoch durch begrenzte Wirksamkeit und relevante behandlungsbedingte Toxizität limitierten Therapieoptionen in dieser Therapielinie ab.

Zusammenfassend lassen sich daher folgende Aussagen zum Zusatznutzen von Tarlatamab gegenüber SoC treffen:

- **Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs** einer lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.

- Es ergibt sich ein **erheblicher Zusatznutzen** aufgrund der statistisch signifikant deutlich verlängerten Überlebensdauer.

- In der Morbidität ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** auf Basis

    - einer Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder Todes,

    - einer deutlichen Erhöhung der Ansprechrate sowie eine längere Aufrechterhaltung des Ansprechens,

  - einer Abschwächung sowie spürbaren Linderung der schweren krankheits- und behandlungsassoziierten Symptomatik, einschließlich der Schmerzen, sowie der Beeinträchtigung durch Schmerzen,
  - einer damit einhergehenden Verhinderung einer Verschlechterung des Gesundheitszustands,
  - einer Verringerung der durch Nebenwirkungen hervorgerufenen Belastungen.

- In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** durch die Aufrechterhaltung der Lebensqualität im Behandlungsverlauf trotz der Schwere der Erkrankung.

- In der Sicherheit ergibt sich ein **geringerer Schaden von beträchtlichem Ausmaß**, da die Vorteile unter der Behandlung mit Tarlatamab im Vergleich zu SoC überwiegen und insbesondere signifikant weniger schwere UE und therapiebedingte Abbrüche auftraten.

In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund der deutlichen Vorteile in allen 4 Nutzendimensionen und unter Berücksichtigung des Schweregrades eines progredienten SCLC ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Tarlatamab.

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 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit ES-SCLC, die nach einer Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinienbehandlung basierend auf platinhaltiger Chemotherapie eine systemische Therapie benötigen.	Erheblich

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 Abschnitt 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 2005[20], Molenberghs 2010[21]).

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 2006[22]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

[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.

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

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.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna 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]. 2020.

1. Europäische Kommission (EK) 2024. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 12.1.2024 über die Ausweisung des Arzneimittels "Tarlatamab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o2876.htm [Abgerufen am: 16.04.2026]
2. European Medicines Agency (EMA) 2026. Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2026. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 08. April 2026. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4105/VerfO_2025-11-20_iK_2026-04-08.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
4. AMGEN 2026. Fachinformation IMDYLLTRA® (Tarlatamab), Stand: Mai 2026.
5. Amgen (Europe) B.V. 2026. Dossier of the Joint Clinical Assessment (JCA) of a Medicinal Product (MP). Tarlatamab (IMDYLLTRA). JCA-MP-2024-17. Appendix A.1.
6. Amgen (Europe) B.V. 2026. Dossier of the Joint Clinical Assessment (JCA) of a Medicinal Product (MP). Tarlatamab (IMDYLLTRA). JCA-MP-2024-17. Appendix C.
7. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, 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. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.59.0489
8. Servetto A, Salomone F, Napolitano F, et al. 2023. 59P Assessment of QoL results and correlation with survival outcomes in phase III clinical trials in metastatic NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 18(4): S75. http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864(23)00313-1
9. Foster NR, Renfro LA, Schild SE, et al. 2015. Multitrial Evaluation of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point for Overall Survival in First-Line Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 10(7): 1099-106. http://dx.doi.org/10.1097/jto.0000000000000548
10. Park MR, Park YH, Choi JW, et al. 2014. Progression-free survival: an important prognostic marker for long-term survival of small cell lung cancer. Tuberc Respir Dis (Seoul). 76(5): 218-25. http://dx.doi.org/10.4046/trd.2014.76.5.218
11. European Medicines Agency (EMA) 2023. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2010. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf/@@download/file/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2013. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO - Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. URL:

https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
14. Mühlbacher AC, Bethge S 2015. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. Eur J Health Econ. 16(6): 657-70. http://dx.doi.org/10.1007/s10198-014-0622-4
15. 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. http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdn670
16. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, et al. 2008. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. Eur J Cancer Care (Engl). 17(1): 26-32. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2354.2007.00798.x
17. Cascinu S, Bodoky G, Muro K, et al. 2021. Tumor Response and Symptom Palliation from RAINBOW, a Phase III Trial of Ramucirumab Plus Paclitaxel in Previously Treated Advanced Gastric Cancer. Oncologist. 26(3): e414-e24. http://dx.doi.org/10.1002/onco.13623
18. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, 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. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.05.153
19. Ito Y, Awano N, Takahashi N, et al. 2022. Association between tumor response to systemic therapy and patient-reported disease symptoms. Jpn J Clin Oncol. 52(12): 1423-9. http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyac142
20. Bhatt AS, Schabath MB, Hoogland AI, et al. 2023. Patient-Reported Outcomes as Interradiographic Predictors of Response in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 29(16): 3142-50. http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-23-0396
21. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 45(2): 228-47. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026
22. Johnson JR, Williams G, Pazdur R 2003. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. J Clin Oncol. 21(7): 1404-11. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2003.08.072
23. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. 2000. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. . J Natl Cancer Inst. 92(3): 205-16. http://dx.doi.org/10.1093/jnci/92.3.205
24. Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, et al. 2010. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. AJR Am J Roentgenol. 195(3): W221-8. http://dx.doi.org/10.2214/ajr.09.3928
25. U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. URL: https://www.fda.gov/media/71195/download [Abgerufen am: 16.04.2026]
26. Amgen (Europe) B.V. 2026. Dossier of the Joint Clinical Assessment (JCA) of a Medicinal Product (MP). Tarlatamab (IMDYLLTRA). JCA-MP-2024-17.

27. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, 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. http://dx.doi.org/10.1186/2191-1991-4-2
28. Altman DE, Zhang X, Fu AC, et al. 2023. Development of a Conceptual Model of the Patient Experience in Small Cell Lung Cancer: A Qualitative Interview Study. Oncol Ther. 11(2): 231-44. http://dx.doi.org/10.1007/s40487-023-00223-w
29. Bennett BM, Wells JR, Panter C, et al. 2017. The Humanistic Burden of Small Cell Lung Cancer (SCLC): A Systematic Review of Health-Related Quality of Life (HRQoL) Literature. Front Pharmacol. 8: 339. http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00339
30. Wintner LM, Giesinger JM, Zabernigg A, et al. 2013. Quality of life during chemotherapy in lung cancer patients: results across different treatment lines. Br J Cancer. 109(9): 2301-8. http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.585
31. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, et al. 2016. Quality of life of patients with lung cancer. Onco Targets Ther. 9: 1023-8. http://dx.doi.org/10.2147/ott.S100685
32. 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). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4238/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_BAnz.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin). URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-495/2020-06-04_Geltende-Fassung_Atezolizumab_D-486.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. IQWiG-Berichte – Nr. 509. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A17-06. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
35. Amgen Inc. 2025. Clinical Study Protocol: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Tarlatamab Compared With Standard of Care in Subjects With Relapsed Small Cell Lung Cancer After Platinum-based First-line Chemotherapy (DeLLphi-304).
36. Snyder ES, Tao P, Svetnik V, et al. 2021. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. J Sleep Res. 30(1): e13141. http://dx.doi.org/10.1111/jsr.13141
37. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, et al. 2012. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. BMC Urol. 12: 30. http://dx.doi.org/10.1186/1471-2490-12-30
38. Yalcin I, Bump RC 2003. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. Am J Obstet Gynecol. 189(1): 98-101. http://dx.doi.org/10.1067/mob.2003.379
39. Bansal D, Bhagat A, Schifano F, et al. 2015. Role of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in the drug approval process in Europe (2008-2012). J Epidemiol Glob Health. 5(4): 385-95. http://dx.doi.org/10.1016/j.jegh.2015.04.006

40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
42. Cleeland CS, Ryan KM 1994. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Ann Acad Med Singap. 23(2): 129-38.
43. Kumar SP 2011. Utilization of brief pain inventory as an assessment tool for pain in patients with cancer: a focused review. Indian J Palliat Care. 17(2): 108-15. http://dx.doi.org/10.4103/0973-1075.84531
44. Radbruch L, Loick G, Kiencke P, et al. 1999. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. J Pain Symptom Manage. 18(3): 180-7. http://dx.doi.org/10.1016/s0885-3924(99)00064-0
45. Spiro SG, Gould MK, Colice GL 2007. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 132(3 Suppl): 149s-60s. http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-1358
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Sotorasib (Neubewertung nach Fristablauf: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, = 1 Vortherapie). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6118/2023-08-03_AM-RL-XII_Sotorasib_D-913_BAnz.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Prednis(ol)on). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6588/2024-05-02_AM-RL-XII_Niraparib_Abirateronacetat_D-998_BAnz.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
48. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. 2023. The Functional Assessment of Cancer Therapy Scale: Development and Validation of the General Measure. J Clin Oncol. 41(35): 5335-44. http://dx.doi.org/10.1200/jco.22.02775
49. Amgen Inc. 2025. Supplemental Statistical Analysis Plan - Key Secondary and Secondary Patient Reported Outcome Analysis: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Tarlatamab Compared With Standard of Care in Subjects With Relapsed Small Cell Lung Cancer After Platinum-based First-line Chemotherapy (DeLLphi-304).

50. Pearman TP, Beaumont JL, Mroczek D, et al. 2018. Validity and usefulness of a single-item measure of patient-reported bother from side effects of cancer therapy. Cancer. 124(5): 991-7. http://dx.doi.org/10.1002/cncr.31133
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. Allgemeine Methoden. Version 8.0. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
52. Griffiths P, Peipert JD, Leith A, et al. 2022. Validity of a single-item indicator of treatment side effect bother in a diverse sample of cancer patients. Support Care Cancer. 30(4): 3613-23. http://dx.doi.org/10.1007/s00520-022-06802-3
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Sotorasib (NSCLC). Addendum zum Projekt A23-06 (Dossierbewertung). Projekt: A23-53. IQWiG-Berichte – Nr. 1596. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6633/2023-08-03_Addendum-IQWiG_Sotorasib_D-913.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Rapid Report. URL: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf?rev=117386 [Abgerufen am: 16.04.2026]
55. European Medicines Agency (EMA) 2005. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation-medicinal-products_en.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
56. U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2009. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. URL: https://www.fda.gov/media/77832/download [Abgerufen am: 16.04.2026]
57. Mountzios G, Sun L, Cho BC, et al. 2025. Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy. N Engl J Med. 393(4): 349-61. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2502099
58. ClinicalTrials.gov 2026. NCT05740566 - Study Comparing Tarlatamab With Standard of Care Chemotherapy in Relapsed Small Cell Lung Cancer (DeLLphi-304). URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05740566 [Abgerufen am: 16.04.2026]
59. CTIS 2026. 2022-502669-14-00 - Study Comparing Tarlatamab With Standard of Care Chemotherapy in Relapsed Small Cell Lung Cancer (DeLLphi-304). URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502669-14-00 [Abgerufen am: 16.04.2026]
60. Amgen Inc. 2025. Clinical Study Report - A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Tarlatamab Compared With Standard of Care in Subjects With Relapsed Small Cell Lung Cancer After Platinum-based First-line Chemotherapy (DeLLphi-304).
61. Amgen Inc 2026. Analysen zur Studie DeLLphi-304.
62. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2025. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0, AWMF-Registernummer: 020-007OL. URL: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-007OL [Abgerufen am: 16.04.2026]
63. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2023. Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). Leitlinie. Empfehlungen der

Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und okologischer Erkrankungen. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html [Abgerufen am: 07.05.2025]

64. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, et al. 2021. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 32(7): 839-53. http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207
65. Kalemkerian GP, Khurshid H, Ismaila N 2025. Systemic Therapy for Small Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol. 43(1): 101-5. http://dx.doi.org/10.1200/jco-24-02245
66. Brookmeyer R, Crowley J 1982. A Confidence Interval for the Median Survival Time. Biometrics. 38(1): 29-41. http://dx.doi.org/10.2307/2530286
67. Amgen Inc. 2025. Statistical Analysis Plan: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Tarlatamab Compared With Standard of Care in Subjects With Relapsed Small Cell Lung Cancer After Platinum-based First-line Chemotherapy (DeLLphi-304).
68. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. 2023. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. J Clin Oncol. 41(35): 5345-50. http://dx.doi.org/10.1200/jco.22.02776
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. IQWiG-Berichte – Nr. 1377. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Auftrag: A22-40. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5646/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-812.pdf [Abgerufen am: 16.04.2026]
70. Clinical Research platform into molecular testing treatment and outcome of non-small cell lung carcinoma patients (CRISP) 2025. CRISP Satellite SCLC - Final report. Database cut: 28 February 2025. Analysis for Amgen Europe GmbH

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.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[24]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to April 15, 2026
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.04.2026
Zeitsegment	1946 to April 15, 2026;
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(tarlatamab* or imdelltra or imdylltra or amg757 or amg-757 or amg 757).mp. or 2307488-83-9.rn.	128
2	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	1325793
3	1 and 2	8

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2026
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.04.2026
Zeitsegment	1991 to March 2026
Suchfilter	Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(tarlatamab* or imdelltra or imdylltra or amg757 or amg-757 or amg 757).mp.	35

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), 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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	16.04.2026	
Suchstrategie	Intervention/treatment:	tarlatamab OR imdelltra OR imdylltra OR amg757 OR amg-757 OR "amg 757"
Treffer	**34**	

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	16.04.2026	
Suchstrategie	Contain any of these terms	tarlatamab, imdelltra, imdylltra, amg757, amg-757
Treffer	**19**	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.04.2026
Suchstrategie	tarlatamab OR imdelltra OR imdylltra OR amg757 OR amg-757 OR "amg 757"
Treffer	**1**

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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

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)/Studienergebnisdaten-banksuche(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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	34	33	1
CTIS	19	18	1
EU-CTR	1	1	0
Summe	54	52	2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT07037758	A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Tarlatamab in Combination With AB248 in Participants With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (DeLLphi-311). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07037758	A4 anderer Studientyp
2.	NCT03319940	A Phase 1 Study Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Tarlatamab in Subjects With Small Cell Lung Cancer (DeLLphi-300). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03319940	A4 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
3.	NCT04702737	A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Delta-like Protein 3 Half-life Extended Bispecific T-cell Engager AMG 757 in Subjects With De Novo or Treatment Emergent Neuroendocrine Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04702737	A1 andere Population
4.	NCT04885998	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Efficacy of AMG 757 in Combination With AMG 404 in Subjects With Small Cell Lung Cancer (SCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04885998	A4 anderer Studientyp
5.	NCT05060016	A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Tarlatamab in Subjects With Relapsed/Refractory Small Cell Lung Cancer After Two or More Prior Lines of Treatment (DeLLphi-301). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05060016	A1 andere Population
6.	NCT05361395	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Efficacy of First-Line Tarlatamab in Combination With Carboplatin, Etoposide, and PD-L1 Inhibitor in Subjects With Extensive Stage Small Cell Lung (DeLLphi-303). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05361395	A4 anderer Studientyp
7.	NCT06064500	A Phase 3b, Multicenter, Single-arm, Expanded Access Protocol of Tarlatamab (AMG 757) for the Treatment of Subjects With Advanced Small Cell Lung Cancer After Two or More Prior Lines of Treatment. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06064500	A4 anderer Studientyp
8.	NCT06117774	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Tarlatamab Therapy in Subjects With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer (LS-SCLC) Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06117774	A1 andere Population
9.	NCT06211036	A Phase 3, Open-label, Multicenter, Randomized Study of Tarlatamab in Combination With Durvalumab vs Durvalumab Alone in Subjects With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Following Platinum, Etoposide and Durvalumab (DeLLphi-305). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06211036	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
10.	NCT06502977	Phase 2a Study Evaluating the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Tarlatamab in Chinese Subjects With Advanced Small Cell Lung Cancer After Two or More Prior Lines of Treatment (DeLLphi-307). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06502977	A4 anderer Studientyp
11.	NCT06598306	A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-Tumor Activity of Subcutaneous Tarlatamab in Subjects With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (DeLLphi-308). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06598306	A4 anderer Studientyp
12.	NCT06745323	A Phase 2, Open-label, Randomized, Multicenter Study of Tarlatamab Dosing Regimens in Subjects With Small Cell Lung Cancer (SCLC) (DeLLphi-309). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06745323	A4 anderer Studientyp
13.	NCT06776250	A Phase II Study Evaluating the Safety, Efficacy, and Intracranial Activity of Tarlatamab in Recurrent/Refractory Gliomas With IDH Mutation (TARGID). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06776250	A1 andere Population
14.	NCT06788938	Tarlatamab in Advanced DLL3-Expressing Tumors Including Neuroendocrine Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06788938	A4 anderer Studientyp
15.	NCT06814496	RAdiation comBined With BIspecific T-Cell Engager in DLL3 Expressing Tumors (RABBIT) Study: A Phase I/II Study of AMG757 / Tarlatamab and Concurrent Radiation Therapy in Tumors With High Prevalence of DLL3. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06814496	A4 anderer Studientyp
16.	NCT06816394	Tarlatamab for Patients With Previously Treated Advanced Extrapulmonary Small Cell Carcinoma and Neuroendocrine Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06816394	A4 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
17.	NCT06830694	Clinical Trial for Safety and Effectiveness Evaluation of Tarlatamab (AMG757) With Etoposide, Carboplatin and Atezolizumab in Transformed Small Cell Lung Cancer Patients From Adenocarcinoma After EGFR TKI Treatment: Phase II Multicenter Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06830694	A4 anderer Studientyp
18.	NCT06893783	A Phase II Trial of Tarlatamab, a DLL3-targeted Bispecific T-cell Engager, in Patients With Advanced Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinoma (DeLLight). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06893783	A1 andere Population
19.	NCT06898957	A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Tarlatamab in Combination With YL201 With or Without Anti-PD-L1 in Subjects With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06898957	A4 anderer Studientyp
20.	NCT06937905	A GCO Trial Exploring the Efficacy and Safety of Tarlatamab Versus Investigator-choice Chemotherapy in Pre-treated Patients With Advanced, Pulmonary or Gastroenteropancreatic Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas (NECs). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06937905	A1 andere Population
21.	NCT06957314	MATCHES-Novel: MAking Telehealth Delivery of Cancer Care at Home Effective and Safe for Novel Therapies: A Hospital-at-Home Model for Tarlatamab Delivery. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06957314	A4 anderer Studientyp
22.	NCT07005128	A Phase 3, Open Label, Multicenter, Randomized Study of First Line Tarlatamab in Combination With Durvalumab, Carboplatin and Etoposide Versus Durvalumab, Carboplatin and Etoposide in Untreated Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer (DeLLphi-312). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07005128	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
23.	NCT07016230	Phase 2, Multicenter, Open Label, Platform Study Investigating Tarlatamab (AMG 757) in Patients With Metastatic/Locally Advanced Small-Cell Lung Cancer (SCLC) and Other Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas (NECs), With Biomarker Analysis to Characterize Response/Resistance. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07016230	A4 anderer Studientyp
24.	NCT07061080	Phase II Study Of Tarlatamab Alone Or In Combination With Chemotherapy In Advanced Neuroendocrine Carcinomas Of The Digestive System Or Unknown Primary Origin. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07061080	A1 andere Population
25.	NCT07111507	TIDAL: Phase 2 Study of Tarlatamab in Patients With Delta-like Protein 3 (DLL3) Positive Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07111507	A1 andere Population
26.	NCT07203053	A Multicentre Phase II Trial of Tarlatamab in Patients With Pretreated Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) and ECOG PS 2. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07203053	A4 anderer Studientyp
27.	NCT07242547	A Phase II Clinical Trial of Tarlatamab as Maintenance Treatment After Sequential Chemo-radiotherapy for Limited Stage SCLC Patients Not Eligible for Concurrent Chemo-radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07242547	A1 andere Population
28.	NCT07243470	A Multicenter, Open-label Phase I/II Trial Aiming to Assess the Safety and Clinical Activity of Tarlatamab in Combination With Metronomic Temozolomide in Adolescents and Adults' Patients With High Grade Brain Tumors. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07243470	A1 andere Population
29.	NCT07328490	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Antitumor Activity of Bispecific T-cell Engager Tarlatamab and TROP2 Targeted Antibody Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan in Previously Treated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer and Extrapulmonary Neuroendocrine Cancer. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07328490	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
30.	NCT07402343	A Single Arm Phase II Study Evaluating Intracranial Efficacy of Tarlatamab in Patients With Asymptomatic Active Brain Metastases From Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07402343	A4 anderer Studientyp
31.	NCT07423585	A Front-Line Window-of-Opportunity Phase 2 Study of Tarlatamab (Bispecific T Cell Engager: DLL3-CD3) in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07423585	A4 anderer Studientyp
32.	NCT07468656	Analysis of Blood Samples in Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Tarlatamab. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07468656	A4 anderer Studientyp
33.	NCT07531095	A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Tarlatamab in Combination With ZL-1310 With or Without Anti-PD-L1 in Participants With Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07531095	A4 anderer Studientyp
Clinical Trials Information System (CTIS)			
34.	2023-506541-39-00	A Phase 1 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Tarlatamab in Subjects With Small Cell Lung Cancer (DeLLphi-300). CTIS. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506541-39-00	A4 anderer Studientyp
35.	2024-513316-10-00	A Phase 1b Study of AMG 757 in Subjects with Neuroendocrine Prostate Cancer. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513316-10-00	A1 andere Population
36.	2024-511837-37-00	A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Tarlatamab in Subjects with Relapsed/Refractory Small Cell Lung Cancer After Two or More Prior Lines of Treatment (DeLLphi-301). CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511837-37-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
37.	2024-511021-58-00	First-line Tarlatamab in Combination With Carboplatin, Etoposide, and PD-L1 Inhibitor in Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES SCLC) (DeLLphi-303). CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511021-58-00	A4 anderer Studientyp
38.	2023-506235-15-00	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Tarlatamab Therapy in Subjects With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer (LS SCLC) who Have not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (DeLLphi-306). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506235-15-00	A1 andere Population
39.	2023-505989-29-00	A Phase 3, Open-label, Multicenter, Randomized Study of Tarlatamab in Combination with Durvalumab vs Durvalumab Alone in Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer Following Platinum, Etoposide and Durvalumab (DeLLphi 305). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505989-29-00	A2 andere Intervention
40.	2024-511838-12-00	Subcutaneous Tarlatamab in Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (DeLLphi-308). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511838-12-00	A4 anderer Studientyp
41.	2024-516051-40-00	A Phase 2, Open-label, Randomized, Multicenter Study of Tarlatamab Dosing Regimens in Subjects with Small Cell Lung Cancer (SCLC) (DeLLphi-309). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516051-40-00	A4 anderer Studientyp
42.	2024-515903-21-00	Phase 1b Study of Tarlatamab in Combination with YL201 with or without Anti-PD-L1 in Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (DeLLphi-310). CTIS. 2026. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515903-21-00	A4 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
43.	2024-515948-23-00	GCO-003 TARLANEC A randomized phase III trial study comparing tarlatamab with standard of care chemotherapy in patients with pre-treated advanced, refractory pulmonary or gastroenteropancreatic poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515948-23-00	A1 andere Population
44.	2024-515847-47-00	Phase 2, Multicenter, Open label, Platform Study investigating Tarlatamab (AMG 757) in patients with Metastatic/Locally Advanced Small-Cell Lung Cancer (SCLC) and Other Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas (NECs), with biomarker analysis to characterize response/resistance (UNLOCK TARLATAMAB). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515847-47-00	A4 anderer Studientyp
45.	2024-514327-42-00	Phase II Study Of Tarlatamab Alone Or In Combination With Chemotherapy In Advanced Neuroendocrine Carcinomas Of The Digestive System Or Unknown Primary Origin. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514327-42-00	A1 andere Population
46.	2025-522288-13-00	ETOP 29-25 START-lung: A multicentre phase II trial of tarlatamab in patients with pretreated extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) and ECOG PS 2. CTIS. 2026. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522288-13-00	A4 anderer Studientyp
47.	2024-515201-26-00	A phase II randomized clinical trial of Tarlatamab as maintenance treatment after sequential chemo-radiotherapy vs sequential chemo-radiotherapy as standard treatment for limited stage SCLC patients not eligible for concurrent chemo-radiotherapy. MERLIN GECP 24/01. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515201-26-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
48.	2023-510568-11-00	TARLATEM : Combination of TARLAtamab and TEMozolomide in patients with central nervous system tumors. A multicenter, open-label Phase I/II trial aiming to assess the safety and clinical activity of Tarlatamab in combination with metronomic Temozolomide in adolescents and adults' patients with high grade brain tumors. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510568-11-00	A1 andere Population
49.	2025-522162-75-00	A single arm phase II study evaluating intracranial efficacy of tarlatamab in patients with asymptomatic active brain metastases from small cell lung cancer. CTIS. 2026. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522162-75-00	A4 anderer Studientyp
50.	2024-520050-38-00	A Phase 3, Open Label, Multicenter, Randomized Study of First Line Tarlatamab in combination with Durvalumab, Carboplatin and Etoposide versus Durvalumab, Carboplatin and Etoposide in Untreated Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer (DeLLphi-312). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-520050-38-00	A1 andere Population
51.	2025-522437-65-00	A single-arm phase II-study to confirm efficacy and feasibility of tarlatamab treatment in patients with extensive stage small-cell lung cancer with poor performance status (SPACE-T) [without IMPD-Q]. CTIS. 2026. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522437-65-00	A4 anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
52.	2021-002566-40	A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 757 in Subjects with Relapsed/Refractory Small Cell Lung Cancer After Two or More Prior Lines of Treatment. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 16.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002566-40	A1 andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-102 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 4-102 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.

Informationen zur Methodik der Studie DeLLphi-304 findet sich im JCA-Dossier in Appendix A.1, Tabelle 2, sowie im Flow-Chart in Appendix A.1, Abbildung 1 (5).

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

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-/Ausschluss-kriterien), 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	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 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	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DeLLphi-304

Studie: DeLLphi-304

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSR DeLLphi-304 Clinical Study Report: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Tarlatamab Compared With Standard of Care in Subjects With Relapsed Small Cell Lung Cancer After Platinum-based First-line Chemotherapy (DeLLphi-304) Stand 27.05.2025 (60)	A
Statistischer Analyseplan DeLLphi-304 Statistical Analysis Plan: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Tarlatamab Compared With Standard of Care in Subjects With Relapsed Small Cell Lung Cancer After Platinum-based First-line Chemotherapy (DeLLphi-304) Stand: 01.10.2025 (67)	B
Studienprotokoll DeLLphi-304 Clinical Study Protocol: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Tarlatamab Compared With Standard of Care in Subjects With Relapsed Small Cell Lung Cancer After Platinum-based First-line Chemotherapy (DeLLphi-304) Stand 04.09.2025 (35)	C

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:

Die Studie DeLLphi-304 ist eine randomisierte, offene, multizentrische und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 erfolgte anhand einer IRT. Die Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen der Randomisierung anhand der vorherigen Exposition gegenüber Anti-PD-(L)1-Antikörpern (ja, nein), CFI (≥ 180 Tage, < 180 bis ≥ 90 Tage, < 90 Tage), Vorhandensein von (früheren oder aktuellen) Hirnmetastasen (ja, nein) und SoC (Topotecan/Amrubicin, Lurbinectedin) stratifiziert. (A/B/C)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 erfolgte anhand einer IRT (A/B/C)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuweisung der Patientinnen und Patienten zur jeweiligen Studienmedikation erfolgte mittels eines IRT. (A/B/C)

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:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Patientinnen und Patienten sind nicht verblindet. (A/B/C)

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Die behandelnden beziehungsweise weiterbehandelnden Personen sind nicht verblindet. (A/B/C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie DeLLphi-304 ist eine randomisierte, offene, multizentrische und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 erfolgte anhand einer IRT. Die Patientinnen und Patienten, sowie die Prüfärztinnen und Prüfärzte waren nicht verblindet, d. h. sie hatten Kenntnis von der jeweilig angewendeten Studienmedikation. Die Datenerhebung der Endpunkte erfolgte unverblindet, sodass der Verzerrungsaspekt auf Endpunktebene erfolgt. Im CSR gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. (A/B/C)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie DeLLphi-304 ist eine offene Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Das Gesamtüberleben stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Die Auswertung erfolgte auf Basis des ITT-Sets, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist daher als niedrig zu bewerten

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie DeLLphi-304 ist eine offene Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts PFS fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Die Definition einer PD erfolgte hingegen gemäß RECIST Version 1.1, welche als Kriterien international anerkannt und validiert sind. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ist daher mit niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie DeLLphi-304 ist eine offene Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts Ansprechen fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Die Definition einer PD erfolgte hingegen gemäß RECIST Version 1.1, welche als Kriterien international anerkannt und validiert sind. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen ist daher mit niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-C30/-LC13, EQ-5D VAS, PGI-C/PGI-S, BPI-SF, FACT-G GP5)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie DeLLphi-304 ist eine offene Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts Symptomatik fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der Symptomatik durch die Patientinnen und Patienten kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.
Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Da die Rücklaufquoten gemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 70 %), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im CSR transparent und nachvollziehbar dargestellt.
Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik wird mit hoch bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie DeLLphi-304 ist eine offene Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Durch die Kenntnis der Studienmedikation bei der Selbsteinschätzung der Symptomatik durch die Patientinnen und Patienten kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Sets, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Da die Rücklaufquoten gemessen am erwarteten Rücklauf pro Visite als hoch anzusehen sind (> 70 %), gibt es keine Anzeichen für eine Verzerrung des Gruppenvergleichs. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im CSR transparent und nachvollziehbar dargestellt. Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mit hoch bewertet.

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie DeLLphi-304 ist eine offene Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand des Safety-Analysis-Sets, auf Basis des „as treated"-Prinzips, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der UE fand aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet statt. Die Kodierung der UE erfolgt mittels MedDRA Version 27.1 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der CTCAE-Kriterien Version 5.0. Insbesondere durch die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE, kann trotz der fehlenden Verblindung von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, da aufgrund der klaren Definition und Festlegung dieser Endpunkte von einer objektivierbaren Komponente auszugehen ist. Ebenso wird bei Therapieabbrüchen aufgrund UE wegen der standardisierten Kriterien, die einen solchen Abbruch

bedingen, nicht von einer hohen Verzerrung des Gruppenvergleichs ausgegangen. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des SAS nach dem „as treated"-Prinzip, d. h. gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. Demzufolge wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Aus dem CSR ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE ist mit niedrig zu bewerten.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (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:

4. 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 Patientenanzahlen 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:
