Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Serplulimab (HETRONIFLY®)

Accord Healthcare GmbH

Modul 4 A

Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 9
Abkürzungsverzeichnis ... 10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 18
4.2 Methodik ... 35
4.2.1 Fragestellung ... 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 39
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 41
4.2.3.2 Bibliografische Recherche ... 41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss ... 44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 49
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 49
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 54
4.2.5.3 Metaanalysen ... 59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 74
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 75
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 78
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 109
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 110

4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT ... 110
4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT ... 120
4.3.1.3.3 Morbidität: Tumoransprechen – RCT ... 126
4.3.1.3.4 Morbidität: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT ... 131
4.3.1.3.5 Morbidität: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 – RCT ... 144
4.3.1.3.6 Morbidität: Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS – RCT ... 159
4.3.1.3.7 Lebensqualität: Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT 163
4.3.1.3.8 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 174
4.3.1.3.9 Subgruppenanalysen – RCT ... 222
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 228
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 228
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 228
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 229
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 230
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 233
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 234
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 235
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 236
4.3.2.1.2.1 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 247
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 248
4.3.2.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT ... 248
4.3.2.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – indirekte Vergleiche aus RCT ... 255
4.3.2.1.3.3 Morbidität: Tumoransprechen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 260
4.3.2.1.3.4 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT ... 266
4.3.2.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 275
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 275
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 275
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 276
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 277
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 277
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 278
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 279
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 279
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 280
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 280
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 280
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 281
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 282
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 282
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 283

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 296
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 296
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 296
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 297
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 297
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 298
4.6 Referenzliste ... 299
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche ... 304
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 313
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) ... 316
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) ... 318
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 332
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 429

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 19
Tabelle 4-2: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .. 21
Tabelle 4-3: Serplulimab + Chemo versus Atezolizumab + Chemo: Zusammenfassung des Zusatznutzens anhand des indirekten Vergleichs (ASTRUM-005 vs. IMpower133) 22
Tabelle 4-4: Serplulimab + Chemo versus Atezolizumab + Chemo: Zusammenfassung des Zusatznutzens anhand des direkten Vergleichs (ASTRIDE) 25
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien 40
Tabelle 4-5: Patientencharakteristika der Studie ASTRUM-005 50
Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Studie ASTRIDE 53
Tabelle 4-7: Durchgeführte Subgruppenanalysen je Endpunkt der Studie ASTRUM-005 63
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für einen indirekten Vergleich 67
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen ASTRUM-005 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen ASTRIDE – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben 115
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASTRUM-005 ... 117
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASTRIDE ... 119
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben ... 121
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 122
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASTRUM-005 ... 123
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASTRIDE ... 125
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Tumoransprechen ... 126
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 127
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASTRIDE ... 130
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 ... 132
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 132
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 133
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 ... 145
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 145
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 146
Tabelle 4-32: Operationalisierung Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS ... 159
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 160
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 161
Tabelle 4-35: Operationalisierung Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 ... 164
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 164
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 165
Tabelle 4-38: Operationalisierung Unerwünschte Ereignisse ... 174

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten 178
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203
Tabelle 4-44: Abbruchgründe von Serplulimab aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 207
Tabelle 4-45: Ergebnisse für AESI nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (AE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASTRIDE 220
Tabelle 4 -46 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen: Studie ASTRUM-005 224
Tabelle 4-54: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 227
Tabelle 4-47: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche 230
Tabelle 4-48: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche 230
Tabelle 4-49: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche 233
Tabelle 4-50: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche 234
Tabelle 4-51: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 235
Die folgende Studie IMpower133 wurde zur Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) vorgelegt (47). Die nachfolgenden Angaben wurden aus dem Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen.Tabelle 4-52: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 236
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239
Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus der RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, globale Studienpopulation, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018 240
Tabelle 4-55: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 247

Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 248
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 249
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Gesamtüberleben 249
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche 250
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche, Globale Kohorte (1. Datenschnitt) 251
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche, Globale Kohorte (2. Datenschnitt) 252
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche, China Erweiterungskohorte 253
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 255
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben 256
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT für indirekte Vergleiche 257
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche (1. Datenschnitt) 257
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche (2. Datenschnitt) 258
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 260
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Tumoransprechen 261
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT für indirekte Vergleiche 262
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche (1. Datenschnitt) 263
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus RCT für indirekte Vergleiche (1. Datenschnitt) 264
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 266
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 267
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche 268
Tabelle 4-77: Häufigkeit von Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche 268
Tabelle 4-78: Häufigkeit von schwerwiegenden behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche 269

Tabelle 4-79: Häufigkeit von schweren behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche 271
Tabelle 4-80: Häufigkeit behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse, welche zum Abbruch der Studienmedikation führten aus RCT für indirekte Vergleiche 272
Tabelle 3-81: Häufigkeit behandlungsbedingter unerwünschten Ereignisse, welche zum Tod führten aus RCT für indirekte Vergleiche 273
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 276
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 277
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 277
Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 278
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 280
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 281
Tabelle 4-3: Serplulimab + Chemo versus Atezolizumab + Chemo: Zusammenfassung des Zusatznutzens anhand des indirekten Vergleichs (ASTRUM-005 vs. IMpower133) 284
Tabelle 4-4: Serplulimab + Chemo versus Atezolizumab + Chemo: Zusammenfassung des Zusatznutzens anhand des direkten Vergleichs (ASTRIDE) 287
Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 296
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASTRUM-005 334
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASTRIDE 363
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMpower133; aus Modul 4 des Herstellerdossiers (47) 379
Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASTRUM-005 430
Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASTRIDE 440
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMpower133 447

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73

Abbildung 4-2: Design der Studie ASTRUM-005 Krankheitsfortschreitung per RECIST 1.1, Randomisierung unter Beachtung der Stratifizierungsfaktoren Alter (≥ 65 vs. < 65 Jahren), PD-L1 Expressionslevel (negative: TPS < 1 % vs. positive: TPS > 1 %) und Vorhandensein von Hirnmetastasen (ja vs. nein), AUC: Bereich unterhalb der Kurve, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, TPS: Tumor Proportion Score 97

Abbildung 4-3: Design der Studie ASTRIDE 106

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 232

Abbildung 4-4: Geplantes Design der Studie IMpower133 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom (47) 244

Abbildung 4-5: Patientenflussdiagramm der klinischen Studie HLX10-005-SCLC301 (Globale Kohorte, 1. Datenschnitt: 22.Oktober 2021) 362

Abbildung 4-6: Patientenflussdiagramm der klinischen Studie HLX10-005-SCLC301 (Globale Kohorte, 2. Datenschnitt: 13.Juni 2022) 363

Abbildung 4-5: Patientenflussdiagramm der klinischen Studie ASTRIDE 378

Abbildung 4-7: Patientenflussdiagramm der klinischen Studie IMpower133, globale Studienpopulation, Datenschnitt 24. April 2018; aus Modul 4 des Herstellerdossiers (47) .. 425

Abbildung 4-8: Patientenflussdiagramm der klinischen Studie IMpower133, globale Studienpopulation, Datenschnitt 24. Januar 2019; aus Modul 4 des Herstellerdossiers (47) 426

Abbildung 9: Patientenflussdiagramm der klinischen Studie IMpower133, China-Erweiterungskohorte, Datenschnitt 29. Oktober 2018; aus Modul 4 des Herstellerdossiers (47) 427

Abbildung 4-10: Patientenflussdiagramm der klinischen Studie IMpower133, China-Erweiterungskohorte, Datenschnitt 24. Januar 2019; aus Modul 4 des Herstellerdossiers (47) 428

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Unerwünschte Ereignisse (Adverse event)
AEGT	UE-Gruppenbezeichnung
AESI	Unerwünschte Ereignisse mit speziellem Interesse (Adverse events of special interest)
ADA	Anti-Arzneimittel-Antikörper (Anti-drug-antibody)
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Zahl (Absolute neutrophil count)
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (Activated platele thromboblastin time)
AST	Aspartataminotransferase
ATA	Anti-therapeutischer Antikörper
AUC	Bereich unterhalb der Kurve (Area under the curve)
ASCL1	Achaete-Scute-Homolog 1
BCL2	B-Zell Lymphom-2
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.
BMI	Body-Mass-Index
bTMB	Tumor Mutationslast im Blut
Bzw	Beziehungsweise
CD137	Cluster of Differentiation 137
CD8	Cluster of Differentiation 8
CE	Carboplatin + Etoposide
CFDA	China Food and Drug Administration
Cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus SARS-CoV-2
CPS	Kombinierte positive Bewertung (Combined positive score)

CR	Komplettes Ansprechen (Complete response)
CrCl	Kreatinin-Clearance
CRF	Prüfbogen (Case report form)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical study report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CTLA4	Zytotoxische T-Lymphozyten assoziiertes Protein-4
CXCL12	Stromal zellabgeleiteter Faktor-1
DBL	Database lock
DCIS	Duktales Karzinom in situ (Ductal carcinoma in situ)
DCR	Krankheitskontrollrate (Diseases control rate)
d.h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
DANN	Desoxyribonukleinsäure
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
eCRF	elektronische Prüfbogen (electronic case report form)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDC	Elektronische Datenerfassung (Electronic data capture)
EFS	Ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
EORTC-QLQ-C30	Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs - Fragebogen zur Lebensqualität - Kern 30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30)
EORTC QLQ-LC13	Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs - Fragebogen zu Lungenkrebs Modul 13 (European

	Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13)
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index
ES-SCLC	Fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom (extensive-stage small cell lung cancer)
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.
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration
FFPE	Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe
FOXP3	Forkhead Box P3
GDF-15	Wachtsums-Differenzierungsfaktor 14
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
GFR	Glomerulare Filtrationsrate
ggü.	Gegenüber
GSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (Granulocyte-stimulating factor)
HBcAb	Hepatitis-C-Kern (core)-Antikörper
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächen (surface)-Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human immunodeficiency virus)
HLT	High level tTerm
HR	Hazard Ratio

HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life)
ICF	Einwilligungserklärung (Informed consent form)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IDCC	Unabhängige Datenkoordinierungsstelle (Independent data coordination center)
IDMC	Unabhängiger Datenüberwachungskomitee (Independent data monitoring committee)
IHC	Immunhistochemie
IL6/8	Interleukin 6/8
IMUE	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
IND	Neues Arzneimittel in der Erprobung (Investigational new drug)
INR	Internationales normalisiertes Verhältnis (International normalized ratio)
irAE	Immunbedingte unerwünschte Ereignisse (Immune-related adverse events)
iRECIST	RECIST für immunbasierte Therapien
IRR	Infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (Infusion-related adverse reactions)
IRRC	Immune-related Response Criteria unabhängigen radiologischen Prüfungsausschuss
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
IVA	Isotopenverdünnungsanalyse
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
IxRS	Interactive web/voice response system
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LIF	Leukämie-hemmender Faktor
LPLV	Letzter Patient, letzter Besuch (Last patient last visit)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction)

m	Meter
m²	Quadratmeter
MDD	Minimal detektierbare Differenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MET	mesenchymal-epithelialer Übergangsfaktor
mg	Milligramm
MIA	Melanom-hemmende Aktivität
min	Minute
mL	Milliliter
mmol	Millimole
MMP9	Matrix Metallopeptidase 9
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MW	Mittelwert
n	Größe der Stichprobe
NCI	National Cancer Institute
NEUROD1	Neurogene Differenzierung 1
NGS	Next generation sequencing
NYHA	New York Heart Association
ORR	Gesamtansprechen (Overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
Pan-CK	Pan Cytokeratin
PBO	Placebo
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
PK	Pharmakokinetik
PKS	Pharmakokinetisches Set
PPS	Per Protocol Set
PR	Partielles Ansprechen (Partial response)

PRO	Patientenberichteter Endpunkt
PS	Performance Status
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PUVA	Psoralen plus Ultraviolette Strahlung vom Typ A
QTc	Kardiale QT-Intervall
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire
RCR	Roche Clinical Repository
RCT	Randomized Controlled Trial
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	Reverse-Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion
SAE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignis
SAF	Safety Analyse Set
SARS-CoV-2	Schweres akutes Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2
SAF	Safety-Population
SAP	Statistischer Analyseplan
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLD	Summe des längsten Durchmessers (Sum of longest diameters)
SLIT2	SLIT2-verwandtes Protein
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STK11	L-Serin/L-Threonin-Kinase 11
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T3	Triiodthyronin
TESAE	Behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent serious adverse events)
TIR	Zeit im Ansprechen (Time in Response)

TMB	Tumormutationslast
TMS	Thesaurus-Managementsystem
TNF	Tumornekrosefaktor
TP53	Tumorprotein p53
TPS	Tumoranteilswert (Tumor Proportion Score)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTD	Zeit bis zur Verschlechterung (Time to deterioration)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal)
VALG	Veterans Administration Lung Study Group
VAS	Visuelle Analogskala (Visual analogue scale)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VHP	Voluntary Harmonization Procedure
v.s.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

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 0)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 0)

– 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

Im vorliegenden Nutzendossier wird die Frage beantwortet, wie groß das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid, indiziert als Erstlinientherapie für erwachsene Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC), im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist. Als zVT wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid sowie Durvalumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und Etoposid bestimmt.

Es handelt sich um das zweite Nutzenbewertungsverfahren von Serplulimab in dieser Indikation. Der Beschluss zum ersten Verfahren unter Orphan-Bedingungen trat am 16. Oktober 2025 in Kraft. Das nun vorgelegte Nutzendossier wurde vom G-BA eingefordert, da Serplulimab am 09. April 2026 die Orphan Designation entzogen wurde.

Der Zusatznutzen soll anhand patientenrelevanter Endpunkte der pivotalen Studien ASTRUM-005 und ASTRIDE abgeleitet werden. Da die ASTRUM-005 Studie aufgrund des direkten Vergleichs zu Placebo nicht den deutschen Versorgungsstandard abbildet, wurde sie für einen indirekten adjustierten Vergleich nach Bucher gegenüber der zVT herangezogen. Die ASTRIDE Studie wiederum zeigt einen direkten Vergleich zwischen Serplulimab und Atezolizumab – allerdings ist die Studie noch laufend, die Daten liegen nicht vollumfänglich vor. Jedoch können erste Daten der Interimsanalyse im Nutzendossier dargestellt werden.

Datenquellen

Zur Identifikation relevanter Studien und Publikationen von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (+ Chemo) im Anwendungsgebiet wurde eine umfassende systematische Literaturrecherche in Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Hierbei

wurden die Studien ASTRUM-005 und ASTRIDE identifiziert, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab + Chemo untersucht wird.

Bei der ASTRUM-005 Studie handelt es sich um eine RCT mit einem direkten Vergleich zwischen Serplulimab + Chemo und Placebo + Chemo, die keine direkt vergleichenden Daten gegen die zVT Atezolizumab oder Durvalumab liefert und somit nicht den deutschen Versorgungskontext abbildet. Der Vergleich gegen Placebo wird supportiv im Dossier aufgeführt.

Der Studienkomparator der Studie ASTRUM-005, Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid, wurde daraufhin als Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich nach der Bucher Methode herangezogen. Zur Identifizierung geeigneter Studien für die Berechnung eines indirekten Vergleichs mit dem genannten Brückenkomparator wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei wurde die Studie IMpower133 von Atezolizumab + Chemo ermittelt. Zur zVT Durvalumab liegt aufgrund eines anderen Brückenkomparators keine geeignete Studie vor, die für einen indirekten Vergleich dienen kann.

Laut den Tragenden Gründen des G-BA zum ersten Nutzenbewertungsverfahren von Serplulimab indiziert für erwachsene Patienten mit ES-SCLC, werden die demographischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulationen aus ASTRUM-005 und der gepoolten IMpower133-Kohorte als so hinreichend ähnlich eingeschätzt, dass sie dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zugrunde gelegt werden können (1).

Bei der ASTRIDE Studie wiederum handelt es sich um eine deskriptiv vergleichende Studie zwischen Serplulimab + Chemo und der zVT Atezolizumab + Chemo. Es handelt sich bei dieser Studie nicht um eine Überlegenheitsstudie. Weil die Studie derzeit noch laufend ist, kann sie nicht vollumfänglich im Dossier dargestellt werden. Jedoch liegen dem pharmazeutischen Unternehmer Accord Healthcare GmbH erste Interimsdaten vor, die hier im Dossier gezeigt werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, Tierexperimentelle Studien, in-vitro Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
2	Studiendauer	Keine Einschränkung	
3	Patienten-population	Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit	Andere Patientenpopulation

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium	
4	Intervention	Eine der drei folgenden Interventionen: • Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid • Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid • Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid	Abweichende Intervention
5	Vergleichstherapie	Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid	Abweichende Vergleichstherapie
6	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
7	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial, Brief)

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

Adjustierter indirekter Vergleich nach der Bucher Methode

Bei den Studien ASTRUM-005 und IMpower133, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, handelt es sich um multizentrische randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien. Die Studien entsprechen somit der Evidenzstufe 1b. Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte waren verblindet: Die Randomisierung erfolgte mit dem Interactive Web Response System (IWRS) und Interactive Voice Response System (IVRS). Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für ASTRUM-005 und IMpower133 als niedrig einzustufen. Es handelt sich bei ASTRUM-005 und IMpower133, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, um Studien der Evidenzstufe 1b. Das Verzerrungspotenzial auf Studien- sowie auf Endpunktebene wird als niedrig betrachtet.

Der indirekte Vergleich von Serplulimab + Chemo versus Atezolizumab + Chemo liefert Ergebnisse für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit (Tabelle 4-2), und zwar Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen und Sicherheit. Die Operationalisierungen der Endpunkte sind als valide anzusehen. Es finden sich keine Hinweise

auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist demnach auch als niedrig einzustufen.

Eine Auswertung der patientenberichteten Endpunkte auf Basis der eingesetzten Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS) war aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen der Endpunkte nicht möglich. Insbesondere wurden die Ergebnisse im Herstellerdossier zu Atezolizumab ausschließlich in Form von Responderanalysen dargestellt, die nicht mit der im vorliegenden Nutzendossier angewandten Operationalisierung vergleichbar sind.

Darüber hinaus war aufgrund fehlender Datenverfügbarkeit ein Vergleich von Subgruppen im indirekten Vergleich nicht durchführbar. Zu einem vergleichbaren Ergebnis gelangte auch G-BA in der Nutzenbewertung im Erstverfahren zu Serplulimab (2).

Sowohl in der Studie ASTRUM-005 als auch in der Studie IMpower133 wurden verschiedene Datenschnitte erhoben. Darüber hinaus beinhaltet die Studie IMpower133 sowohl eine globale als auch chinesische Kohorte. Für den indirekten Vergleich wurden die Datenschnitte und Kohorten miteinander verglichen, die eine vergleichbare Beobachtungsdauer vorweisen.

Tabelle 4-2: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Kategorie	**Endpunkt**	**ASTRUM-005**	**IMpower133 (Globale Kohorte)**	**IMpower133 (China Erweiterungs-kohorte)**
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)	Ja[a, b]	Ja	Ja[c]
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Ja[a, b]	Ja	-
	Tumoransprechen	Ja[a]	Ja	-
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (AE)	Ja	Ja	-

a: Der erste Datenschnitt wurde herangezogen: ASTRUM-005 (22.10.2021), IMpower133 (Globale Kohorte) (24.04.2018)

b: Der zweite Datenschnitt wurde herangezogen: ASTRUM-005 (13.06.2022) IMpower133 (Globale Kohorte) (24.01.2019)

d: Für dem Vergleich mit der China-Erweiterungskohorte wurde der erste Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 vom 22.10.2021 und der zweite Datenschnitt der Studie IMpower133 (China-Erweiterungskohorte) vom 24.01.2019 herangezogen.

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (Adverse events); OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)

Direkter Vergleich zwischen Serplulimab und Atezolizumab

Bei der Studie ASTRIDE handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische und kontrollierte Studie. Die Studie entspricht der Evidenzstufe 1b und weist damit eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die Studie ASTRIDE war nicht darauf ausgelegt, eine Überlegenheit

von Serplulimab gegenüber Atezolizumab zu zeigen. Es handelt sich um ein deskriptiv vergleichendes Studiendesign.

Mit dem Gesamtüberleben als primärem Endpunkt adressiert ASTRIDE den für Patienten relevantesten Wirksamkeitsparameter. Darüber hinaus werden weitere wichtige Endpunkte wie das Progressionsfreie Überleben, das Gesamtansprechen, die Ansprechdauer sowie unerwünschte Ereignisse erfasst, um eine umfassende Beurteilung des klinischen Nutzens zu ermöglichen.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zwar waren die Endpunkterheber nicht verblindet, jedoch handelt es sich bei erhobenen Endpunkten um objektive Endpunkte. Der Tod eines Patienten, das PFS, das Tumoransprechen oder das Auftreten von unerwünschten Ereignissen stellen eindeutig feststellbare Ereignisse dar, deren Erhebung und Dokumentation nicht durch die Kenntnis der Behandlungszuordnung beeinflusst werden kann. Eine systematische Verzerrung der Endpunkterfassung aufgrund der fehlenden Verblindung ist daher nicht zu erwarten, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteebene als niedrig eingestuft.

Da die Studie noch laufend ist, liegen derzeit nicht alle Studienangaben und Studienergebnisse vor. Lediglich die Interimsanalysen zum Datenschnitt am 18.02.2026 werden im Rahmen des Nutzendossiers dargestellt und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ableitung des Zusatznutzens von Serplulimab + Chemo für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium erfolgt primär anhand eines indirekten Vergleichs nach Bucher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab + Chemo (ASTRUM-005 vs. IMpower133). Als Brückenkomparator wurde der Placebo-Arm der Studien eingesetzt. Es wurden mehrere Datenschnitte herangezogen. Sekundär werden auch die Ergebnisse der Studie ASTRIDE dargestellt. Die Studie ASTRIDE war nicht darauf ausgelegt, eine Überlegenheit von Serplulimab zu zeigen. Aus diesem Grund wurden nicht für alle Endpunkte Effektschätzer gerechnet. Zudem ist die Studie derzeit noch laufend und es liegen bisher nur Interimsdaten vor.

Die Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs umfassen die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Alle herangezogenen Endpunkte weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird als **Anhaltspunkt** eingestuft.

Tabelle 4-3: Serplulimab + Chemo versus Atezolizumab + Chemo: Zusammenfassung des Zusatznutzens anhand des indirekten Vergleichs (ASTRUM-005 vs. IMpower133)

ASTRUM-005		IMpower133 (Globale Kohorte)		Indirekter Vergleich	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N	Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N	Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N	HR [95 %-KI] p-Wert	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben (OS), 1. Datenschnitt[b]					Endpunktkategorie: Mortalität Kein Zusatznutzen
146/389 (37,5)	100/196 (51,0)	104/201 (51,7)	134/202 (66,3)	0,90 (0,62; 1,30) 0,573	
Gesamtüberleben (OS), 2. Datenschnitt[c]					
223/389 (57,3)	140/196 (71,4)	104/201 (51,7)	134/202 (66,3)	0,88	
ASTRUM-005		**IMpower133 (China-Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben (OS)[d]					Endpunktkategorie: Mortalität Kein Zusatznutzen
146/389 (37,5)	100/196 (51,0)	31/57 (54,4)	30/53 (56,6)	0,61 (0,34; 1,07) 0,083	
ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben (PFS), 1. Datenschnitt[b]					Endpunktkategorie: Morbidität Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
279/389 (71,7)	168/196 (85,7)	171/201 (85,1)	189/202 (93,6)	0,75 (0,56; 1,01) 0,060	
Progressionsfreies Überleben (PFS), 2. Datenschnitt[c]					
290/389 (74,6)	178/196 (90,8)	171/201 (85,1)	189/202 (93,6)	0,61 (0,46; 0,82) 0,0011	
ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des**

Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N	Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N	Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N	OR [95 %-KI] p-Wert RR [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzens
Tumoransprechen					
Gesamtansprechen (ORR), 1. Datenschnitt[b]					Endpunktkategorie: Morbidität Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
299/389 (76,9)	135/196 (90,8)	149/201 (74,1)	155/202 (76,7)	1,74 (0,95; 3,16) 0,071 1,15 (0,99; 1,35) 0,072	
ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
Dauer des Ansprechens (DoR), 1. Datenschnitt[b]					
202/299 (67,6)	116/135 (85,9)	119/149 (86,6)	148/155 (95,5)	0,70 (0,49; 0,99) 0,041	
ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse					
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingtem Unerwünschten Ereignis					Endpunktkategorie: Sicherheit Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
373/389 (95,9)	191/196 (97,4)	198/198 (100)	189/196 (96,4)	0,74 (0,57; 0,97) 0,0316	
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse					
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis					Endpunktkategorie: Sicherheit Kein Zusatznutzen
146/389 (37,5)	71/196 (36,2)	74/198 (37,4)	68/196 (34,7)	0,79 (0,51; 1,22) 0,2897	
Schwere Unerwünschte Ereignisse					

Zeit bis zum ersten schweren behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis					Endpunktkategorie: Sicherheit
314/389 (80,7)	153/196 (78,1)	136/198 (68,7)	136/196 (69,4)	0,93 (0,68; 1,27) 0,6643	Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten					
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingtem Unerwünschten Ereignis, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte					Endpunktkategorie: Sicherheit
38/389 (9,8)	18/196 (9,2)	22/198 (11,1)	6/196 (3,1)	0,24 (0,08; 0,69) 0,0083	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten					
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingtem Unerwünschten Ereignis, welches zum Tod führte					Endpunktkategorie: Sicherheit
35/389 (9,0)	22/196 (11,2)	4/198 (2,0)	11/196 (5,6)	1,80 (0,51; 6,43) 0,3638	Kein Zusatznutzen

Für den indirekten Vergleich wurden die Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt herangezogen.

a: Die Chemotherapie bestand aus Carboplatin und Etoposid.

b: Der erste Datenschnitt war in der Studie ASTRUM-005 am 22.10.2021 und in der Studie IMpower133 (Globale Kohorte) am 24.04.2018.

c: Der zweite Datenschnitt war in der Studie ASTRUM-005 am 13.06.2022 und in der Studie IMpower133 (Globale Kohorte) am 24.01.2019.

d: Für dem Vergleich mit der China-Erweiterungskohorte wurde der erste Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 vom 22.10.2021 und der zweite Datenschnitt der Studie IMpower133 (China-Erweiterungskohorte) vom 24.01.2019 herangezogen.

Abkürzungen: DoR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechen (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PFS: Progressionsfreie Überleben (Progression free survival); RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-4: Serplulimab + Chemo versus Atezolizumab + Chemo: Zusammenfassung des Zusatznutzens anhand des direkten Vergleichs (ASTRIDE)

	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	**Atezolizumab + Chemo[a] N = 100**	**Effektschätzer (95 %-KI)[b, c]**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Kategorie Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)				
Median Follow-Up (in Monate)	14,06		0,82 (0,56; 1,20)	Kein Zusatznutzen
Anzahl der Todesfälle, n (%)	50 (49,5)	58 (58,0)		

	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	**Atezolizumab + Chemo[a] N = 100**	**Effektschätzer (95 %-KI)[b, c]**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
OS (in Monate) Median (95 % KI)[d]	12,39 (8,97; 17,87)	10,15 (8,41; 13,21)		
Kategorie Morbidität				
Progressionsfreies Überleben (PFS)				
Anzahl der Ereignisse, n (%)	76 (75,2)	71 (71,0)	0,96 (0,69; 1,32)	Kein Zusatznutzen
PFS (in Monate) Median (95 % KI)[d]	4,96 (4,34; 5,45)	4,67 (4,14; 5,36)		
Tumoransprechen				
Gesamtan-sprechen (ORR) % (95 % KI)[e]	72,3 (62,5; 80,7)	67,0 (56,9; 76,1)	1,28 (0,70; 2,35)	Kein Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens (DOR) (Monaten) Median (95% KI)[f]	4,17 (2,89; 4,47)	3,71 (3,02; 4,24)	0,99 (0,67; 1,47)	Kein Zusatznutzen
Kategorie Sicherheit				
AE n (%)	97 (98,0)	99 (99,0)	-	Kein Zusatznutzen
CTCAE Grad 1	5 (5,1)	3 (3,0)	-	
CTCAE Grad 2	17 (17,2)	21 (21,0)	-	
CTCAE Grad 3	31 (31,3)	35 (35,0)	-	
CTCAE Grad 4	23 (23,2)	19 (19,0)	-	
CTCAE Grad 5[g]	9 (9,1)	8 (8,0)	-	
CTCAE ≥Grad 3[g]	73 (73,7)	73 (73,0)	-	
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	63 (63,6)	68 (68,0)	-	
Schwere AE (≥ Grad 3) in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	20 (20,2)	25 (25,0)	-	

	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	**Atezolizumab + Chemo[a] N = 100**	**Effektschätzer (95 %-KI)[b, c]**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	9 (9,1)	7 (7,0)	-	
AE, die zur Unterbrechung der der Studienmedikation führten, n (%)	22 (22,2)	22 (22,0)	-	
AE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	5 (5,1)	4 (4,0)	-	
AE, die zum Tod führten	2 (2,0)	2 (2,0)	-	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	23 (23,2)	23 (23,0)	-	
Infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (IRR)	4 (4,0)	3 (3,0)	-	
TEAE der immunbedingten unerwünschten Ereignisse (irAE)	21 (21,2)	23 (23,0)	-	

a Carboplatin und Etoposid

b: OS, PFS, DOR: Das Hazard Ratio (HR) von Serplulimab plus Chemotherapie/Atezolizumab plus Chemotherapie und das entsprechende 95 %-KI wurden mit Hilfe eines COX-Proportional-Hazards-Modells geschätzt.

c: ORR: Für den Behandlungsunterschied wird die Odds Ratio samt 95 %-KI herangezogen.

d: Die mediane Gesamtüberlebenszeit (OS), das Progressionsfrei Überleben jedes Arms wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, und das entsprechende 95 %-KI wird unter Verwendung der Logarithmus-Transformation (basierend auf der Normalverteilungsnäherung) mit Rücktransformation auf die nicht transformierte Skala berechnet.

e: Das 95 %-KI vom DOR wird für jeden Arm nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

f: Die DOR wird anhand der Kaplan-Meier-Methode deskriptiv zusammengefasst.

g: AE mit Ausnahme des Todes infolge des Fortschreitens einer Erkrankung oder eines bösartigen Tumors

	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	Atezolizumab + Chemo[a] N = 100	Effektschätzer (95 %-KI)[b, c]	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens
Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse; AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse events of special interest); CTCAE: Common Terminal Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of response); irAE: Immunbedingte unerwünschte Ereignisse (Immune-related adverse events); IRR: Infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (Infusion-related adverse reactions); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechen (Overall response rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); SAE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				

Endpunktkategorie Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung der Lebensdauer steht in direktem Zusammenhang mit der Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

In der Studie ASTRUM-005 sind zum ersten Datenschnitt unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 146 (37,5 %) und unter Placebo + Chemo 100 (51,0 %) Todesfälle festgestellt worden. In der Studie IMpower133 (Globale Kohorte) sind unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 104 (51,7 %) Patienten und unter Placebo + Chemo 134 (66,3 %) verstorben. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das Gesamtüberleben lag bei 0,90 (95 %-KI: [0,62; 1,30]; p = 0,573). Zum zweiten Datenschnitt traten unter Serplulimab + Chemo 223 (57,3 %) und unter Placebo + Chemo 140 (71,4 %) Todesfälle ein. In der Studie IMpower133 (Globale Kohorte) sind unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 142 (70,6 %) Patienten und unter Placebo + Chemo 160 (79,2 %) verstorben. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das Gesamtüberleben lag bei 0,88 (95 %-KI: [0,63; 1,23]; p = 0,4547). Auch im Vergleich zur China Erweiterungskohorte verstarben unter Serplulimab + Chemo weniger Patienten. In der Studie IMpower133 (China Erweiterungskohorte) sind unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 31 (54,4 %) Patienten und unter Placebo + Chemo 30 (46,6 %) verstorben. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das Gesamtüberleben lag bei 0,61 (95 %-KI: [0,34; 1,07]; p = 0,083).

Im direkten Vergleich der Studie ASTRIDE verstarben unter Serplulimab + Chemotherapie 50 Patienten (49,5 %) und unter Atezolizumab + Chemotherapie 58 Patienten (58,0 %). Das mediane Gesamtüberleben betrug 12,39 Monate unter Serplulimab + Chemotherapie und 10,15 Monate unter Atezolizumab + Chemotherapie. Die Hazard Ratio betrug 0,82 (95 %-KI = [0,56; 1,20]).

Zusammenfassend zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung von Serplulimab + Chemo im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo traten weniger Todesfälle ein und die mediane Überlebenszeit war höher.

Endpunktkategorie Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Progressionsfreies Überleben ist bei Erkrankungen wie dem fortgeschrittenem SCLC (ES-SCLC), einer Erkrankung ohne kurative Behandlungsmöglichkeiten, in hohem Maße patientenrelevant, da das Fortschreiten der Erkrankung bestmöglich verhindert werden soll, was wiederum zu einer Symptomverschlechterung und Verschlechterung der Lebensqualität führen würde.

Zum Datenschnitt 1 sind in der Studie ASTRUM-005 unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 279 (71,7 %) Ereignisse und unter Placebo + CE 168 (85,7 %) Ereignisse eingetreten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 171 (85,1 %) und unter Placebo + Chemo 189 (93,6 %) Patienten mit Ereignis gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + CE und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das PFS lag bei 0,75 (95 %-KI: [0,56; 1,01]; p = 0,060).

Zum Datenschnitt 2 wurden unter Serplulimab + Chemo 290 (74,6 %) Ereignisse und unter Placebo + Chemo 178 (90,8 %) Ereignisse berichtet. Unter Atezolizumab + Chemo traten 171 (85,1 %) und unter Placebo + Chemo 189 (93,6 %) Ereignisse ein. Das im indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das PFS lag bei 0,61 (95 %-KI: [0,46; 0,82]; p = 0,0011).

Im direkten Vergleich der Studie ASTRIDE trat in der Gesamtpopulation (N = 101 vs. N = 100) unter Serplulimab + Chemotherapie bei 76 Patienten (75,2 %) ein Progressionsereignis ein, während unter Atezolizumab + Chemotherapie 71 Patienten (71,0 %) betroffen waren. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 4,96 Monate (95 %-KI = [4,34; 5,45]) unter Serplulimab + Chemotherapie und 4,67 Monate (95 %-KI = [4,14; 5,36]) unter Atezolizumab + Chemotherapie. Die Hazard Ratio betrug 0,96 (95 %-KI = [0,69; 1,32]) in der Gesamtpopulation.

Anhand der deutlichen im indirekten ermittelten Verbesserungen des Progressionsfreien Überlebens, zeigte sich unter der Behandlung mit Serplulimab + Chemo gegenüber Atezolizumab + Chemo eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, sodass für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Serplulimab + Chemo abgeleitet wird.

Tumoransprechen – Gesamtansprechen und Dauer des Ansprechens

Das Tumoransprechen ist in der Onkologie ein wichtiger Endpunkt, der die direkte Reduktion der Tumorlast mittels neuer Therapieansätze misst. Ein erfolgreiches Tumoransprechen dient einer schnellen Einschätzung der Therapiewirksamkeit und kann schließlich zu einer Reduktion der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führen.

Gesamtsprechen

Zum ersten Datenschnitt wurden in der Studie ASTRUM-005 unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 299 (76,9 %) Ereignisse und unter Placebo + CE 135 (68,9 %) Ereignisse berichtet. In der Studie IMpower133 traten unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 149 (74,1 %) und unter Placebo + Chemo 155 (76,7 %) Ereignisse ein.

Die für die Studie ASTRUM-005 berichtete Odds Ratio betrug 1,51 (95 %-KI: [1,03; 2,23]), während sie in der Studie IMpower133 bei 0,87 (95 %-KI: [0,55; 1,37]) lag. Das entsprechende Relative Risiko lag in der Studie ASTRUM-005 bei 1,12 (95 %-KI: [1,00; 1,24]) und in der Studie IMpower133 bei 0,97 (95 %-KI: [0,86; 1,08]).

Die im indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + CE und Atezolizumab + Chemo ermittelte Odds Ratio betrug 1,74 (95 %-KI: [0,95; 3,16]; p = 0,071). Das entsprechende Relative Risiko lag bei 1,15 (95 %-KI: [0,99; 1,35]; p = 0,072).

Im direkten Vergleich der Studie ASTRIDE lag das Gesamtansprechen (ORR) unter Serplulimab + Chemotherapie bei 72,3 % (95 %-KI = [62,5; 80,7]) und unter Atezolizumab + Chemotherapie bei 67,0 % (95 %-KI = [56,9; 76,1]). Die Odds Ratio betrug 1,28 (95 %-KI = [0,70; 2,35]).

Dauer des Ansprechens

In der Studie ASTRUM-005 wurden unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 202 (67,6 %) Ereignisse und unter Placebo + CE 116 (85,9 %) Ereignisse zum ersten Datenschnitt berichtet. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 129 (86,6 %) und unter Placebo + Chemo 148 (98,5 %) Patienten mit Ereignis gemeldet.

Die mediane Dauer des Ansprechens (Duration of Response) betrug in der Studie ASTRUM-005 unter Serplulimab + CP/ET 4,37 Monate (95 %-KI: [4,17; 5,55]) und unter Placebo + CP/ET 3,02 Monate (95 %-KI: [2,92; 3,98]). In der Studie IMpower133 lag die mediane Dauer des Ansprechens unter Atezolizumab + CP/ET bei 4,1 Monaten (95 %-KI: [3,50; 4,20]) und unter Placebo + CP/ET bei 3,1 Monaten (95 %-KI: [2,90; 3,90]).

Die im indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + CE und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio betrug 0,70 (95 %-KI: [0,49; 0,99]; p = 0,041).

Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) betrug im direkten Vergleich der Studie ASTRIDE für die Gesamtpopulation 4,17 Monate (95 %-KI = [2,89; 4,47]) unter Serplulimab + Chemotherapie und 3,71 Monate (95 %-KI = [3,02; 4,24]) unter Atezolizumab + Chemotherapie, bei einer Hazard Ratio von 0,99 (95 %-KI = [0,67; 1,47]).

Für das Gesamtansprechen zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Serplulimab + Chemo im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo, sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich. Für die Dauer des Ansprechens zeigt sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil für Serplulimab. Gegenüber Atezolizumab zeigt sich somit

bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, sodass für den Endpunkt Tumoransprechen ein **geringer Zusatznutzen** von Serplulimab + Chemo abgeleitet werden kann.

Endpunktkategorie Sicherheit

Eine Verbesserung der Kategorie Sicherheit, d.h. die Vermeidung jeglicher unerwünschter Ereignisse ist stets patientenrelevant.

Unerwünschte Ereignisse – indirekter Vergleich

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 373 (95,9 %) und unter Placebo + Chemo bei 191 (97,4 %) Patienten AE aufgetreten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 198 (100 %) und unter Placebo + Chemo bei 189 (96,4 %) Patienten AE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für die Zeit bis zum ersten AE lag bei 0,74 (95 %-KI: [0,57; 0,97]; p = 0,0316).

Es zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung von Serplulimab + Chemo im Hinblick auf die Zeit bis zum ersten Auftreten eines AE. Im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo konnte die Zeit bis zum ersten AE deutlich verlängert werden. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant. In der Gesamtschau der Ergebnisse liegt für den Endpunkt Auftreten eines behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis ein Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen** von Serplulimab + Chemo vor.

Schwerwiegende behandlungsbedingte Unerwünschte Ereignisse – indirekter Vergleich

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 146 (37,5 %) und unter Placebo + Chemo bei 71 (36,2 %) Patienten SAE aufgetreten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 74 (37,4 %) und unter Placebo + Chemo bei 68 (34,7 %) Patienten SAE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für die Zeit bis zum ersten SAE lag bei 0,79 (95 %-KI: [0,51; 1,22]; p = 0,2897).

Für das Auftreten eines schwerwiegenden behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis zeigen die Ergebnisse keinen Behandlungsunterschied zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo. Die Zeit bis zum ersten SAE ist vergleichbar zwischen den beiden Therapien. Es liegt keine statistische Signifikanz vor. Für den Endpunkt „Auftreten eines schwerwiegenden behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis“ kann im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **kein Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Schwere behandlungsbedingte Unerwünschte Ereignisse – indirekter Vergleich

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 314 (80,7 %) und unter Placebo + Chemo bei 153 (78,1 %) Patienten schwere AE aufgetreten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 136 (68,7 %) und unter Placebo + Chemo bei 136 (69,4 %) Patienten schwere AE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das Auftreten eines schweren AE lag bei 0,93 (95 %-KI: [0,68; 1,27]; p = 0,6643).

Die Analyse zum Auftreten eines schweren behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis zeigt keinen Behandlungsunterschied zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo. Die Ergebnisse sind vergleichbar zwischen beiden Therapien. Es liegt keine statistische Signifikanz vor. Es kann **kein Zusatznutzen** für die das Auftreten eines schweren Unerwünschten Ereignis für Serplulimab + Chemo abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten – indirekter Vergleich

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 38 (9,8 %) und unter Placebo + Chemo bei 18 (9,2 %) Patienten AE aufgetreten, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. In der Studie IMpower133 wurde unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 22 (11,1 %) und unter Placebo + Chemo bei 6 (3,1 %) Patienten ein entsprechendes AE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für Auftreten eines AE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, lag bei 0,24 (95 %-KI: [0,08; 0,69]; p = 0,0083).

Es zeigt sich ein deutlicher Vorteil für die Behandlung von Serplulimab + CE im Hinblick auf das Auftreten eines AE, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte. Da sich unter der Behandlung mit Serplulimab + Chemo eine erhebliche Risikoreduktion bzgl. des Auftretens eines AE, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte, zeigte, lässt sich für die Patienten im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo ein **erheblicher Zusatznutzen** ableiten.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – indirekter Vergleich

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 35 (9,0 %) und unter Placebo + Chemo bei 22 (11,2 %) Patienten AE aufgetreten, welche zum Tod führten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 4 (2,0 %) und unter Placebo + Chemo bei 11 (5,6 %) Patienten ein entsprechendes AE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio das Auftreten eines AE mit Todesfolge lag bei 1,80 (95 %-KI: [0,51; 6,43]; p = 0,3638).

Für Auftreten eines behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis, welches zum Tod führte, zeigen die Ergebnisse keinen Behandlungsunterschied zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo. Es liegt keine statistische Signifikanz vor. Es kann im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **kein Zusatznutzen** von Serplulimab + Chemo abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse – direkter Vergleich

In der Gesamtpopulation (N = 99 vs. N = 100) traten unter Serplulimab + Chemotherapie bei 97 Patienten (98,0 %) und unter Atezolizumab + Chemotherapie bei 99 Patienten (99,0 %) unerwünschte Ereignisse (AE) auf. Bezogen auf den Schweregrad wurden unter Serplulimab + Chemotherapie AE vom Grad 1 bei 5,1 %, Grad 2 bei 17,2 %, Grad 3 bei 31,3 %, Grad 4 bei 23,2 % und Grad 5 bei 9,1 % der Patienten beobachtet. Im Atezolizumab-Arm lagen die

entsprechenden Anteile bei 3,0 %, 21,0 %, 35,0 %, 19,0 % und 8,0 %. TEAEs ≥ Grad 3 traten bei 73 Patienten (73,7 %) unter Serplulimab bzw. bei 73 Patienten (73,0 %) unter Atezolizumab auf.

Bei 63 Patienten (63,6 %) im Serplulimab-Arm und bei 68 Patienten (68,0 %) im Atezolizumab-Arm wurden die AE mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht. Schwere AE (≥ Grad 3) in Abhängigkeit der Studienmedikation wurden bei 20 Patienten (20,2 %) bzw. 25 Patienten (25,0 %) Patienten berichtet, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) in Abhängigkeit der Studienmedikation bei 9 Serplulimab-Patienten (9,1 %) bzw. 7 Atezolizumab-Patienten (7,0 %).

AE, die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation führten, traten bei jeweils 22 Patienten auf; während Therapieabbrüche bei 5 Patienten (5,1 %) im Serplulimab-Arm und bei 4 Patienten (4,0 %) im Atezolizumab-Arm beobachtet wurden. Todesfälle im Zusammenhang mit TEAEs wurden in beiden Armen bei jeweils 2,0 % der Patienten berichtet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) traten bei 23,2 % der Patienten im Serplulimab-Arm und bei 23,0 % im Atezolizumab-Arm auf. Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 4,0 % bzw. 3,0 % der Patienten beobachtet. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse kamen bei 21 Patienten (21,2 %) im Serplulimab-Arm und bei 23 Patienten (23,0 %) im Atezolizumab-Arm vor.

Da bei den vorliegenden Interimsdaten der Studie ASTRIDE zur Kategorie Sicherheit keine weiterführenden statistischen Analysen vorliegen, wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit für Serplulimab + Chemo im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab + Chemo. Es konnte eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in patientenrelevanten Endpunkten gezeigt werden, sodass ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Serplulimab + Chemo gegenüber Atezolizumab + Chemo abgeleitet werden kann.

Das Progressionsfreie Überleben konnte unter Serplulimab + Chemo im indirekten Vergleich gegenüber Atezolizumab + Chemo deutlich hinausgezögert werden. Anhand der Ergebnisse zum PFS kann ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich** abgeleitet werden.

Im Endpunkt Tumoransprechen schnitt Serplulimab + Chemo besser ab. Der Unterschied bei der Dauer des Ansprechens war im indirekten Vergleich statistisch signifikant. Gegenüber Atezolizumab zeigt sich somit bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, sodass für den Endpunkt Tumoransprechen ein **geringer Zusatznutzen** von Serplulimab + Chemo abgeleitet werden kann.

Im Hinblick auf die Sicherheit zeigen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs einen **geringen Zusatznutzen** für die Gesamtrate der Unerwünschten Ereignisse. Für die Unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurde eine deutliche Verbesserung für die Behandlung mit Serplulimab + Chemo gezeigt. Es kann ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **erheblich** abgeleitet werden. Es gilt anzumerken, dass unter Serplulimab weniger UE in einer längeren Dauer der Studienbehandlung und Nachbeobachtungszeit auftraten. Da bei den vorliegenden Interimsdaten der Studie ASTRIDE zur Kategorie Sicherheit keine weiterführenden statistischen Analysen vorliegen, ist der Zusatznutzen **nicht belegt**.

Insgesamt zeigt sich für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium mit Serplulimab + Chemo ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bestimmt.

Patientenpopulation

Serplulimab ist in Kombination mit Carboplatin und Etoposid indiziert als Erstlinientherapie für erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).

Intervention

In jedem drei-Wochen Zyklus erhielten die Patienten eine intravenöse Infusion über 30 bis 90 min von Serplulimab (4,5 mg/kg) gefolgt an Tag 1 von einer intravenösen Infusion von Carboplatin (AUC = 5 bis 750 mg) und anschließend Etoposid (100 mg/m²).

Während die Gabe von Serplulimab kontinuierlich als Erhaltungstherapie fortgesetzt werden konnte, war die Verabreichung von Carboplatin und Etoposid auf vier Zyklen beschränkt.

Vergleichstherapie

Im G-BA Beratungsgespräch am 09. Oktober 2024 (Beratungsanforderung 2024-B-192) wurde für Seplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid folgende zVT festgelegt:

- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

Oder

- Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

Oder

- Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid

Eignung der Studie ASTRUM-005 zur Ableitung des Zusatznutzens

Umsetzung der zVT

Bei der pivotalen Studie ASTRUM-005 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische und doppelt verblindete Phase III Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im direkten Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid analysiert wurde. Auch wenn das Studiendesign einer hohen Evidenzklasse entspricht, wurde in der Studie nicht die vom G-BA festgelegte und die in den aktuell gültigen Leitlinien empfohlene zVT verwendet.

Der Wirkstoff Serplulimab wurde vom pharmazeutischen Unternehmer Henlius Biotech, Inc. für den asiatischen Markt entwickelt und dort in der Studie ASTRUM-005 untersucht. In Asien waren zur Studiendurchführung weder Atezolizumab noch Durvalumab zugelassen, sodass die Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab nur im Vergleich zu Placebo dokumentiert wurde. Aus dem Grund ist die pivotale Studie ASTRUM-005 nicht für die Ableitung des Zusatznutzens im Vergleich zur zVT geeignet.

Um den Vergleich zur vom G-BA festgelegten zVT Durvalumab (in Kombination mit Cisplatin / Carboplatin und Etoposid) oder Atezolizumab (in Kombination mit Carboplatin und Etoposid)

ziehen zu können, wurde überprüft, ob ein indirekter Vergleich der Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet durchführbar war. Ein indirekter Vergleich ist nur dann rechnerisch möglich, wenn der Brückenkomparator der Studien identisch ist. Dies ist in der CASPIAN-Studie von Durvalumab nicht der Fall. Zum einen wurde in der Studie Placebo nicht verwendet, zum anderen wurden im Kontrollarm den Patienten alternativ zu Carboplatin auch Cisplatin verabreicht, welches jedoch nicht mit Serplulimab kombiniert wird. Die Ergebnisse der Studien CASPIAN und ASTRUM-005 sind somit nicht vergleichbar.

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im Anwendungsgebiet ES-SCLC fokussiert somit im vorliegenden Nutzendossier auf einen indirekten Vergleich zwischen Serplulimab und Atezolizumab, beide jeweils in Kombination mit Carboplatin und Etoposid.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Studie ASTRUM-005 zum größten Anteil asiatische Patienten umfasst, stellt sich zudem die Frage, ob die Studie generell auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Um dies zu überprüfen, wurden detailliert die nicht-asiatische Kohorte mit der asiatischen Kohorte verglichen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Intervention war in beiden Kohorten identisch und entsprach der Fachinformation.

Sowohl in den allgemeinen Baseline-Charakteristika als auch in den krankheitsspezifischen Krankheitscharakteristika war die nicht-asiatische Subgruppe mit der asiatischen Subgruppe vergleichbar (siehe Tabelle 4-6). Hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab waren die Ergebnisse zwischen beiden Kohorten gleichgerichtet. Dies wurde in drei erhobenen Datenschnitten bestätigt. In der Gesamtschau lässt sich festhalten, dass sich keine Unterschiede zwischen beide Populationen ergaben. Somit ist die gesamte Intention-to-treat (ITT) Population der Studie ASTRUM-005 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Diese Bewertung wird vom G-BA in der Nutzenbewertung im Erstverfahren von Serplulimab geteilt (2): Insgesamt werden die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zwischen den Studien ASTRUM-005 und IMpower133 als hinreichend ähnlich eingeschätzt. Außerdem wird von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Versorgungssituation in den beiden Studien ausgegangen.

Eignung der Studie ASTRIDE zur Ableitung des Zusatznutzens

Umsetzung der zVT

Die Studie ASTRIDE bildet die zVT in der Indikation ES-SCLC optimal ab. Serplulimab wird in Kombination mit Carboplatin/Etoposid direkt mit Atezolizumab plus Carboplatin/Etoposid verglichen. Atezolizumab stellt einen etablierten immunonkologischen Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung des ES-SCLC dar und wird sowohl in nationalen als auch internationalen Leitlinien empfohlen. Darüber hinaus wurde Atezolizumab im Beratungsgespräch durch den G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Serplulimab festgelegt.

Auch die eingeschlossene Studienpopulation entspricht der für die Nutzenbewertung relevanten Zielpopulation, da ausschließlich erwachsene, therapienaive Patienten mit ES-SCLC untersucht werden. In beiden Studienarmen wird die identische Platin-Etoposid-basierte Chemotherapie angewendet, sodass der Unterschied im Behandlungseffekt ausschließlich auf die jeweilige Immuntherapie zurückgeführt werden kann. Dadurch adressiert die Studie unmittelbar die für die Nutzenbewertung relevante Fragestellung, ob Serplulimab gegenüber der etablierten Standardtherapie mit Atezolizumab einen zusätzlichen patientenrelevanten Nutzen bietet.

Mit dem Gesamtüberleben (OS) als primärem Endpunkt erfasst ASTRIDE zudem den patientenrelevantesten Wirksamkeitsparameter. Ergänzend werden weitere zentrale Endpunkte wie progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate, Ansprechdauer sowie Sicherheitsaspekte untersucht, wodurch eine umfassende Bewertung des klinischen Nutzens ermöglicht wird. Es handelt sich bei der Studie ASTRIDE jedoch nicht um eine Überlegenheitsstudie. Vielmehr stellt ASTRIDE eine deskriptiv vergleichende Studie gegenüber Atezolizumab dar. Zudem handelt es sich um eine derzeit noch laufende Studie, sodass bisher nur ein Interimsdatenschnitt vorliegt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ASTRIDE wurde primär in den USA durchgeführt und untersuchte den direkten Vergleich von Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei Patienten mit ES-SCLC. Im Gegensatz zur ASTRUM-005-Studie wurde somit ein aktiver Vergleich mit einem im klinischen Alltag etablierten Immuncheckpoint-Inhibitor durchgeführt, wodurch die Ergebnisse grundsätzlich eine höhere direkte Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aufweisen.

Da Atezolizumab bereits Teil des etablierten Therapiestandards in der Erstlinienbehandlung des ES-SCLC ist, entspricht das Studiendesign der ASTRIDE-Studie weitgehend der klinischen Praxis in Deutschland. Somit kann der Vergleich zwischen Serplulimab und Atezolizumab direkt zur Bewertung der relativen Wirksamkeit und Sicherheit im Versorgungskontext herangezogen werden.

Die eingeschlossene Patientenpopulation besteht aus einer US-amerikanischen Population. Die demographischen und klinischen Charakteristika wie Alter, Allgemeinzustand (ECOG 0–1) sowie Krankheitsstadium sind grundsätzlich mit der Patientenpopulation im deutschen Versorgungskontext vergleichbar.

Durch den Einschluss unbehandelter Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom (ES-SCLC) entspricht die untersuchte Population der klinischen Situation der Erstlinientherapie, wie sie auch in Deutschland vorliegt. Länderspezifische Unterschiede durch vorherige Therapien spielen daher keine wesentliche Rolle.

Darüber hinaus wurden standardisierte und international etablierte Endpunkte wie OS, PFS sowie objektive die Ansprechrate (ORR) verwendet, die eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien und eine Einordnung in den deutschen Versorgungskontext ermöglichen.

In der Gesamtschau ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der ASTRIDE-Studie aufgrund des direkten Vergleichs mit einem etablierten Standardtherapeutikum sowie der vergleichbaren Patientenpopulation grundsätzlich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse

Weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität wie Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS sowie die Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 werden supportiv für die Studie ASTRUM-005 dargestellt.

Studientypen

Zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit sollten Studien mit der bestverfügbaren klinischen Evidenz herangezogen werden. Da die direkt vergleichende Studie ASTRIDE zwischen Serplulimab und der zVT Atezolizumab noch laufend ist, wurde zusätzlich ein adjustierter indirekter Vergleich nach der Bucher Methode herangezogen.

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.

In Tabelle 4-5 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, Tierexperimentelle Studien, in-vitro Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
2	Studiendauer	Keine Einschränkung	
3	Patienten-population	Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium	Andere Patientenpopulation
4	Intervention	Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gemäß Zulassung in Deutschland	Abweichende Intervention oder Dosierung
5	Vergleichstherapie	Eine der folgenden Vergleichstherapien: • Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid • Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid • Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid	Abweichende Vergleichstherapie
6	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie:	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		- Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit	
7	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial, Brief)

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 0, 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 0) 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 0 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 bibliographische Literaturrecherche für RCT des zu bewertenden Arzneimittels und für RCT für indirekte Vergleiche erfolgte am 11.06.2026 bzw. am 16.06.2026 in den Datenbanken MEDLINE sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche der Cochrane Library. Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in 0 beschrieben sind.

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 0) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

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

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

Die Recherche in Studienregistern für RCT des zu bewertenden Arzneimittels und für RCT für indirekte Vergleiche erfolgte am 16.06.2026 bzw. am 22.06.2026 in den Studienregistern Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/) und im Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency (EMA, clinicaldata.ema.europa.eu). Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt. Für die Registersuche innerhalb des Suchportals der

EMA wurden nur die Suchtreffer überprüft, welche bereits in den anderen Registern identifiziert wurden. Die weitere Dokumentation der zugehörigen Suchstrategien dieses Registers ist gemäß Vorgaben des G-BA nicht erforderlich.

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 0) 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.

[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

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

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

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, 0 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.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Selektion der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte in mehreren Schritten: Nach Abschluss der Suche wurden alle Duplikate entfernt. Anschließend wurden alle potenziell relevanten Studien anhand der Titel und Abstracts identifiziert und im Volltext gesichtet. Dabei wurden die Studien auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander überprüft. Die Volltexte wurden separat anhand der jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Eventuelle Abweichungen der Bewertungen wurden mittels Diskussion durch beide Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert. Nach der Sichtung aller als potenziell relevant beurteilten Volltexte wurde schließlich eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregister wurden zunächst anhand von bestimmten Identifikationsmerkmalen (z. B. National Clinical Trial (NCT)-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden die Studien von zwei voneinander unabhängigen Reviewern anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens gelöst.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle Ergebnisse im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander geprüft. Dabei wurden insbesondere Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen sowie Beschlüsse des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentationen gesichtet

und die darin dargestellten Studien unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung bewertet.

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.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt gemäß den oben beschriebenen Vorgaben und Methoden analysiert und im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dargestellt. Die Angaben basieren auf den klinischen Studienberichten.

A. Verzerrungsaspekte auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie des Behandlers
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B. Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Dabei wurde das Verzerrungspotenzial entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotenzial deutet

darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern könnte. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“ bewertet.

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 0, 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.

Das Design und die Methodik der für die vorliegende Nutzenbewertung zugrunde gelegten Studien ASTRUM-005 und ASTRIDE werden gemäß den Vorgaben des G-BA im Abschnitt 4.3.1.2.1 und den dazugehörigen Anhängen dargestellt. Da es sich bei der Studie ASTRUM-005 um eine RCT handelt, erfolgt dies nach den Anforderungen des CONSORT-Statements

[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.

(Consolidated Standards of Reporting Trials) in Anhang 4-E. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie werden alle relevanten Studiendokumente einschließlich Studienprotokoll, Studienbericht und statistischer Analyseplan herangezogen (3-6).Alle Angaben für die im indirekten Vergleich herangezogenen Studien befinden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 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 0.

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Studienpopulation der pivotalen Studie ASTRUM-005 umfasst erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinie. Neben der Darstellung der Charakteristika der ITT-Population wurden die Eigenschaften der Subgruppe nicht-asiatische Patienten versus asiatische Patienten gegenübergestellt. In der Gesamtschau wird deutlich, dass sich die nicht-asiatischen und asiatischen Patienten in ihren Eigenschaften zu Studienbeginn nicht unterscheiden und somit die gesamte ITT-Population trotz des hohen Anteils asiatischer Patienten übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext ist.

Eine tabellarische Übersicht zu den demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika findet sich in Tabelle 4-6.

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Studie ASTRUM-005

ASTRUM-005	**ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] N = 389**	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 127**	**Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 262**
Alter (in Jahren) n MW (SD) Median (Q1; Q3) Min; Max	 389 61,0 (8,64) 63,0 (56,0; 67,0) 28; 76	 127 60,7 (8,09) 62,0 (56,0; 66,0) 36; 76	 262 61,2 (8,91) 63,0 (56,0; 68,0) 28; 76
Geschlecht: n (%) Männlich Weiblich Gebärfähig Nicht-gebärfähig	389 317 (81,5) 72 (18,5) 9 (12,5) 63 (87,5)	127 109 (85,8) 18 (14,2) 2 (11,1) 16 (88,9)	262 208 (79,4) 54 (20,6) 7 (13,0) 47 (87,0)
Abstammung: n (%) Kaukasisch Asiatisch	389 127 (32,6) 262 (67,4)	127 127 (100) 0	262 0 262 (100)
Ethnie: n (%) Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino Andere	389 0 366 (94,1) 23 (5,9)	127 0 126 (99,2) 1 (0,8)	262 0 240 (91,6) 22 (8,4)
Größe (in cm): n MW (SD) Median (Q1; Q3) Min; Max	 387 167,30 (8,605) 168,00 (162,00; 173,00) 142,0; 191,0	 127 171,23 (8,524) 172,00 (166,00; 176,00) 149,0; 191,0	 260 165,38 (7,982) 166,00 (160,00; 171,00) 142,0; 186,0
Gewicht (in kg): n MW (SD) Median (Q1; Q3) Min; Max	 389 68,763 (15,5176) 67,000 (58,000; 78,000) 33,00; 120,00	 127 78,665 (17,6073) 76,000 (67,000; 92,000) 40,10; 120,00	 262 63,96 (11,725) 64,00 (56,00; 70,00) 33,0; 112,0
BMI (in kg/m^2): n MW (SD) Median (Q1; Q3) Min; Max	 387 24,456 (4,5277) 23,828 (21,436; 26,730) 13,74; 42,33	 127 26,801 (5,7100) 26,028 (22,531; 30,330) 14,55; 42,33	 260 23,311 (3,2677) 23,263 (21,007; 25,431) 13,74; 34,57
Stratifizierungsfaktor			
PD-L1 Expression Level, n (%): Negative	389	127 86 (67,7)	262

ASTRUM-005	**ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] N = 389**	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 127**	**Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 262**
Positive	308 (79,2)	34 (26,8)	222 (84,7)
Nicht auswertbar	64 (16,5)	7 (5,5)	30 (11,5)
	17 (4,4)		10 (3,8)
Gehirn Metastasen, n (%):	389	127	262
Nein	338 (86,9)	110 (86,6)	228 (87,0)
Ja	51 (13,1)	17 (13,4)	34 (13,0)
Alter, n (%):	389	127	262
< 65 Jahre	236 (60,7)	86 (67,7)	150 (57,3)
≥ 65 Jahre	153 (39,3)	41 (32,3)	112 (42,7)
Grundlegende Krankheitsmerkmale der SCLC-Diagnose			
Zeit seit der Erstdiagnose von SCLC (Monate):			
n	389	127	262
MW (SD)	1,167 (4,6204)	1,662 (5,3550)	0,926 (4,2089)
Median (Q1; Q3)	0,230 (0,099; 0,591)	0,624 (0,263; 1,117)	0,131 (0,066; 0,361)
Min; Max	-0,26; 46,16	0,03; 46,16	-0,26; 38,93
< 6 Monate	376 (96,7)	122 (96,1)	254 (96,9)
> 6 Monate	13 (3,3)	5 (3,9)	8 (3,1)
VALG-Stadium bei Erstdiagnose, n (%):			
Umfangreich	369 (94,9)	116 (91,3)	253 (96,6)
Begrenzt	19 (4,9)	11 (8,7)	8 (3,1)
Fehlend	1 (0,3)	-	1 (0,4)
VALG-Stadium bei Studieneintritt, n (%):			
Umfangreich	388 (99,7)	126 (99,2)	262 (100)
Begrenzt	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Gesamtstadium bei Erstdiagnose, n (%):			
I	1 (0,3)	0	1 (0,4)
II	1 (0,3)	1 (0,8)	0
III	49 (12,6)	24 (18,9)	25 (9,5)
IV	286 (73,5)	99 (78,0)	187 (71,4)
Unbekannt	52 (13,4)	3 (2.4)	49 (18,7)
Gesamtstadium bei Studieneintritt, n (%):			
III	33 (8,5)	13 (10,2)	20 (7,6)
IV	318 (81,7)	113 (89,0)	205 (78,2)
Unbekannt	38 (9,8)	1 (0,8)	37 (14,1)

ASTRUM-005	**ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] N = 389**	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 127**	**Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 262**
Tumor metastasiert, n (%):			
Ja	378 (97,2)	120 (94,5)	258 (98,5)
Ort der Metastasierung			
Lunge	164 (42,2)	52 (40,9)	112 (42,7)
Leber	99 (25,4)	36 (28,3)	63 (24,0)
Knochen	115 (29,6)	39 (30,7)	76 (29,0)
Lymphe	298 (76,6)	75 (59,1)	223 (85,1)
Haut	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
Andere	117 (30,1)	42 (33,1)	75 (28,6)
ZNS	50 (12,9)	16 (12,6)	34 (13,0)
Gehirn	50 (12,9)	16 (12,6)	34 (13,0)
Andere	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
Rückenmark	0	0	0
Meningitis carcinomatosa	0	0	0
Beides	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Andere	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Nein	11 (2,8)	7 (5,5)	4 (1,5)
Jede ZNS-bezogene Behandlungen, n (%):			
Kontinuierliches Kortikosteroid	0	0	0
Strahlentherapie	0	0	0
Hirnchirurgie	0	0	0
Keine	50 (12,9)	16 (12,6)	34 (13.0)
Andere	-	-	0
Beweise für ein zwischenzeitliches Fortschreiten innerhalb von zwei Monaten nach Edner der ZNS-gerichteten Therapie, n (%):			
Ja	0	0	0
Nein	5 (1,3)	2 (1,6)	3 (1,1)
Fehlt	384 (98,7)	125 (98,4)	259 (98,9)
Andere Ausgangsmerkmale			
ECOG PS, n (%):	389	127	262
0	71 (18,3)	28 (22,0)	43 (16,4)
1	318 (81,7)	99 (78,0)	219 (83,6)
Echokardiogramm, n (%):	389	127	262

ASTRUM-005	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] N = 389	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 127	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 262
Normal	175 (45,0)	89 (70,1)	86 (32,8)
Abnormal, klinisch signifikant	43 (11,1)	8 (6,3)	35 (13,4)
Abnormal, nicht klinisch signifikant	171 (44,0)	30 (23,6)	141 (53,8)
MSI Biomarker, n (%):	389	127	262
MSS	156 (40,1)	40 (31,5)	116 (44,3)
MSI-L	26 (6,7)	2 (1,6)	24 (9,2)
MSI-H	13 (3,3)	1 (0,8)	12 (4,6)
Fehlt	194 (49,9)	84 (66,1)	110 (42,0)
TMB-Biomarker:			
n	195	43	152
MW (SD)	5,667 (3,7654)	4,788 (2,8119)	5,915 (3,9667)
Median (Q1; Q3)	4,440 (3,230; 7,270)	4,440 (2,830; 6,460)	4,840 (3,230; 7,670)
Min; Max	0,00; 21,80	0,00; 14,94	0,40; 21,80
Raucherstatus, n (%):	389	127	262
Niemals	81 (20,8)	13 (10,2)	68 (26,0)
Früher	206 (53,0)	55 (43,3)	151 (57,6)
Aktuell	102 (26,2)	59 (46,5)	43 (16,4)

a Chemo: Carboplatin und Etoposid

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; CE: Carboplatin + Etoposid; cm: Zentimeter; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; ITT: Intent-to-treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; MSI-L/H: Mikrosatelliteninstabilität gering (low)/hoch (high); MSS: Mikrosateliten stabil; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Population; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; PD-L1: Programmed-Death Ligand 1; SD: Standardabweichung; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; TMB: Tumor Mutationslast (Tumor Mutation Burden); VALG: Veterans Administration Lung Study Group; ZNS: Zentrales Nervensystem

Wie in der Studie ASTRUM-005 umfasst auch die ASTRIDE Studie erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinie. Eine tabellarische Übersicht zu den demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika findet sich in Tabelle 4-7.

Tabelle 4-7: Patientencharakteristika der Studie ASTRIDE

ASTRIDE	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	Atezolizumab + Chemo[a] N = 100	Serplulimab + Chemo[a, b] N = 82	Atezolizumab + Chemo[a, b] N = 76
Alter (in Jahren), Median (Q1; Q3),	68,0 (35; 91)	66,5 (40; 82)	67,0 (47; 91)	67,0 (44; 82)
Männlich, n (%)	46 (45,5)	53 (53,0)	35 (42,7)	42 (55,3)

ASTRIDE	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	Atezolizumab + Chemo[a] N = 100	Serplulimab + Chemo[a, b] N = 82	Atezolizumab + Chemo[a, b] N = 76
ECOG PS 1, n (%)	70 (69,3)	76 (76,0)	58 (70,7)	56 (73,7)
BMI (in kg/m²) Median (Q1; Q3)	 27,89 (16,64; 45,08)	 25,64 (15,61; 53,63)	 27,24 (16,64; 45,08)	 25,93 (15,61; 53,63)
Ethnie, n (%)				
Amerikanischer Indianer oder Alaska Native	3 (3,0)	0	3 (3,7)	0
Asiatisch	2 (2,0)	4 (4,0)	1 (1,2)	4 (5,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (2,0)	8 (8,0)	2 (2,4)	4 (5,3)
Weiß	94 (93,1)	88 (88,0)	76 (92,7)	68 (89,5)
Andere	0	0	0	0
Ethnizität, n (%)				
Hispanisch oder Latino	8 (7,9)	1 (1,0)	4 (4,9)	1 (1,3)
Nicht Hispanisch oder Latino	92 (91,1)	97 (97,0)	77 (93,9)	73 (96,1)
Andere	1 (1,0)	2 (2,0)	1 (1,2)	2 (2,6)
Raucherstatus, n (%)				
Niemals	4 (4,0)	3 (3,0)	4 (4,9)	3 (3,9)
Früher	62 (61,4)	69 (69,0)	47 (57,3)	53 (69,7)
Aktuell	35 (34,7)	28 (28,0)	31 (37,8)	20 (26,3)
Tumor metastasiert, n (%)				
Leber	50 (49,5)	40 (40,0)	39 (47,6)	31 (40,8)
Lymphe	58 (57,4)	56 (56,0)	47 (57,3)	40 (52,6)
Hirnmetastasen	15 (14,9)	14 (14,0)	11 (13,4)	9 (11,8)

a Carboplatin und Etoposid

b Subpopulation ohne einen Zyklus Chemo

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung und die Ableitung des Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wurden patientenrelevante Endpunkte aus den

Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet. Die Operationalisierungen sind in den Studien ASTRUM-005 und ASTRIDE identisch.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben (OS) ist der primäre Endpunkt der Studie ASTRUM-005 und ist als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus beliebiger Ursache definiert.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Lebensdauer steht in direktem Zusammenhang mit der Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Besonders in onkologischen Indikationen, in denen es keine Aussicht auf Heilung gibt, wird dieser objektive und weitverbreitete Endpunkt auch von der Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency, EMA) und dem IQWIG als Goldstandard neuer Therapieansätze gesehen (7, 8). Auch der G-BA sieht das Gesamtüberleben als patientenrelevanten Endpunkt an (9).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten registrierten Progress oder Tod aus beliebiger Ursache (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Krankheitsprogression wurde mit Hilfe des RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) anhand bildgebender Verfahren beurteilt. Das Ansprechen des Tumors wurde über das Ansprechen auf Ziel- und Nichtziel-Läsionen sowie das Auftreten neuer Läsionen und dem Verschwinden alter Läsionen bewertet.

Patientenrelevanz

Progressionsfreies Überleben ist ein wichtiger Endpunkt bei Erkrankungen wie dem fortgeschrittenen SCLC (ES-SCLC), die frühzeitige lokale Fortschreitungen, Rezidive oder Fernmetastasen aufweisen. Dies wiederum führt zu einer Symptomverschlimmerung und einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten (10, 11). Als Endpunkt ist progressionsfreies Überleben objektiv und eindeutig anhand definierter Beurteilungskriterien (z. B. RECIST Kriterien) erfassbar (12). Die EMA akzeptiert das progressionsfreie Überleben als unverzerrten Endpunkt, der in direkter Abhängigkeit von Tumorwachstum und Wirksamkeit von anti-Tumor Wirkstoffen steht, und somit Nutzen für den Patienten bewertet (7, 13). Obwohl das IQWIG die Patentenrelevanz des progressionsfreien Überlebens nicht bestätigt, erkennt der G-BA bei Begleittherapien das Wiederauftreten des Tumors als patientenrelevant in Tumor-befreiten

Patienten an. In einer hämatologischen Erkrankung zog der G-BA hinsichtlich der Effektgröße des Endpunkts ereignisfreies Überleben (Event-free survival, EFS) sogar als relevanten Endpunkt zur Nutzenbewertung hinzu (14, 15). Zusammenfassend ist PFS in hohem Maß patientenrelevant, da es bei einer Erkrankung im palliativen von sehr hoher Bedeutung ist, das Fortschreiten der Krankheit bestmöglich zu verhindern.

Tumoransprechen

Operationalisierung

Das Gesamtansprechen (ORR) war definiert als der Prozentsatz der Patienten, deren bestes Gesamtansprechen als komplettes Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) bewertet wurde. Die Dauer des Ansprechens (DOR) war definiert als der Zeitraum von der ersten Dokumentation des Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten Dokumentation einer Progression oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Krankheitsprogression wurde mit Hilfe des RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) anhand bildgebender Verfahren beurteilt. Das Ansprechen des Tumors wurde über das Ansprechen auf Ziel- und Nichtziel-Läsionen sowie das Auftreten neuer Läsionen und dem Verschwinden alter Läsionen bewertet.

Patientenrelevanz

Das Tumoransprechen ist in der Onkologie ein wichtiger Endpunkt, der die direkte Reduktion der Tumorlast mittels neuer Therapieansätze misst. Ein erfolgreiches Tumoransprechen dient einer schnellen Einschätzung der Therapiewirksamkeit und kann schließlich zu einer Reduktion der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führen. Die zugrundeliegenden Parameter des Tumoransprechens erlauben eine objektive Bewertung der Ansprechrate und können weitere Handlungsmöglichkeiten schaffen, die somit den weiteren Krankheitsverlauf beeinflussen und auch als Therapieziel dienen können (16, 17). Zudem spielt das Tumoransprechen eine maßgebliche Rolle in der Prognose und kann, im Falle des positiven Ansprechens, dem Patienten auch Hoffnung geben. Auch die EMA sieht einen Nutzen in der Evaluation des Tumoransprechens, aufgrund der direkten, messbaren Interaktion mittels Therapie, Patient und Tumor (7, 13). Tumoransprechen ist somit in einem hohen Maß patientenrelevant, wodurch diese als Endpunkt eingestuft wurde.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30) ist ein bewährtes Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Bereich Onkologie. Der Fragebogen bewertet die Symptomatik anhand von mehrstufigen Skalen. Die Symptomskalen betrachten Fatigue,

Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen. Individuellen Symptommessungen umfassen Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhöe und finanzielle Auswirkungen.

Patientenrelevanz

Der G-BA bekräftigte die Patientenrelevanz des EORTC QLQ-C30 bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren (18, 19).

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-LC13 Fragebogen (European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13) ist ein 13 Punkte umfassender Fragebogen für Lungenkrebserkrankungen, der sowohl lungenkrebsbezogene Symptomparameter als auch behandlungsbedingte Symptome umfasst. Folgende Symptome wurden betrachtet: Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schulter, Schmerzen an anderen Stellen des Körpers.

Patientenrelevanz

Der Lungenkrebs-spezifische Fragebogen wurde vom G-BA und IQWIG anerkannt und für die Nutzenbewertung herangezogen (20-22).

Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS

Operationalisierung

Der EQ-5D-5L (EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index) ist ein standardisiertes Maß zur Ermittlung des Gesundheitszustands. Die erhobene visuelle Analogskala (VAS) gibt den aktuellen Gesundheitszustand der Patienten wieder, die von einer Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) reicht.

Patientenrelevanz

Der G-BA erkennt diesen Fragenbogen als einen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt an (18, 19).

Lebensqualität

Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30) ist ein bewährtes Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Bereich Onkologie. Der Fragebogen beinhaltet eine Skala zur globalen Gesundheit sowie fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion).

Patientenrelevanz

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wird regelmäßig vom G-BA zur Nutzenbewertung herangezogen (18, 19).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Ein unerwünschtes Ereignis (AE) ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten nach der Verabreichung eines Arzneimittels in einer klinischen Prüfung auftritt und nicht eindeutig auf die Behandlung zurückzuführen ist. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) wiederum ist ein Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist, das einen Krankenhausaufenthalt erfordert, zu schwerwiegenden Behinderungen führt, kongenitale Fehlbildungen oder Geburtsfehler zur Folge hat oder medizinische Ereignisse, die medizinische Maßnahmen erfordern, um die zuvor genannten Umstände zu verhindern. Es werden Ereignisse nach Gesamtraten, Schweregrad und Systemorganklasse (SOC) sowie bevorzugter Bezeichnung (PT) erhoben. Außerdem wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wie infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (IRR) und immunbedingte unerwünschte Ereignisse (irAE) dokumentiert.

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse haben eine weite Spannbreite von mild bis schwerwiegend sogar bis lebensbedrohlich, und können daher zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Verringerung der Lebensqualität und Erhöhung der Morbidität führen. Aufgrund dessen werden oftmals situationsbedingt weitere Behandlungsregimen oder Therapiewechsel herangezogen, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern (23). Daher erkennt der G-BA und das IQWIG an, dass das Auftreten von unerwünschten Ereignissen ein patientenrelevanter Sicherheitsendpunkt ist (18, 19, 22).

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.

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

[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.
[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.

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 0) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 0).

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.

Der direkte Vergleich zwischen Serplulimab und Placebo, der in der Studie ASTRUM-005 durchgeführt wurde, wird nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Studie ASTRIDE ist derzeit noch laufend und es liegen bisher nur Interimsdaten vor. Aus dem Grund kam keine Meta-Analyse in Betracht.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Der direkte Vergleich zwischen Serplulimab und Placebo, der in der Studie ASTRUM-005 durchgeführt wurde, wird nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Studie ASTRIDE ist derzeit noch laufend und es liegen bisher nur Interimsdaten vor. Aus dem Grund wird auf die Darstellung von Sensitivitätsanalysen verzichtet.

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.

In der Studie ASTRUM-005 wurden verschiedene a priori geplante Subgruppenanalysen durchgeführt. Die erhobenen Subgruppen je Endpunkt sind in der Tabelle 4-8 zusammengefasst.

Tabelle 4-8: Durchgeführte Subgruppenanalysen je Endpunkt der Studie ASTRUM-005

	Alter[a]	Geschlecht[b]	Rasse[c]	Ethnizität[d]	ECOG Performance Status[e]	Raucher-status[f]	Gehirn-metastasen[g]	PDL-1 Expressions-level (TPS) [h]	PDL-1 Expressions-level (CPS) [i]
Mortalität									
Gesamt-überleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität									
Progressions-freies Überleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Tumoran-sprechen	n. d.	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	n. d.	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13	n. d.	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheits-zustand anhand des EQ-5D-5L VAS	n. d.	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Lebensqualität									
Lebensqua-lität anhand des EORTC-QLQ C30	n. d.	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit									

	Alter[a]	Geschlecht[b]	Rasse[c]	Ethnizität[d]	ECOG Performance Status[e]	Raucher-status[f]	Gehirn-metastasen[g]	PDL-1 Expressions-level (TPS) [h]	PDL-1 Expressions-level (CPS) [i]
Unerwünschte Ereignisse	n. d.	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse; n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
a Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
b Geschlecht (männlich; weiblich)
c Rasse (asiatisch; nicht-asiatisch)
d Ethnizität (hispanisch oder lateinamerikanisch; nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)
e ECOG Performance Status (0; 1)
f Raucherstatus (Raucher; ehemaliger Raucher; Nichtraucher)
g Gehirnmetastasen (ja; nein)
h PDL-1 Expressionslevel (TPS < 1 %; TPS ≥ 1 %; nicht auswertbar oder nicht verfügbar)
i PDL-1 Expressionslevel (CPS < 1 %; CPS ≥ 1 %; nicht auswertbar oder nicht verfügbar)
Abkürzungen: CPS: Kombinierte positive Bewertung (Combined positive score); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs - Fragebogen zur Lebensqualität - Kern 30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30); EORTC QLQ-LC13: Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs - Fragebogen zu Lungenkrebs Modul 13 (European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13); EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; VAS: Visuelle Analogskala (Visual analogue scale); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TPS: Tumoranteilswert (Tumor Proportion Score)

Der in der Studie ASTRUM-005 durchgeführte direkte Vergleich zwischen Serplulimab und Placebo im Anwendungsgebiet von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid in der Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aus dem Grund wurden für die Subgruppenanalysen der Studie keine Interaktionsterme je Endpunkt oder Effektmodifikationen berechnet.

Die Studie ASTRIDE ist derzeit noch laufend und es liegen bisher nur Interimsdaten vor. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen aus der Studie ASTRIDE verzichtet.

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.

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].

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

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).*
- *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.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde die direkt vergleichende Studie ASTRIDE von Serplulimab + Chemo gegenüber Atezolizumab identifiziert. Die Studie ist noch laufend und nicht alle Daten liegen vollumfänglich vor. Um dennoch die bestmöglich verfügbare Evidenz

[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.

für Serplulimab + Chemo im vorliegenden Anwendungsgebiet dazulegen, wurde in einer zweiten Informationsbeschaffung nach Studien für einen indirekten Vergleich gesucht, die mit der Studie ASTRUM-005 über den Brückenkomparator Placebo + Chemo verglichen werden können. Eine Auflistung aller Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für einen indirekten Vergleich ist in Tabelle 4-9 abgebildet.

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für einen indirekten Vergleich

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, Tierexperimentelle Studien, in-vitro Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
2	Studiendauer	Keine Einschränkung	
3	Patienten-population	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium	Andere Patientenpopulation
4	Intervention	Eine der drei folgenden Interventionen: • Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid • Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid • Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid	Abweichende Intervention oder Dosierung
5	Vergleichstherapie	Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid	Abweichende Vergleichstherapie
6	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
7	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial, Brief)

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die Suche nach Studien für indirekte Vergleiche wurde die Studie IMpower133 als relevante RCT identifiziert. Für die Bestimmung des Zusatznutzens von Serplulimab + Chemo wird daher ein indirekter Vergleich nach Bucher mit Atezolizumab + Chemo herangezogen. Für den indirekten Vergleich wurden die beiden Studien ASTRUM-005 und IMpower133 eingeschlossen. Die Studie CASPIAN (Durvalumab + Chemo

vs. Chemo) eignet sich aufgrund einer fehlenden Placebo-Gabe im Vergleichsarm nicht als Studie für den indirekten Vergleich.

Es handelt sich bei beiden für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien um randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Somit wurde der Brückenkomparator Placebo + Chemo verwendet, um die beiden Therapien Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo für die Behandlung des kleinzelligen Lungenkrebses im fortgeschrittenen Stadium zu vergleichen. Die Studien werden im Hinblick auf das Studiendesign, der Patientencharakteristika und die Methodik zur Datenerhebung als hinreichend vergleichbar angesehen. Eine detaillierte Übersicht zu den Studiencharakteristika findet sich in Abschnitt 4.3.1.2 und in Abschnitt 4.3.2.1.2.

Es wurde ein verankerter Bucher-Vergleich durchgeführt, um die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab + Chemo gegenüber Atezolizumab + Chemo zu schätzen. Der Anker für das (verbundene) Behandlungsnetzwerk war Placebo + Chemo. Die Bucher-Methode setzt voraus, dass die Patientenpopulationen in beiden Studien austauschbar (ähnlich) sind und dass die Placebo + Chemo (Carboplatin + Etoposid)-Arme in beiden Studien in Bezug auf jegliche behandlungsmodifizierenden Effekte gleichwertig sind. Die Ähnlichkeit beider Studienpopulation wurde im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Serplulimab in dieser Indikation vom G-BA bereits bestätigt

Indirekte Behandlungsvergleiche wurden für das Gesamtüberleben, das Progressionsfreie Überleben und Sicherheitsendpunkte durchgeführt, mit Ausnahme von behandlungsbedingten AESIs, bei denen die Definitionen in den Studien nicht als ähnlich genug für einen aussagekräftigen Vergleich angesehen wurden. Etwaige Unterschiede in den Endpunktdefinitionen wurden als geringfügig angesehen und dürften sich nicht auf die Ergebnisse auswirken.

Indirekte Behandlungsvergleiche wurden für den ersten Datenschnitt (22.10.2021) und den zweiten Datenschnitt (13.06.2022) der Studie ASTRUM-005 mit dem korrespondierenden Datenschnitten 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 0 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 0)

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 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt**	**Therapiearme**
ASTRUM-005 (HLX10-005-SCLC301)	ja	nein[a]	abgeschlossen	1. Datenschnitt: 22. Oktober 2021 2. Datenschnitt: 13. Juni 2022 3. Datenschnitt: 16. August 2024	Arm A: Serplulimab + Chemo (Carboplatin und Etoposid); Arm B: Placebo + Chemo (Carboplatin und Etoposid)
ASTRIDE (HLX10-005-SCLC301-E)	nein	nein[a]	laufend	Interims-analyse: 18.02.2026	Arm A: Serplulimab + Chemo (Carboplatin und Etoposid); Arm B: Atezolizumab + Chemo (Carboplatin und Etoposid)
a: Studiensponsor ist Shanghai Henlius Biotech. Accord ist eine Zusammenarbeit mit Henlius zur Vermarktung von HETRONIFLY® eingegangen. Accord ist nicht der Sponsor der Studie, aus Gründen der Transparenz wird die Studie an dieser Stelle dennoch genannt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 Tabelle 4-10 wurde letztmalig am 23.06.2026 aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 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 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ASTRUM-005 (HLX10-005-SCLC301)	A5: Abweichende Vergleichstherapie In der Studie ASTRUM-005 wird der Studienarm Serplulimab + Chemo gegen Placebo + Chemo verglichen. Es gibt keinen direkten Vergleich gegen eine zVT, daher wird die Studie ASTRUM-005 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Studie ASTRUM-005 wird dennoch dargestellt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab + Chemo zu zeigen. Zudem wird die Studie für einen indirekten Vergleich herangezogen (siehe dazu auch 4.2.5.6).

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.

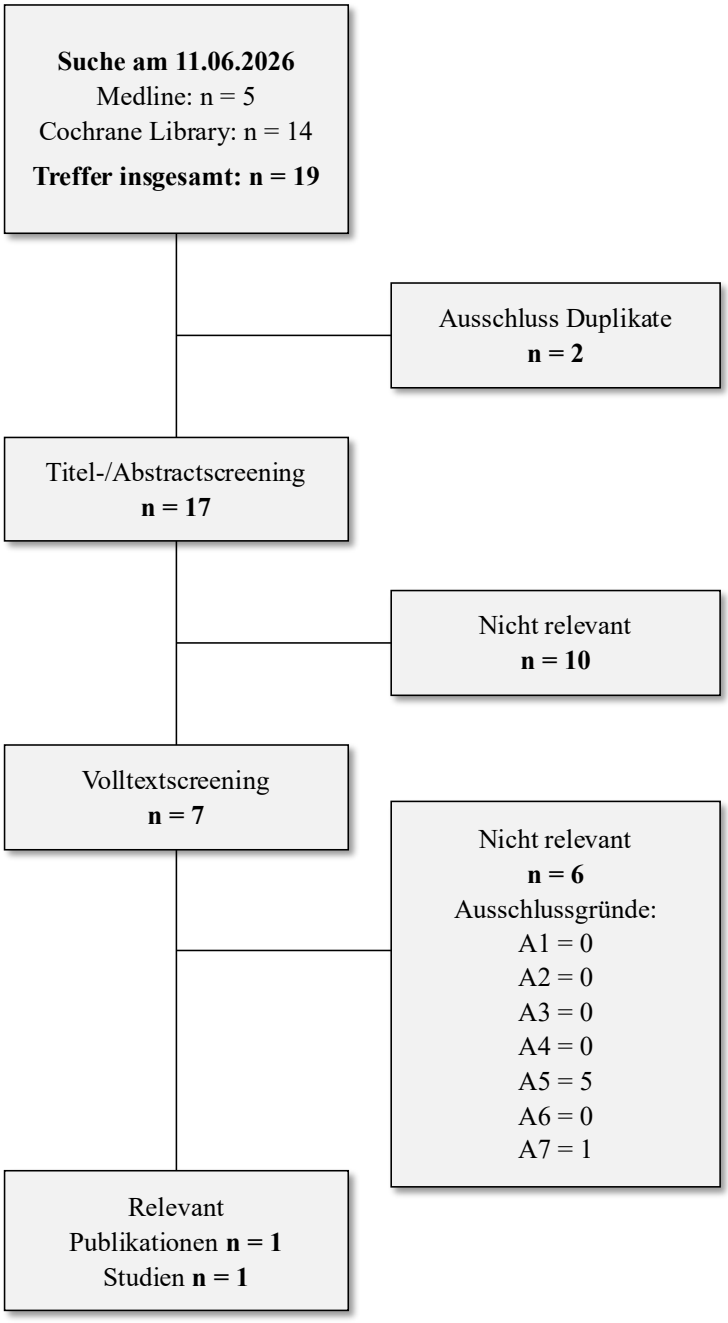


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 11.06.2026 in den Datenbanken Medline, Embase und der Cochrane Library durchgeführt. Mit der in 0 dargestellten Suchstrategie wurden insgesamt 19 Suchtreffer erzielt. Nach Ausschluss von

2 Duplikaten wurden 17 Suchtreffer im Title-/Abstractscreening gesichtet. Im Title-/Abstractscreening wurden 10 Treffer als nicht relevant eingestuft, sodass 7 Suchtreffer im Volltext gesichtet wurden. Bei der Sichtung der Volltexte wurden 6 Treffer ausgeschlossen. Bei dem eingeschlossenen Treffer handelt es sich um einen Registereintrag der Studie ASTRIDE (24).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) 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 4-12: 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)**
ASTRIDE	Clinicaltrials.gov: NCT05468489 (25)	ja	ja	laufend
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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 Studiensuche in den Registern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS wurde am 16. Juni 2026 durchgeführt. Die für die Register verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Es wurde mit der Studie ASTRIDE eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Serplulimab + Chemo identifiziert, die die zweckmäßige Vergleichstherapie im Studiendesign adäquat abbildet. Eine ergänzende Suche im Suchportal Clinical Data der EMA nach Einträgen und Ergebnisberichten von Studien, die bereits in der bibliografischen Literaturrecherche oder in der Studienregistersuche identifiziert wurden, ergab keine zusätzlichen Treffer.

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 4-10) 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 4-13: 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)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Es wurde mit der Studie ASTRIDE eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Serplulimab + Chemo identifiziert, die die zweckmäßige Vergleichstherapie im Studiendesign adäquat abbildet. Eine ergänzende Suche am 22.06.2026 auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen und Ergebnisberichten lieferte für die Studie ASTRIDE keine zusätzlichen Ergebnisse zur bereits identifizierten RCT.

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, 0 und 0) 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 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
gegebenenfalls Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
ASTRUM-005 (HLX10-005-SCLC301)	ja	nein	ja	ja (6)	ja Clinicaltrials.gov: (26) EU-CTR: (27) ICTRP: (28, 29)	ja (30)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ASTRIDE (HLX10-005-SCLC301-E)	nein	nein	ja	nein	ja (24)	nein

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 0 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.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde mit der Studie ASTRIDE eine RCT identifiziert, welche Serplulimab + Chemo gegenüber der zVT direkt vergleicht. Diese Studie ist derzeit noch laufend und zum Zeitpunkt der Dossiererstellung liegen noch keine finalen Ergebnisse vor. Es können lediglich die ersten Interimsdaten gezeigt werden. Um dennoch Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab + Chemo vorzulegen, wird im Folgenden die randomisierte, placebo-kontrollierte Studie ASTRUM-005 dargestellt. Diese Studie wird zudem für den indirekten Vergleich gegenüber Atezolizumab + Chemo verwendet, um zusätzliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten im Vergleich zur zVT zu zeigen (siehe dazu auch 4.2.5.6).

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 4-15: 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**
ASTRUM-005	RCT, randomisierte (2:1), doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, parallele Phase III Studie	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) ohne vorherige systemische Behandlung	Serplulimab + Carboplatin + Etoposid (n = 389) Placebo + Carboplatin + Etoposid (n = 196)	Screening-Phase: 28 Tage Behandlungsdauer: Die eingeschlossenen Patienten wurden alle drei Wochen (ein Zyklus) mit Serplulimab oder Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid) behandelt und zwar bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zum Tod, bis zum Auftreten unverträglicher Toxizitäten, bis zum Widerruf der Einwilligung nach Aufklärung oder bis zum Auftreten anderer im Protokoll festgelegter Gründe (Carboplatin und Etoposid Behandlung wurde jedoch auf maximal vier Zyklen	Ort der Durchführung: 103 Studienzentren in sechs Ländern (China, Russland, Ukraine, Polen, Türkei, Georgien) Zeitraum der Durchführung: Randomisierung des ersten Patienten: 12.09.2019	Primäre Endpunkte: OS Sekundäre Endpunkte: PFS RECIST 1.1., PFS iRECIST, PFS2, ORR, DOR Sicherheitsend-punkte: Unerwünschte Ereignisse (AE, Tod, SAE, TESAE, Labor Untersuchungen, EKG, Vitalzeichen und körperliche Untersuchung) Pharmakokinetik Endpunkte: Konzentration Serplulimab im Serum Immunogenitäts-endpunkt:

				beschränkt). Follow-up: Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben (unabhängig vom Grund) wurden in das Follow-up eingeschlossen. 1. Datenschnitt: 22.10.2021 (geplante Interimsanalyse bei 66 % OS-Ereignisse) 2. Datenschnitt: 13.06.2022 (geplanter Tag zum Datenabschnitt, geplante Interimsanalyse) 3. Datenschnitt: 16.08.2024 (geplante, finale OS-Analyse bei ungefähr 342 OS-Ereignissen)		Positive ADA-Rate von Serplulimab Biomarker-Endpunkte: Wirksamkeit stratifiziert nach PD-L1-Expression, MSI, Tumormutationslast (TMB) im Tumorgewebe Lebensqualität: EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13
ASTRIDE	Randomisierte (1:1), offene (open-label), multizentrische Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) ohne vorherige systemische Behandlung.	Serplulimab + Carboplatin+ Etoposide (n=101) Atezolizumab + Carboplatin + Etoposide (n = 100)	Screening-Phase: 28 Tage Behandlungsdauer: Die Patienten wurden in 21-Tage-Zyklen (alle drei Wochen) mit HLX10 oder Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid behandelt	Ort der Durchführung: Multizentrische Studie in den USA Zeitraum der Durchführung: Datenschnitt: 18.02.2026	Primärer Endpunkt: OS Sekundäre Endpunkte: PFS (RECIST 1.1., IRRC und Prüferbewertung), PFS2, ORR, DOR Sicherheits-

	bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Auftreten unverträglicher Toxizität, Tod, Widerruf der Einwilligung oder anderen protokolldefinierten Abbruchkriterien. Carboplatin und Etoposid wurden für maximal vier Zyklen verabreicht; danach wurde die Immuntherapie als Monotherapie fortgeführt. Follow-up: Alle Patienten wurden nach Behandlungsabbruch unabhängig vom Abbruchgrund weiter nachbeobachtet. 1. Datenschnitt: 18.02.2026 (mediane Nachbeobachtungs-dauer: 14,06 Monate)	endpunkte: Unerwünschte Ereignisse (AE, SAE), Laborparameter, Vitalzeichen, körperliche Untersuchung, ECOG-Status, EKG Pharmakokinetische Endpunkte: Serumkonzentrationen von HLX10 Immunogenitäts-endpunkt: Anti-Drug-Antikörper (ADA) und neutralisierende Antikörper (NAb) Lebensqualität: EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-LC13

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (Adverse event); DOR: Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of response); EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Gesundheitsfragebogen; ES-SCLC: Fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom (extensive-stage small cell lung cancer); MSI: Mikrosatelliteninstabilität; N: Anzahl der Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective response); OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PD-L1: Programmed Death Ligand-1; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors;

SAE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events); TESAE: Behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (treatment emergent serious adverse events); TMB: Tumormutationslast

Tabelle 4-16: 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***
ASTRUM-005	• **Serplulimab** (4.5 mg/kg, i. v.) • **Carboplatin** (AUC = 5, bis 750 mg, i. v.) • **Etoposid** (100 mg/m^2, i. v., Alle drei Wochen zu Tag 1 des Zyklus. Etoposid zusätzlich an Tag 2 und 3 jedes Zyklus. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zum Tod, bis zum Auftreten unverträglicher Toxizitäten, bis zum Widerruf der Einwilligung nach Aufklärung oder bis zum Auftreten anderer im Protokoll definierter Gründe (je nachdem, was zuerst eintritt) fortgeführt. Die Gabe von Carboplatin und Etoposid war auf vier Zyklen beschränkt.	• **Placebo** (i. v.) • **Carboplatin** (AUC = 5, bis 750 mg, i. v.) • **Etoposid** (100 mg/m^2, i. v., Alle drei Wochen zu Tag 1 des Zyklus. Etoposid zusätzlich an Tag 2 und 3 jedes Zyklus. Die Gabe von Carboplatin und Etoposid war auf vier Zyklen beschränkt.	In jedem 3-Wochen-Zyklus erhielten die Patienten eine intravenöse Infusion von Serplulimab oder Placebo, gefolgt von der intravenösen Infusion von Carboplatin, dann Etoposid am ersten Tag der Verabreichung mit genauer Überwachung der Vitalparameter. Patienten mit vorheriger systemischer Behandlung wurden ausgeschlossen mit Ausnahme von SCLC-Patienten im begrenzten Stadium, die mit Chemoradiotherapie unter kurativer Absicht behandelt worden sind und mindestens einen Abstand von sechs Monaten zwischen der letzten Chemo-, Strahlen, oder Chemoradiotherapie und der Diagnose von ES-SCLC hatten. Die Serplulimab und Placebo Infusion wurde zwischen 30 – 90 min verabreichet. Eine weitere Gabe von Serplulimab bzw. Placebo nach Krankheitsprogression war für Patienten möglich, solange diese von Vorteil für die Patienten sein könnte (Entscheidung des Studienarztes) und eine zusätzliche Einwilligung nach Aufklärung eingeholt wurde.
ASTRIDE	• **Serplulimab** (300 mg, i. v.) • **Carboplatin** (Ziel-AUC = 5, bis 750 mg, .i. v.)	• **Atezolizumab** (1200 mg, i. v.) • **Carboplatin** (Ziel-AUC = 5, bis 750 mg, i. v.) • **Etoposid**	In jedem 3-Wochen-Zyklus erhielten die Patienten eine intravenöse Infusion von Serplulimab oder Atezolizumab, gefolgt von Carboplatin und anschließend Etoposid am ersten Tag der Verabreichung unter Überwachung der Vitalparameter.

	• **Etoposid** (100 mg/m², i. v.) Alle drei Wochen an Tag 1 eines Zyklus. Etoposid zusätzlich an Tag 2 und 3 jedes Zyklus. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Auftreten unverträglicher Toxizität, Widerruf der Einwilligung oder anderen protokolldefinierten Gründen fortgeführt. Die Gabe von Carboplatin und Etoposid war auf maximal vier Zyklen beschränkt.	(100 mg/m², i. v.) Alle drei Wochen an Tag 1 eines Zyklus. Etoposid zusätzlich an Tag 2 und 3 jedes Zyklus. Die Gabe von Carboplatin und Etoposid war auf maximal vier Zyklen beschränkt.	Nach Abschluss von vier Zyklen wurde die Chemotherapie beendet und die Immuntherapie als Monotherapie fortgeführt. Die Behandlung erfolgte offen (open-label). Die Dosierung erfolgte in 21-Tage-Zyklen mit einem Dosierungsfenster von ± 3 Tagen.
Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve (Area under the curve); i. v.: Intravenös; kg: Kilogramm; m: Meter; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Studie ASTRUM-005

In die Studie ASTRUM-005 wurden erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) eingeschlossen, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen. Eine detaillierte Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Abschnitt 4.2.2.

Alle randomisierten Patienten der Studie ASTRUM-005 sind der Intend-to-Treat (ITT) Population zugeordnet und wurden basierend auf dieser dem Serplulimab-Arm bzw. Placebo-Arm zugeteilt. Da der direkte Vergleich zwischen Serplulimab und Placebo nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, wird auf die Darstellung der Baseline-Charakteristika und Ergebnisse des Placebo-Arms verzichtet.

Neben der Präsentation des Serplulimab-Arms der gesamten ITT-Population, werden außerdem die Daten der Subgruppen nicht-asiatische versus asiatische Patienten aufgeführt. Die Rationale dieser Darstellungsweise wird im Abschnitt 4.2.1 beschrieben. In der Tabelle 4-17 sind die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der ITT-Population und nicht asiatischen versus asiatischen Patienten aufgeführt.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen ASTRUM-005 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTRUM-005	**ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] N = 389**	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 127**	**Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 262**
Alter (in Jahren)			
n	389	127	262
MW (SD)	61,0 (8,64)	60,7 (8,09)	61,2 (8,91)
Median (Q1; Q3)	63,0 (56,0; 67,0)	62,0 (56,0; 66,0)	63,0 (56,0; 68,0)
Min; Max	28; 76	36; 76	28; 76
Geschlecht: n (%)	389	127	262
Männlich	317 (81,5)	109 (85,8)	208 (79,4)
Weiblich	72 (18,5)	18 (14,2)	54 (20,6)
Gebärfähig	9 (12,5)	2 (11,1)	7 (13,0)
Nicht-gebärfähig	63 (87,5)	16 (88,9)	47 (87,0)
Abstammung: n (%)	389	127	262
Kaukasisch	127 (32,6)	127 (100)	0
Asiatisch	262 (67,4)	0	262 (100)
Ethnie: n (%)	389	127	262
Hispanisch oder Latino	0	0	0
Nicht Hispanisch oder Latino	366 (94,1)	126 (99,2)	240 (91,6)
Andere	23 (5,9)	1 (0,8)	22 (8,4)
Größe (in cm):			
n	387	127	260
MW (SD)	167,30 (8,605)	171,23 (8,524)	165,38 (7,982)
Median (Q1; Q3)	168,00 (162,00; 173,00)	172,00 (166,00; 176,00)	166,00 (160,00; 171,00)
Min; Max	142,0; 191,0	149,0; 191,0	142,0; 186,0
Gewicht (in kg):			
n	389	127	262
MW (SD)	68,763 (15,5176)	78,665 (17,6073)	63,96 (11,725)
Median (Q1; Q3)	67,000 (58,000; 78,000)	76,000 (67,000; 92,000)	64,00 (56,00; 70,00)
Min; Max	33,00; 120,00	40,10; 120,00	33,0; 112,0
BMI (in kg/m^2):			
n	387	127	260
MW (SD)	24,456 (4,5277)	26,801 (5,7100)	23,311 (3,2677)
Median (Q1; Q3)	23,828 (21,436; 26,730)	26,028 (22,531; 30,330)	23,263 (21,007; 25,431)
Min; Max	13,74; 42,33	14,55; 42,33	13,74; 34,57
Stratifizierungsfaktor			
PD-L1 Expression Level, n (%):	389	127	262
Negative	308 (79,2)	86 (67,7)	222 (84,7)
Positive	64 (16,5)	34 (26,8)	30 (11,5)

ASTRUM-005	**ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] N = 389**	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 127**	**Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 262**
Nicht auswertbar	17 (4,4)	7 (5,5)	10 (3,8)
Gehirn Metastasen, n (%): Nein Ja	389 338 (86,9) 51 (13,1)	127 110 (86,6) 17 (13,4)	262 228 (87,0) 34 (13,0)
Alter, n (%): < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	389 236 (60,7) 153 (39,3)	127 86 (67,7) 41 (32,3)	262 150 (57,3) 112 (42,7)
Grundlegende Krankheitsmerkmale der SCLC-Diagnose			
Zeit seit der Erstdiagnose SCLC (Monate): n MW (SD) Median (Q1; Q3) Min; Max < 6 Monate > 6 Monate	 389 1,167 (4,6204) 0,230 (0,099; 0,591) -0,26; 46,16 376 (96,7) 13 (3,3)	 127 1,662 (5,3550) 0,624 (0,263; 1,117) 0,03; 46,16 122 (96,1) 5 (3,9)	 262 0,926 (4,2089) 0,131 (0,066; 0,361) -0,26; 38,93 254 (96,9) 8 (3,1)
VALG-Stadium bei Erstdiagnose, n (%): Extensive disease Limited disease Fehlend	 369 (94,9) 19 (4,9) 1 (0,3)	 116 (91,3) 11 (8,7) -	 253 (96,6) 8 (3,1) 1 (0,4)
VALG-Stadium zu Studienbeginn, n (%): Extensive disease Limited disease	 388 (99,7) 1 (0,3)	 126 (99,2) 1 (0,8)	 262 (100) 0
Stadium bei Erstdiagnose, n (%): I II III IV Unbekannt	 1 (0,3) 1 (0,3) 49 (12,6) 286 (73,5) 52 (13,4)	 0 1 (0,8) 24 (18,9) 99 (78,0) 3 (2.4)	 1 (0,4) 0 25 (9,5) 187 (71,4) 49 (18,7)
Stadium bei Studienbeginnt, n (%): III IV Unbekannt	 33 (8,5) 318 (81,7) 38 (9,8)	 13 (10,2) 113 (89,0) 1 (0,8)	 20 (7,6) 205 (78,2) 37 (14,1)
Tumor metastasiert, n (%):	378 (97,2)		

ASTRUM-005	**ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] N = 389**	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 127**	**Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 262**
Ja		120 (94,5)	258 (98,5)
Ort der Metastasierung	164 (42,2)		
Lunge	99 (25,4)	52 (40,9)	112 (42,7)
Leber	115 (29,6)	36 (28,3)	63 (24,0)
Knochen	298 (76,6)	39 (30,7)	76 (29,0)
Lymphe	2 (0,5)	75 (59,1)	223 (85,1)
Haut	117 (30,1)	1 (0,8)	1 (0,4)
Andere	50 (12,9)	42 (33,1)	75 (28,6)
ZNS	50 (12,9)	16 (12,6)	34 (13,0)
Gehirn	2 (0,5)	16 (12,6)	34 (13,0)
Andere	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Rückenmark	0	0	0
Meningitis carcinomatosa	1 (0,3)	0	0
Beides	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Andere	11 (2,8)	0	1 (0,4)
Nein		7 (5,5)	4 (1,5)
Jede ZNS-bezogene Behandlungen, n (%):			
Kontinuierliches Kortikosteroid	0	0	0
Strahlentherapie	0	0	0
Hirnchirurgie	0	0	0
Keine	50 (12,9)	16 (12,6)	34 (13.0)
Andere	-	-	0
Nachweis für ein zwischenzeitliches Fortschreiten innerhalb von zwei Monaten nach Edner der ZNS-gerichteten Therapie, n (%):			
Ja	0	0	0
Nein	5 (1,3)	2 (1,6)	3 (1,1)
Fehlt	384 (98,7)	125 (98,4)	259 (98,9)
Andere Ausgangsmerkmale			
ECOG PS, n (%):	389	127	262
0	71 (18,3)	28 (22,0)	43 (16,4)
1	318 (81,7)	99 (78,0)	219 (83,6)
Echokardiogramm, n (%):	389	127	262
Normal	175 (45,0)	89 (70,1)	86 (32,8)

ASTRUM-005	**ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] N = 389**	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 127**	**Asiaten Serplulimab + Chemo[a] N = 262**
Abnormal, klinisch signifikant	43 (11,1)	8 (6,3)	35 (13,4)
Abnormal, nicht klinisch signifikant	171 (44,0)	30 (23,6)	141 (53,8)
MSI Biomarker, n (%):	389	127	262
MSS	156 (40,1)	40 (31,5)	116 (44,3)
MSI-L	26 (6,7)	2 (1,6)	24 (9,2)
MSI-H	13 (3,3)	1 (0,8)	12 (4,6)
Fehlt	194 (49,9)	84 (66,1)	110 (42,0)
TMB-Biomarker:			
n	195	43	152
MW (SD)	5,667 (3,7654)	4,788 (2,8119)	5,915 (3,9667)
Median (Q1; Q3)	4,440 (3,230; 7,270)	4,440 (2,830; 6,460)	4,840 (3,230; 7,670)
Min; Max	0,00; 21,80	0,00; 14,94	0,40; 21,80
Raucherstatus, n (%):	389	127	262
Niemals	81 (20,8)	13 (10,2)	68 (26,0)
Früher	206 (53,0)	55 (43,3)	151 (57,6)
Aktuell	102 (26,2)	59 (46,5)	43 (16,4)

a Carboplatin und Etoposid

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; cm: Zentimeter; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; ITT: beabsichtigte Behandlung (Intent-to-treat); Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; MSI-L/H: Mikrosatelliteninstabilität gering (low)/hoch (high); MSS: Mikrosateliten stabil; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Population; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; PD-L1: Programmed-Death Ligand 1; SD: Standardabweichung; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; TMB: Tumor Mutationslast (Tumor Mutation Burden); VALG: Veterans Administration Lung Study Group; ZNS: Zentrales Nervensystem

Die ITT-Population umfasste 389 Patienten, welche in die nicht-asiatische Subgruppe mit 127 Patienten und die asiatische Subgruppe 262 Patienten aufgeteilt wurde. Das mediane Alter betrug in der ITT-Population 63,0 Jahre, in der nicht-asiatischen Subgruppe 62,0 Jahre und in der asiatischen Subgruppe 63,0 Jahre. Der männliche Anteil war ebenfalls vergleichbar mit 81,5 % in der ITT-Population, 85,5 % in der nicht-asiatischen und 79,4 % in der asiatischen Subgruppe. Die Abstammung in der ITT-Population bestand zu 67,5 % aus Asiaten und zu 31,5 % aus Kaukasiern. In allen drei Populationen waren die Patienten primär nicht-hispanischer oder latein-amerikanischer Herkunft (94,1 % ITT, 99,2 % nicht-asiatische und 91,6 % asiatische Subgruppe).

Auch die mediane Körpergröße unterschied sich in allen drei Populationen nur geringfügig (168,0 cm ITT; 172,0 cm nicht-asiatische; 166,0 cm asiatische Subgruppe). Die nicht-asiatische Subgruppe wies ein höheres mediane Körpergewicht (76,0 kg) und einen höheren

medianen BMI (26,8 kg/m^2) auf im Vergleich zu der ITT-Population (68,8 kg; 23,8 kg/m^2) und der asiatischen Subgruppe (63,9 kg; 23,3 kg/m^2) auf.

Die Randomisierung der Populationen erfolgte stratifiziert nach Alter (< 65 Jahren: 60,7 % ITT, 67,7 % nicht-asiatische, 57,3 % asiatische Subgruppe), PD-1 Expressions-Level (negativ: 79,2 % ITT, 67,7 % nicht-asiatische, 84,7 % asiatische Subgruppe), und Vorliegen von Gehirnmetastasen (nein: 86,9 % ITT, 86,6 % nicht-asiatische, 87,0 % asiatische Subgruppe), welche in den drei Populationen vergleichbar waren.

Über 96 % der Patienten in allen Populationen wurden innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienbeginn diagnostiziert, welches das grundlegende Krankheitsmerkmal der SCLC-Diagnose darstellt. Zu Studienbeginn wiesen der Großteil der Patienten (> 94 %) in allen drei Populationen ein Extensive disease VALG-Stadium bei Erstdiagnose (> 94 %) bzw. Studieneintritt (> 99 %) sowie ein Gesamtstadium von IV bei Erstdiagnose (> 71 %) bzw. bei Studieneintritt (> 78 %) auf. Über 90 % der Patienten in allen drei Populationen besaßen Metastasen primär in der Lunge, Lymphe und im Knochen. Kein Patient in den jeweiligen Populationen hat ZNS-bezogene Behandlungen erhalten oder wies Hinweise für ein zwischenzeitliches Fortschreiten innerhalb von zwei Monaten der ZNS gerichteten Therapien auf.

Hinsichtlich anderer Ausgangsmerkale wiesen > 71 % aller Populationen ein ECOG-PS von 1 auf. Bei 49,9 % der ITT-Population, 23,6 % der nicht-asiatischen Population und 53,8 % der asiatischen Population wurde ein abnormales, klinisch nicht signifikantes EKG ermittelt. Bei 31,5 – 44,3 % der Patienten in allen drei Populationen waren die Mikrosatelliten stabil, während bei 42,0 – 66,1 % der Patienten Informationen bezüglich Mikrosatelliten Status fehlten. Der Biomarkerbefund für die Tumormutationslast (Tumor Mutation Burden, TMB) war in allen drei Populationen ebenfalls vergleichbar, mit einer medianen Anzahl von 4,44 – 4,84 Patienten. In der ITT-Population waren 26,2 % der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aktive Raucher, bei 53,0 % der Patienten handelt es sich um frühere Raucher. In der nicht-asiatischen Population lag der Anteil der aktiven Raucher bzw. früheren Raucher bei 46,5 % bzw. 43,3 % und in der asiatischen Population bei 16,4 % bzw. 57,6 %.

Daher lässt sich ableiten, dass insgesamt die krankheitsspezifischen Charakteristika trotz unterschiedlicher demographischer Hintergründe, vergleichbar innerhalb der ITT-Population und den Subgruppen nicht-asiatisch und asiatisch waren.

Die Vergleichbarkeit der Studienteilnehmer wurde im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Serplulimab in dieser Indikation vom G-BA bestätigt (1).

Studie ASTRIDE

In die Studie ASTRIDE wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) ohne vorherige systemische Behandlung eingeschlossen. Alle randomisierten

Patienten der Studie ASTRUM-005 sind der Intend-to-Treat (ITT) Population zugeordnet und wurden basierend auf dieser dem Serplulimab-Arm bzw. Atezolizumab-Arm zugeteilt.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen ASTRIDE – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ASTRIDE	**Serplulimab + Chemo[a] N = 101**	**Atezolizumab + Chemo[a] N = 100**	**Serplulimab + Chemo[a, b] N = 82**	**Atezolizumab + Chemo[a, b] N = 76**
Alter (in Jahren), Median (Q1; Q3),	68,0 (35; 91)	66,5 (40; 82)	67,0 (47; 91)	67,0 (44; 82)
Männlich, n (%)	46 (45,5)	53 (53,0)	35 (42,7)	42 (55,3)
ECOG PS 1, n (%)	70 (69,3)	76 (76,0)	58 (70,7)	56 (73,7)
BMI (in kg/m²) Median (Q1; Q3)	27,89 (16,64; 45,08)	25,64 (15,61; 53,63)	27,24 (16,64; 45,08)	25,93 (15,61; 53,63)
Ethnie, n (%)				
Amerikanischer Indianer oder Alaska Native	3 (3,0)	0	3 (3,7)	0
Asiatisch	2 (2,0)	4 (4,0)	1 (1,2)	4 (5,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (2,0)	8 (8,0)	2 (2,4)	4 (5,3)
Weiß	94 (93,1)	88 (88,0)	76 (92,7)	68 (89,5)
Andere	0	0	0	0
Ethnizität, n (%)				
Hispanisch oder Latino	8 (7,9)	1 (1,0)	4 (4,9)	1 (1,3)
Nicht Hispanisch oder Latino	92 (91,1)	97 (97,0)	77 (93,9)	73 (96,1)
Andere	1 (1,0)	2 (2,0)	1 (1,2)	2 (2,6)
Raucherstatus, n (%)				
Niemals	4 (4,0)	3 (3,0)	4 (4,9)	3 (3,9)
Früher	62 (61,4)	69 (69,0)	47 (57,3)	53 (69,7)
Aktuell	35 (34,7)	28 (28,0)	31 (37,8)	20 (26,3)
Tumor metastasiert, n (%)				
Leber	50 (49,5)	40 (40,0)	39 (47,6)	31 (40,8)
Lymphe	58 (57,4)	56 (56,0)	47 (57,3)	40 (52,6)
Hirnmetastasen	15 (14,9)	14 (14,0)	11 (13,4)	9 (11,8)
a Carboplatin und Etoposid				

ASTRIDE	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	Atezolizumab + Chemo[a] N = 100	Serplulimab + Chemo[a, b] N = 82	Atezolizumab + Chemo[a, b] N = 76
b Subpopulation ohne einen Zyklus Chemo Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil				

Die Studienpopulation der ASTRIDE-Studie umfasste 201 Patienten, die im Verhältnis 1:1 auf den Serplulimab-Arm (N = 101) und den Atezolizumab-Arm (N = 100) verteilt waren. In der Subpopulation ohne einen Zyklus Chemotherapie betrug die Patientenzahl 82 im Serplulimab-Arm und 76 im Atezolizumab-Arm. Das mediane Alter war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und lag bei 68,0 Jahren im Serplulimab-Arm und 66,5 Jahren im Atezolizumab-Arm; in den Subpopulationen betrug es jeweils 67,0 Jahre.

Auch die Geschlechterverteilung zeigte nur moderate Unterschiede zwischen den Armen, mit einem etwas höheren männlichen Anteil von 53,0 % im Atezolizumab-Arm versus 45,5 % im Serplulimab-Arm, was sich ebenfalls in den Subpopulationen widerspiegelte. Etwa 69-76 % der Patienten wiesen einen ECOG Performance Status von 1 auf, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Subgruppen.

Die medianen BMI-Werte unterschieden sich nur geringfügig zwischen den Behandlungsarmen und lagen bei 27,89 kg/m² im Serplulimab-Arm und 25,64 kg/m² im Atezolizumab-Arm; ein ähnliches Bild zeigte sich auch in den Subpopulationen.

Hinsichtlich der ethnischen Zusammensetzung dominierten in beiden Armen weiße Patienten (>88 %), während andere ethnische Gruppen nur in geringem Umfang vertreten waren. Ebenso war der Großteil der Patienten nicht hispanischer oder lateinamerikanischer Herkunft (>91 % in beiden Armen), was auch in den Subpopulationen konsistent war. Der Anteil asiatischer Patienten lag im Serplulimab-Arm bei 2,0 % und im Atezolizumab-Arm bei 4,0 %.

Die Rauchhistorie war zwischen den Armen vergleichbar verteilt, wobei die Mehrheit der Patienten ehemalige Raucher waren (61,4 % im Serplulimab-Arm und 69,0 % im Atezolizumab-Arm), gefolgt von aktuell rauchenden Patienten. Niemals-Raucher stellten nur einen kleinen Anteil in beiden Gruppen dar. Dieses Muster zeigte sich ebenfalls in den jeweiligen Subpopulationen.

Auch die Krankheitscharakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ähnlich. Lebermetastasen traten bei etwa 40-50 % der Patienten auf, Lymphknotenmetastasen bei rund 52-57 % und Gehirnmetastasen bei einem kleineren Anteil von etwa 12-15 %. Diese Verteilungen waren sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Subgruppen vergleichbar.

Sowohl in den demographischen als auch in den krankheitsspezifischen Charakteristika sind die eingeschlossen Patienten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

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.

Studie ASTRUM-005

Studiendesign

Die Studie ASTRUM-005 ist eine zweiarmige doppelblinde randomisierte (2:1) und multizentrische internationale klinische Phase-III-Studie. Primäres Ziel dieser Studie war die Bewertung der klinischen Wirksamkeit von Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid) im Vergleich zu Placebo in der Kombination mit Chemotherapie bei erwachsenen (≥ 18 Jahre) SCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC). Die Patienten durften zuvor noch keine systemische Therapie zur Behandlung des ES-SCLC erhalten haben und mussten zu Studienbeginn einen ECOG-PS von null oder eins vorweisen. Sofern Patienten zuvor eine Chemoradiotherapie zur Behandlung eines begrenzten Stadiums (LS-SCLC) erhalten hatten, musste dies aufgrund einer kurativen Absicht erfolgt sein und ein behandlungsfreies Intervall von mindestens sechs Monaten nach letzter Chemo-, Strahlen- oder Radiochemotherapie bis zur Diagnose eines ES-SCLC vorliegen. Die Patienten mussten normale Hauptorganfunktion aufweisen, keine vorherige Organ- oder Knochenmarkstransplantationen erhalten haben und durften im Falle von Hirnmetastasen nur teilnehmen, wenn diese asymptomatisch und stabil waren.

Randomisierung und Stratifizierung

Die Randomisierung der Patienten erfolgte in Verhältnis 2:1 in den Serplulimab + Chemotherapie-Arm (389 Patienten) bzw. den (196 Patienten) der Studie. Hierbei wurde eine Stratifizierung nach PD-L1 Expressionslevel (negative: TPS < 1 %, positive: TPS > 1 %), Alter (≤ 65 Jahren versus < 65 Jahren) und Vorhandensein von Hirnmetastasen (ja versus nein) vorgenommen.

Studienmedikation

Nach der Randomisierung begann die Behandlungsperiode, die aus einem dreiwöchigen Zyklus Serplulimab + Chemotherapie bzw. Placebo + Chemotherapie bestand. Die Behandlungen wurden fortgeführt bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zum Auftreten einer nicht-tolerierbaren Toxizität, bis zum Abbruch durch den Patienten oder Entscheidung des Prüfarztes, bis zum Widerruf der Einwilligung nach Aufklärung, bis zur Schwangerschaft, bis zu einer Protokollverletzung zur Nichteinhaltung der Anforderungen des Prüfplans oder des Verfahrens, bis zu administrativen Gründen oder bis zu anderen im Prüfplan genannten Gründen, je nachdem, was zuerst eintrat. Das Dosierungsfenster betrug ± drei Tage ab dem geplanten Verabreichungsdatum (ab dem Datum der ersten Dosis). Medikamente, die außerhalb des Dosierungsfensters verabreicht wurden, galten als verspätete Dosis, und die nachfolgenden

Dosen waren entsprechend dem tatsächlichen Datum der letzten Verabreichung zu vergeben. Wurde die Chemotherapie aufgrund von Toxizität oder aus anderen Gründen zu einem bestimmten Zyklus nicht verabreicht, so wurde dieser Zyklus nicht als Anzahl der kombinierten Chemotherapiezyklen gezählt. Die Chemotherapie war auf vier Zyklen beschränkt.

Serplulimab bzw. Placebo

Die Vergabe von Serplulimab oder Placebo fand verblindet statt. Serplulimab wurde mit einer Dosis von 4,5 mg/kg intravenös für 30-90 Minuten an Tag 1 eines jeden Zyklus im Abstand von drei Wochen verabreicht. Placebo wurde identisch, wie Serplulimab intravenös an Tag 1 eines jeden Zyklus einmal alle drei Wochen verabreicht. Die Infusion des Prüfpräparats dauerte zwischen 30 und 90 Minuten, sofern keine Infusionsreaktion auftrat. Die verdünnte Arzneimittellösung sollte innerhalb von sechs Stunden nach der Zubereitung verabreicht werden und war bis zu 24 Stunden lang stabil. Die verdünnte Arzneimittellösung sollte nicht länger als 24 Stunden bei etwa 2-8°C gelagert und vor Licht geschützt werden, wenn sie nicht innerhalb von sechs Stunden verwendet wurde.

Carboplatin

Carboplatin wurde mit AUC = 5, maximal 750 mg intravenös an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht. Die Carboplatin-Dosis wurde anhand der Calvert Formel berechnet:

- Carboplatin-Dosis (mg) = Ziel-AUC × [(CrCl (mL/min) + 25)]

Die Kreatinin-Clearance (CrCl) wurde nach der Cockroft-Gault-Formel auf der Grundlage des letzten Serumkreatinins und des Körpergewichts des Patienten berechnet. Wenn der CrCl-Wert nach der Cockroft-Gault-Formel > 125 mL/min war, musste die CrCl nach einer alternativen Formel gemäß dem Standard des Studienorts berechnet werden oder wurde auf 125 mL/min begrenzt. An Tag 1 wurde Carboplatin nach der Serplulimab- bzw. Placebo-Infusion gegeben. Carboplatin wurde für ein Maximum von vier Zyklen verabreicht.

Etoposid

Etoposid wurde mit 100 mg/m^2 intravenös an Tag 1, 2 und 3 eines jeden Zyklus verabreicht. An Tag 1 wurde Etoposid nach der Carboplatin-Infusion gegeben. Etoposid wurde für ein Maximum von vier Zyklen verabreicht.

Modifikation der Dosierungen

Dosisanpassungen waren in der Studie erlaubt. Bei leichten allergischen Reaktionen (z. B. lokale Hautirritationen) wurden die Serplulimab- oder Placebo-Behandlungen langsamer verabreicht. Bei schwerwiegenden allergischen Reaktionen (z. B. Bluthochdruck) wurde die Behandlung sofort gestoppt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet. Bei lebensbedrohlichen Reaktionen wurde die Behandlung permanent abgebrochen. Bei Begleiterkrankungen, die bereits bei Studienbeginn vorlagen, konnte der Prüfer die Dosis auf der Grundlage von Änderungen des Schweregrads der Toxizität anpassen.

Wenn die Toxizität nach Einschätzung des Prüfarztes nur mit einem der Studienmedikamente (z. B. Serplulimab, Carboplatin oder Etoposid) zusammenhing, war eine Dosisanpassung dieses Studienmedikaments nur unter Beachtung des entsprechenden Dosisänderungsprinzips akzeptabel. Der Patient konnte die andere Studienbehandlung weiter erhalten, sofern keine Kontraindikationen vorlagen. Wenn die Toxizität nach Einschätzung des Prüfarztes nur mit einem der Chemotherapeutika zusammenhing, durfte die Dosis des anderen Chemotherapeutikums nicht angepasst werden. Falls eine Verzögerung aus Gründen der Toxizität (die nicht eindeutig mit dem jeweiligen Medikament zusammenhing) erforderlich war, mussten alle Studienmedikamente gleichzeitig in ähnlicher Weise verzögert werden, wenn innerhalb von zwei Wochen eine Erholung auf das Niveau einer erneuten Dosierung zu erwarten war. Wenn Serplulimab/Placebo, Carboplatin oder Etoposid aufgrund von Toxizität unterbrochen wurde, musste die Studienbehandlung wieder aufgenommen werden, wobei Serplulimab/Placebo mit den Chemotherapie-Zyklen synchronisiert werden musste.

Im Falle einer Serplulimab- oder Placebo-bedingten Toxizität war anstelle einer Dosisanpassung eine Verzögerung der Serplulimab- oder Placebogabe zulässig. Patienten, die eine geplante Infusion versäumten, mussten aktiv kontaktiert werden, um so bald wie möglich einen neuen Termin für die Verabreichung zu vereinbaren. Die Verabreichung von Serplulimab oder Placebo konnte verzögert werden, aber ein Dosierungsintervall von bis zu zwölf Wochen wurde als Unverträglichkeit von Serplulimab/Placebo betrachtet, bei der Serplulimab oder Placebo dauerhaft abgesetzt werden musste. Zudem mussten die Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden. Bei einer Behandlungsverzögerung aufgrund einer Unverträglichkeit von Serplulimab oder Placebo sollte die Chemotherapie wie geplant durchgeführt werden. Serplulimab oder Placebo konnte auf den nächsten Zyklus verschoben werden, wobei der Abstand zwischen den einzelnen Dosen nicht mehr als zwölf Wochen betragen durfte.

Im Falle einer Unverträglichkeit von Etoposid/Carboplatin konnte die Dosis gemäß den Beipackzetteln von Carboplatin und Etoposid zweimal angepasst werden. Einmal reduziert, konnte die Dosis nicht wieder auf 100 % erhöht werden. Wurde die Behandlung aufgrund einer Unverträglichkeit der Chemotherapie verzögert, konnte die Chemotherapie auf den nächsten Verabreichungszyklus verschoben werden, wobei das maximal zulässige Intervall für die Chemotherapie sechs Wochen nicht überschreiten durfte.

Dosisanpassungen waren auch bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten möglich (6).

Vorherige und begleitende Therapie

Zu den Medikamenten oder Behandlungen, die während des Behandlungszeitraums der Studie verboten waren, gehörten:

- Jede andere systemische Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie, biologische Therapie, molekulare gezielte Therapie mit Anti-Tumor-Wirkung oder moderne chinesische Medizin Präparate für die Antitumortherapie, die von der National Medical

Products Administration während der Erstbehandlung, Immunmodulatoren mit adjuvanter Antitumorwirkung (z. B. Thymosin, Lentinan, Interleukin-12 usw.), die eine Anti-Tumor-Wirkung haben. Die lokale Remission einer isolierten Läsion (außer der Zielläsion) war akzeptabel (z. B. lokale Operation oder Strahlentherapie bei Knochenmetastasen).

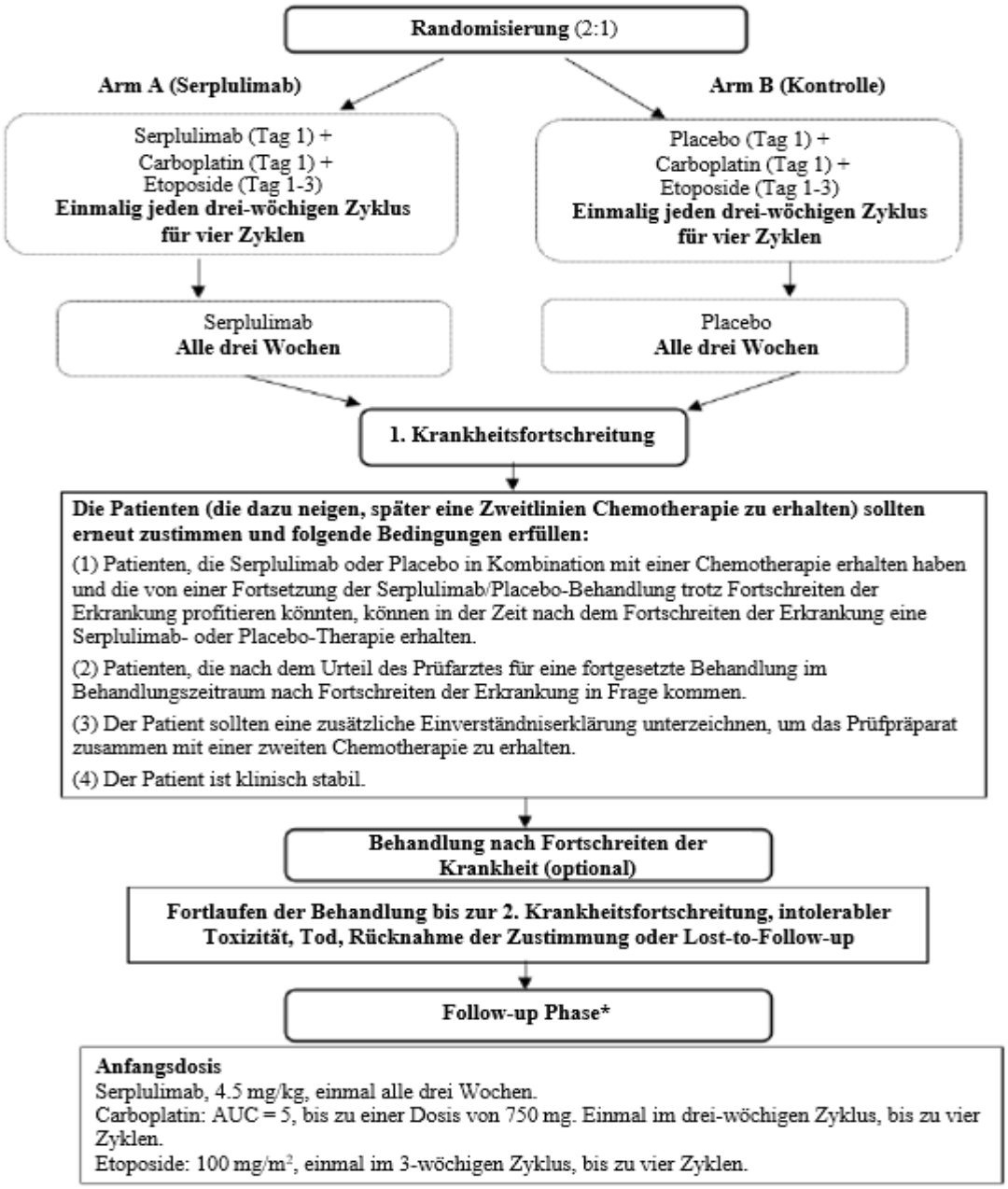
- Alle anderen Medikamente aus klinischen Studien. Andere immunsuppressive Arzneimittel, einschließlich aber nicht beschränkt auf systemische Glukokortikoide mit einer Dosis von mehr als 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent, Methotrexat, Azathioprin und Tumornekrosefaktor-Inhibitoren, außer in den folgenden Situationen:
  - Die Verwendung von Immunsuppressiva zur Behandlung von mit der Studienbehandlung zusammenhängenden unerwünschten Ereignissen (AE)
  - Wenn sie zur kurzfristigen Prophylaxe bei Patienten eingesetzt wurden, bei denen eine Chemotherapie und die Verwendung von Glukokortikoiden bei Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen eingesetzt wurden
  - Verwendung bei Patienten, die allergisch auf Kontrastmittel reagieren
  - Wenn klinische Indikationen vorlagen und der Prüfer es für erforderlich hielt, war die kurzzeitige Anwendung von inhalativen, topischen und intranasalen Glukokortikoiden zulässig (z. B. zur Kontrolle einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, Strahlentherapie, Übelkeit usw.)
- Verabreichung von Lebendimpfstoffen innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments und während der Studie. Zu den Lebendimpfstoffen gehörten unter anderem Masern, epidemische Parotitis, Röteln, Varizellen, Gelbfieber, Tollwut, Bacillus Calmette-Guerin und Typhus-Impfstoffe. Injizierbare inaktivierte saisonale Grippeimpfstoffe waren erlaubt, intranasale attenuierte Influenza-Lebendimpfstoffe jedoch nicht.

Zu den Medikamenten und Therapien, die während der Studie erlaubt waren, gehörten:

- Behandlung von Komplikationen, SARs oder Symptomen (einschließlich Blutprodukte, Bluttransfusionen, Infusionen, Antibiotika, Medikamente gegen Durchfall), mit Ausnahme von Medikamenten oder Therapien, von denen zu erwarten war, dass sie die Auswertung der Studie beeinträchtigen (oder interagieren)
- Antiemetika
- Unterstützung bei der Ernährung
- Medikamente oder Therapien, die aufgrund einer früheren Erkrankung erforderlich sind

Studienschema

Im Rahmen dieser Phase III Studie wurden 389 Patienten der globalen Population (ITT) mit Serplulimab in der Kombination mit Chemotherapie und 196 Patienten mit Placebo in der Kombination mit Chemotherapie in der globalen Population (ITT) behandelt. Die Behandlung mit Serplulimab bzw. Placebo fand verblindet statt und wurde, nachdem die letzte Versuchsperson das Ende der Studie erreicht hatte oder unter der Bedingung einer Zwischenanalyse, wie vom unabhängigen Datenüberwachungsausschuss (IDMC) festgelegt, entblindet. Das IDMC wurde zur Bewertung der Sicherheitsdaten für die Studie zusammengestellt und bewertete auch Wirksamkeitsdaten, wie z. B. das Überleben für die geplante Zwischenanalyse und war für die Abgabe einer Empfehlung verantwortlich, ob die Studie fortgesetzt werden konnte, ob das Protokoll geändert oder ob die Studie abgebrochen werden sollte. Die Studie bestand aus einer Screeningphase, Behandlungsphase und einer Follow-up-Phase (Safety und Survival Follow-up) (siehe Abbildung 4-2).



* Follow-up Phase beinhalten Safety Follow-up und Survival Follow-up. Patienten, die für eine Behandlung nach Fortschreiten der Krankheit nicht in Frage kommen, werden hinsichtlich ihrer Sicherheit und ihres Überlebensstatus weiterverfolgt.

Abbildung 4-2: Design der Studie ASTRUM-005

Krankheitsfortschreitung per RECIST 1.1, Randomisierung unter Beachtung der Stratifizierungsfaktoren Alter (≥ 65 vs. < 65 Jahren), PD-L1 Expressionslevel (negative: TPS < 1 % vs. positive: TPS > 1 %) und Vorhandensein von Hirnmetastasen (ja vs. nein), AUC: Bereich unterhalb der Kurve, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, TPS: Tumor Proportion Score

Screening Phase: Die Screening Phase dauerte von Tag -28 bis Tag -1.

Behandlungsphase: Die Behandlungsphase bestand aus drei-wöchigen Zyklen und begann an dem Tag, an dem die Patienten das erste Studienmedikament erhielten (Tag 1). An Tag 1 des drei-wöchigen Zyklus wurden die Studienmedikamente in der Reihenfolge Serplulimab bzw. Placebo, Carboplatin und Etoposid verabreicht. An beiden darauffolgenden Tagen wurde Etoposid allein gegeben. Nachdem die Patienten vier Zyklen der initialen Studienmedikation bestehend aus Carboplatin, Etoposid und Serplulimab bzw. Placebo erhalten hatten, wurde entweder Serplulimab oder Placebo in der Monotherapie alle drei Wochen gegeben. Die Gabe von Carboplatin und Etoposid war auf vier Zyklen beschränkt.

Die Behandlung mit den Studienmedikamente erfolgte bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zum Auftreten intolerabler Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme oder dem Tod, je nach dem welches Ereignis als erstes auftrat. Wenn bei einem Patienten die erste Krankheitsprogression auftrat und er klinisch stabil war und beabsichtigte, anschließend eine Zweitlinien-Chemotherapie zu erhalten, lag es im Ermessen des Prüfarztes, den Patienten zusätzlich zur Zweitlinien-Chemotherapie mit der verblindeten Serplulimab- oder Placebo-Zuweisung gemäß Prüfplan weiter zu behandeln, und zwar bis zur zweiten Krankheitsprogression, einer unverträglichen Toxizität, dem Tod, der Rücknahme der Einwilligung oder zum Lost-to-Follow-Up. Patienten, die die Erstbehandlung aufgrund einer unerwünschten Arzneimittelwirkung, der Rücknahme der Einwilligung oder aus einem anderen Grund als dem Fortschreiten der Erkrankung endgültig abbrachen, kamen für die Behandlung nach Fortschreiten der Erkrankung nicht in Frage.

Follow-up-Phase: Alle Patienten wurden nach Beendigung der Behandlungsphase weiterbeobachtet. Dreißig Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments fand das Safety Follow-up vor Ort und nach 90 Tagen nach letzter Verabreichung des Studienmedikaments das telefonisches Safety Follow-up statt. Alle zwölf Wochen nach Behandlungsende wurden die Patienten telefonisch bezüglich des Survival Follow-ups kontaktiert. Die mediane Follow-up Dauer betrug 12,32 Monate zum Zeitpunkt der Interimsanalyse mit dem Datenschnitt vom 22.10.2021. Zum zweiten Datenschnitt vom 13.06.2022 lag die mediane Dauer des Follow-ups bei 19,75 Monaten und zum dritten Datenschnitt vom 07.05.2024 bei 42,38 Monaten.

Geplante Analysen und Datenschnitte: Eine Zwischenanalyse wurde durchgeführt, als 66 % (etwa 226) der OS-Ereignisse beobachtet wurden (tatsächlich 246 OS-Ereignisse). Das IDMC überprüfte die unverblindeten Daten bei der Zwischenanalyse und empfahl daraufhin die Studie zu entblinden und die Wirksamkeitsergebnisse zu analysieren, da die vorgegebene Anzahl an Ereignissen erreicht wurde. In dem Fall wurde vom Sponsor die Datenbank gesperrt (1. Datenschnitt: 22. Oktober 2021), die Studie wurde entblindet, und es wurden statistische Analysen durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie bei Patienten mit zuvor unbehandeltem ES-SCLC zu bewerten.

Eine weitere Analyse wurde durchgeführt, als 100 % (342) der OS-Ereignisse beobachtet wurden (tatsächlich 363 OS-Ereignisse). Der Sponsor führte eine Datenbanksperre (2. Datenschnitt bis 13. Juni 2022) und statistische Analysen durch, um die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit in den Behandlungsgruppen zu bewerten. Dieser klinische Studienbericht (CSR)

enthält die Wirksamkeitsdaten aus der Zwischenanalyse (1. Datenschnitt: 22. Oktober 2021 mit 246 beobachteten OS-Ereignissen) und die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus der zweiten Analyse (2. Datenschnitt 13. Juni 2022 mit 363 beobachteten OS-Ereignissen) zur Unterstützung der Einreichung eines Zulassungsantrags für Serplulimab. Die abschließende OS-Analyse wird durchgeführt, wenn alle eingeschlossenen Patienten die Sicherheitsnachbeobachtung 90 Tage nach dem Ende der Behandlung abgeschlossen haben (endgültige Datenbanksperre), um ein besseres Verständnis der Langzeit-Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu erhalten.

Endpunkte und Erhebung

Das primäre Studienziel war die Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid) vs. Placebo in Kombination mit Chemotherapie bei bisher unbehandelten Patienten mit ES-SCLC anhand folgender Endpunkte:

- Primärer Endpunkt:
    - Gesamtüberleben (OS)
- Sekundäre Endpunkte:
    - Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch den unabhängigen radiologischen Prüfungsausschuss (IRRC) auf der Grundlage der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1
    - PFS-Bewertung durch den Prüfer auf der Grundlage von RECIST 1.1 und dem modifizierten RECIST 1.1 für immunbasierte Therapien (iRECIST)
    - PFS2, bewertet durch den Prüfer auf der Grundlage von RECIST 1.1
    - Objektive Ansprechrate (ORR), bewertet durch das IRRC und Prüfer auf der Grundlage von RECIST 1.1
    - Dauer des Ansprechens (DOR), bewertet durch das IRRC und des Prüfers auf der Grundlage von RECIST 1.1

Das sekundäre Studienziel war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Serplulimab in Kombination mit einer Chemotherapie vs. Placebo in Kombination mit Chemotherapie bei bisher unbehandelten Patienten mit ES-SCLC anhand folgender Endpunkte:

- Vergleich der unerwünschten Ereignisse (AE) (einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse [SAE]), Laboruntersuchungen (Routine-Blutuntersuchung, Blutchemie, Gerinnungsfunktion, Urinanalyse, Herzmuskelfunktion und Schilddrüsenfunktion), 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), Vitalparameter und körperliche Untersuchung, usw.) von Arm 1 vs. Arm 2
- Pharmakokinetik (PK) Endpunkt (Konzentration von Serplulimab im Serum)
- Immunogenitätsendpunkt (Serplulimab-Anti-Drug-Antikörper (ADA)-Positiv-Rate)
- Biomarker-Endpunkt (Beziehung zwischen PD-L1-Expression, MSI (Mikrosatelliten Instabilität), Tumormutationslast (TMB) im Tumorgewebe und Wirksamkeit

- Lebensqualität: European Quality of Life 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index (EQ-5D-5L), European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13 (EORTC QLQ-LC13))

Die Studie hatte auch ein exploratives Ziel, welches die Bestimmung des Zusammenhangs zwischen SCLC-Subtypen und dem Behandlungsergebnis beinhielt, um Biomarker zu bestimmen, die ein potenzielles Ansprechen auf die Behandlung mit Serplulimab vorhersagen können. Hierfür wurde die Expression von verschiedenen Biomarkern untersucht.

Die verschiedenen Endpunkte während der Behandlungsphase wurden alle sechs Wochen (± 7 Tage) für 48 Wochen, und danach alle 9 Wochen (± 7 Tage) ermittelt. Dafür wurden CT oder MRT-Untersuchungen herangezogen. In der Follow-up-Phase wurde das Safety Follow-up 30 Tage nach letzter Verabreichung der Studienmedikamente sowie ein zweites telefonisches Safety Follow-up 90 Tage nach letzter Verabreichung der Studienmedikamente, durchgeführt. Das Survival Follow-up wurde alle zwölf Wochen (± 7 Tage) erhoben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ASTRUM-005 ist ursprünglich für den asiatischen Markt konzipiert worden. Auch wenn sämtliche eingeschlossenen Patienten nach der gültigen deutschen Fachinformation mit Serplulimab behandelt wurden, wurde der direkte Vergleich zu Placebo erhoben und nicht wie im deutschen Versorgungsalltag üblich zu Atezolizumab oder Durvalumab. Beide Wirkstoffe waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns weder in Asien noch Europa zugelassen. Somit kann der direkte Vergleich zu Placebo nicht für die Herleitung der medizinischen Wirksamkeit und des medizinischen Zusatznutzens von Serplulimab herangezogen werden. Stattdessen wurde post hoc ein indirekter Vergleich durchgeführt, der die Basis der Nutzenbewertung darstellt.

Das Konzept der Studie bringt mit sich, dass ein Großteil der Patienten der Studie ASTRUM-005 asiatischer Herkunft war. Auch wenn es sich bei der vorliegenden Indikation mit Serplulimab um eine Erstlinientherapie des ES-SCLC handelt und damit länderspezifische Vortherapien entfallen, stellt sich trotzdem die Frage, ob die eingeschlossenen Patienten der asiatischen und nicht-asiatischen Subgruppe zur Baseline hinsichtlich demographischer Charakteristika und krankheitsspezifischer Charakteristika vergleichbar sind. Um diese Punkte zu analysieren, wurden im Detail beide Subgruppen zu Studienbeginn miteinander verglichen.

Es zeigte sich, dass in beiden Behandlungsarmen der Hauptanteil der Patienten männlich waren. Auch in Deutschland ist mit 64,7 % das männliche Geschlecht häufiger von SCLC betroffen (31).

Das mittlere Alter der Patienten der nicht-asiatischen Subgruppe betrug 60,8 Jahre und ist mit dem mittleren Alter der deutschen SCLC-Patienten zur Zeit der Diagnose vergleichbar, welches 66,9 Jahre beträgt (31).

In der nicht-asiatischen Subgruppe der Studie waren etwa 90 % der Patienten ehemalige oder aktive Raucher. In der Gesamtheit spiegelt dies die Schätzungen, dass 60 % alle Lungenkrebsfälle bei Frauen und 90 % aller Lungenkrebsfälle bei Männern auf Rauchen zurückzuführen ist (32).

Hinsichtlich der Krankheitscharakteristika wurden der Großteil der Patienten dieser Studie zur Zeit der Erstdiagnose in Stadium IV eingeordnet, was mit dem deutschen Versorgungskontext übereinstimmt, da laut Robert Koch Institut über > 50 % der Lungenkrebspatienten zur Zeit der Erstdiagnose bereits ein Stadium IV aufweisen (33).

In der Gesamtschau sind die Patientencharakteristika und die Ergebnisse der nicht-asiatischen Subgruppe der ASTRUM-005 Studie, hinsichtlich des Alters, Geschlecht, Ethnie, Raucherstatus und Behandlungsrealität weitestgehend auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Um zu überprüfen, ob die Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab in der nicht-asiatischen und asiatischen Subgruppe vergleichbar sind, wurden im Abschnitt 4.3.1.3 die Ergebnisse je erhobenen Endpunkt deskriptiv im Vergleich zur ITT-Population aufgeführt. Es zeigte sich in sämtlichen Endpunkten, dass die beobachteten Effekte von Serplulimab in beiden Subgruppen gleichgerichtet sind. Da die Ergebnisse zwischen beiden Subgruppen vergleichbar sind, ist somit die gesamte ITT-Population geeignet, aussagekräftige Ergebnisse für den deutschen Versorgungskontext ableiten zu können.

Die vorliegende Patientenpopulation der Erkrankten in der GKV mit 3.167 bis 7.905 ist gering. Diese Studie liefert somit eine Evidenz, die auch für deutsche Patienten von hoher Relevanz ist und nicht unberücksichtigt bleiben darf – und dies von einem neuen Wirkstoff, der eine Alternative zu den bereits etablierten Therapien darstellt, der zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil führte.

Studie ASTRIDE

Studiendesign

Die Studie ASTRIDE ist eine zweiarmige, offene (open-label), randomisierte (1:1) und multizentrische klinische Phase-III-Studie. Primäres Ziel dieser Studie war die Bewertung der klinischen Wirksamkeit von Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid) im Vergleich zu Atezolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC). Die Studie ist nicht als Überlegenheitsstudie ausgelegt.

Die eingeschlossenen Patienten durften zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung des ES-SCLC erhalten haben und mussten einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 oder 1) aufweisen. Patienten mit zuvor behandeltem kleinzelligem Lungenkarzinom im begrenzten

Stadium (LS-SCLC) konnten eingeschlossen werden, sofern die Behandlung mit kurativer Intention erfolgt war und ein behandlungsfreies Intervall von mindestens sechs Monaten zwischen der letzten Therapie und der Diagnose eines ES-SCLC bestand.

Darüber hinaus mussten die Patienten mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST 1.1 aufweisen sowie eine ausreichende Funktion der wichtigsten Organsysteme. Patienten mit aktiven oder symptomatischen ZNS-Metastasen waren ausgeschlossen, während Patienten mit stabilen oder asymptomatischen Hirnmetastasen unter definierten Bedingungen eingeschlossen werden konnten.

Randomisierung und Stratifizierung

Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral über das Interactive Web Response System / Interactive Voice Response System (IWRS / IVRS) im Verhältnis 1:1 in den Serplulimab + Chemotherapie-Arm (101 Patienten) beziehungsweise in den Atezolizumab + Chemotherapie-Arm (100 Patienten).

Eine detaillierte Stratifizierung der Randomisierung (z. B. nach Biomarkern oder klinischen Faktoren) wird im vorliegenden Studiendokument nicht explizit beschrieben.

Studienmedikation

Nach der Randomisierung begann die Behandlungsperiode, die aus einem dreiwöchigen Zyklus Serplulimab + Chemotherapie beziehungsweise Atezolizumab + Chemotherapie bestand. Die Behandlungen wurden fortgeführt bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität, bis zum Tod, bis zum Abbruch durch den Patienten oder Entscheidung des Prüfarztes, bis zum Widerruf der Einwilligung nach Aufklärung, bis zur Schwangerschaft, bis zur Nichteinhaltung der Studienvorgaben, aus administrativen Gründen oder aus anderen im Prüfplan definierten Gründen, je nachdem, was zuerst eintrat.

Das Dosierungsfenster betrug ± drei Tage ab dem geplanten Verabreichungsdatum (ab dem Datum der ersten Dosis). Medikamente, die außerhalb dieses Fensters verabreicht wurden, galten als verspätete Dosis, und die nachfolgenden Dosen wurden entsprechend dem tatsächlichen Datum der letzten Verabreichung angepasst. Wurde die Chemotherapie aufgrund von Toxizität oder aus anderen Gründen in einem Zyklus nicht verabreicht, wurde dieser Zyklus nicht als kombinierter Chemotherapiezyklus gezählt.

Die Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid war auf maximal vier Zyklen beschränkt. Nach Abschluss dieser vier Zyklen wurde die Chemotherapie beendet und die Behandlung mit Serplulimab beziehungsweise Atezolizumab als Monotherapie fortgeführt.

Serplulimab bzw. Atezolizumab

Die Verabreichung von Serplulimab beziehungsweise Atezolizumab erfolgte offen (open-label).

Serplulimab wurde mit einer Dosis von 300 mg intravenös über 60 (± 10) Minuten an Tag 1 eines jeden Zyklus im Abstand von drei Wochen verabreicht. Bei guter Verträglichkeit konnte die Infusionsdauer in nachfolgenden Zyklen auf 30 (± 10) Minuten verkürzt werden.

Atezolizumab wurde mit einer Dosis von 1200 mg intravenös über 60 (± 15) Minuten an Tag 1 eines jeden Zyklus im Abstand von drei Wochen verabreicht. Bei Ausbleiben von Infusionsreaktionen konnte die Infusionsdauer in den folgenden Zyklen auf 30 (± 10) Minuten reduziert werden.

Carboplatin

Carboplatin wurde mit AUC = 5, maximal 750 mg intravenös an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht. Die Carboplatin-Dosis wurde anhand der Calvert Formel berechnet:

- Carboplatin-Dosis (mg) = Ziel-AUC × [(CrCl (mL/min) + 25)]

Die Kreatinin-Clearance (CrCl) wurde nach der Cockroft-Gault-Formel auf der Grundlage des letzten Serumkreatinins und des Körpergewichts des Patienten berechnet. Wenn der CrCl-Wert nach der Cockroft-Gault-Formel > 125 mL/min war, musste die CrCl nach einer alternativen Formel gemäß dem Standard des Studienorts berechnet werden oder wurde auf 125 mL/min begrenzt. An Tag 1 wurde Carboplatin nach der Serplulimab- bzw. Placebo-Infusion gegeben. Carboplatin wurde für ein Maximum von vier Zyklen verabreicht.

Etoposid

Etoposid wurde mit 100 mg/m^2 intravenös an Tag 1, 2 und 3 eines jeden Zyklus verabreicht. An Tag 1 wurde Etoposid nach der Carboplatin-Infusion gegeben. Etoposid wurde für ein Maximum von vier Zyklen verabreicht.

Modifikation der Dosierungen

Dosisanpassungen waren in der Studie erlaubt. Im Falle von infusionsbedingten Reaktionen oder anderen behandlungsbedingten Nebenwirkungen konnte die Infusionsdauer von Serplulimab beziehungsweise Atezolizumab angepasst werden. Bei Auftreten schwerwiegender oder nicht tolerierbarer Toxizitäten wurde die Behandlung unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt und eine geeignete symptomatische Therapie eingeleitet.

Wenn die Toxizität nach Einschätzung des Prüfarztes nur mit einem der Studienmedikamente in Zusammenhang stand (Serplulimab, Atezolizumab, Carboplatin oder Etoposid), konnten entsprechende Maßnahmen (z. B. Verzögerung oder Absetzen) für dieses spezifische Medikament ergriffen werden, während die übrige Behandlung fortgesetzt werden konnte, sofern keine Kontraindikationen vorlagen.

Im Falle von behandlungsbedingten Toxizitäten konnte die Gabe eines oder mehrerer Studienmedikamente verzögert werden. Falls eine Unterbrechung der Chemotherapie erforderlich war, wurde dieser Zyklus nicht als kombinierter Chemotherapiezyklus gewertet. Eine Wiederaufnahme der Therapie konnte erfolgen, sobald sich der Zustand des Patienten ausreichend gebessert hatte und eine erneute Gabe aus ärztlicher Sicht vertretbar war.

Für Carboplatin und Etoposid waren Dosisanpassungen entsprechend den klinischen Standards und den jeweiligen Fachinformationen möglich. Eine einmal reduzierte Dosis wurde in der Regel nicht wieder auf das ursprüngliche Niveau gesteigert.

Die Behandlung mit Serplulimab beziehungsweise Atezolizumab konnte verzögert, jedoch bei Auftreten nicht tolerierbarer Toxizitäten oder anhaltender Unterbrechung dauerhaft beendet werden. Die Entscheidung über Dosisanpassungen, Unterbrechungen oder Absetzen der Therapie lag im Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung des klinischen Zustands des Patienten.

Vorherige und begleitende Therapie

Zu den Medikamenten oder Behandlungen, die während des Behandlungszeitraums der Studie nicht erlaubt waren, gehörten:

- Jede weitere systemische antitumorale Therapie, einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie, biologischer Therapie oder molekular zielgerichteter Therapie, die nicht Bestandteil des Studienprotokolls war
- Anwendung systemischer immunsuppressiver Medikamente (z. B. systemische Kortikosteroide in einer Dosis > 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag oder andere Immunsuppressiva), sofern keine medizinische Notwendigkeit bestand Ausnahmen bestanden für:
    - Die Anwendung von Kortikosteroiden zur Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen
    - Die kurzfristige Anwendung von Kortikosteroiden im Rahmen einer unterstützenden Therapie (z. B. Antiemese oder Prophylaxe von Überempfindlichkeitsreaktionen)
    - Die Anwendung inhalativer, topischer oder niedrig dosierter systemischer Kortikosteroide bei entsprechender Indikation
    - Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung sowie während der Studie

Zu den während der Studie erlaubten Begleittherapien gehörten:

- Behandlung von Komplikationen, unerwünschten Ereignissen oder Symptomen (einschließlich Blutpräparate, Bluttransfusionen, Infusionen, Antibiotika, Medikamente gegen Durchfall usw.), mit Ausnahme von Medikamenten/Therapien, von denen zu

erwarten ist, dass sie die Auswertung der Studie beeinträchtigen (oder mit ihr interagieren)

- Unterstützende symptomatische Therapien, einschließlich Antibiotika, Antiemetika, Infusionen, Bluttransfusionen und weiterer unterstützender Maßnahmen
- Behandlung von Begleiterkrankungen oder Komplikationen, sofern diese die Studiendurchführung oder Endpunktbewertung nicht beeinflussten
- Ernährungsunterstützende Maßnahmen sowie weitere medizinisch notwendige Therapien nach Ermessen des Prüfarztes

Studienschema

Im Rahmen dieser Phase-III-Studie wurden insgesamt 201 Patienten randomisiert und in die Intent-to-Treat (ITT)-Population eingeschlossen. Davon wurden 101 Patienten dem Serplulimab-Arm in Kombination mit Chemotherapie und 100 Patienten dem Atezolizumab-Arm in Kombination mit Chemotherapie zugeteilt. Die Behandlung erfolgte offen (open-label), sodass keine Verblindung der Therapiezuweisung vorlag. Eine Entblindung war daher im Studienverlauf nicht erforderlich. Die Studie bestand aus einer Screeningphase, einer Behandlungsphase sowie einer Follow-up-Phase. Die Screeningphase diente der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. In der anschließenden Behandlungsphase erhielten die Patienten die zugewiesene Therapie in dreiwöchigen Zyklen bis zum Eintreten vordefinierter Abbruchkriterien. Nach Beendigung der Behandlung wurden die Patienten in eine Nachbeobachtungsphase überführt, die sowohl die Erfassung von Sicherheitsdaten als auch die Nachverfolgung des Überlebens umfasste. Eine geplante Zwischenanalyse wurde durchgeführt, sobald Daten zur objektiven Ansprechrate (ORR) von etwa 200 Patienten vorlagen.

Screening Phase: Die Screening-Phase dauerte von Tag −28 bis Tag −1 und diente der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Eignung der Patienten für die Studienteilnahme.

Behandlungsphase: Die Behandlungsphase bestand aus dreiwöchigen Zyklen und begann an dem Tag, an dem die Patienten das erste Studienmedikament erhielten (Tag 1).

An Tag 1 jedes Zyklus wurden die Studienmedikamente in der Reihenfolge Serplulimab beziehungsweise Atezolizumab, gefolgt von Carboplatin und anschließend Etoposid verabreicht. An den Tagen 2 und 3 wurde Etoposid als Monotherapie gegeben.

Nach vier Zyklen der Kombinationsbehandlung mit Carboplatin und Etoposid wurde die Chemotherapie beendet, während die Behandlung mit Serplulimab beziehungsweise

Atezolizumab als Monotherapie alle drei Wochen fortgeführt wurde. Die Gabe von Carboplatin und Etoposid war auf maximal vier Zyklen beschränkt.

Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität, Tod, Widerruf der Einwilligung oder anderen protokolldefinierten Abbruchkriterien fortgeführt, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.

Follow-up-Phase: Alle Patienten wurden nach Beendigung der Behandlungsphase weiter beobachtet. Die Follow-up-Phase umfasste sowohl die Erhebung von Sicherheitsdaten als auch die Nachverfolgung des Gesamtüberlebens.

Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 18.02.2026 insgesamt 14,06 Monate.

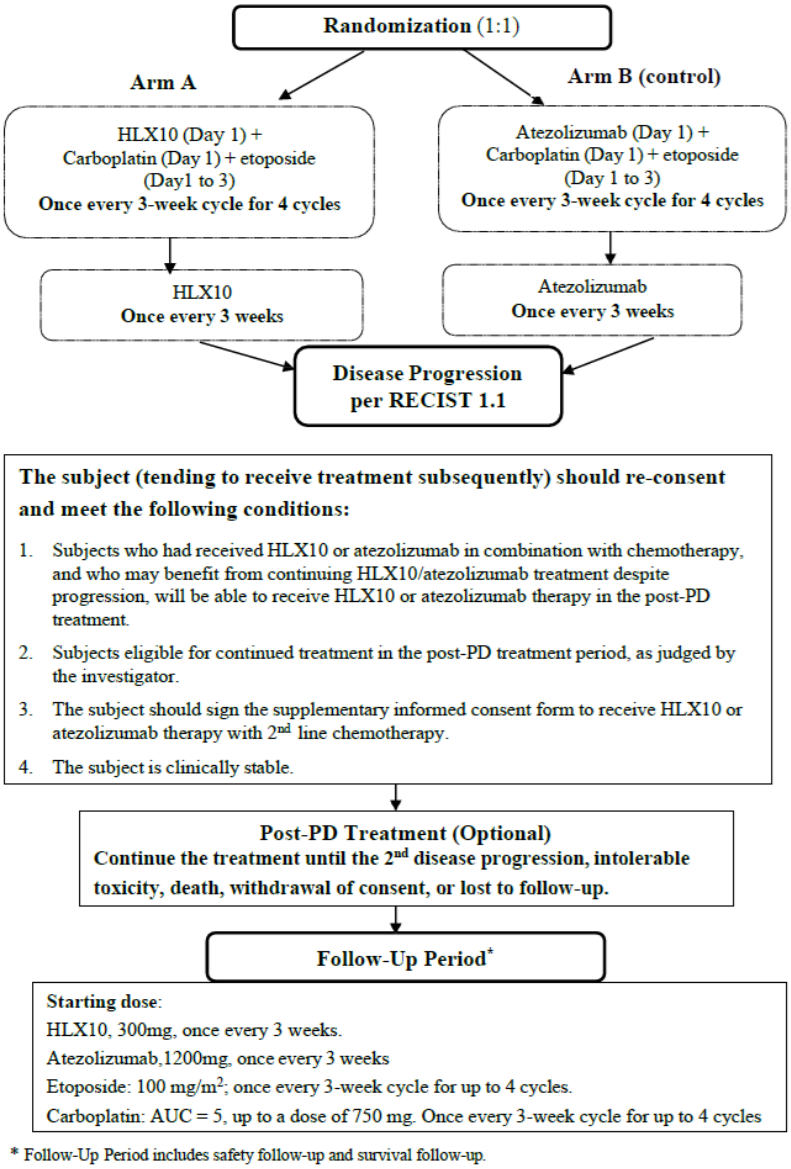


Abbildung 4-3: Design der Studie ASTRIDE

Geplante Analysen und Datenschnitte: Eine Zwischenanalyse war geplant, sobald Daten zur objektiven Ansprechrate (ORR) von etwa 200 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 18 Wochen vorlagen.

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist etwa 12 Monate nach Rekrutierung des letzten Patienten vorgesehen.

Ein zentraler Datenschnitt erfolgte am 18.02.2026, auf dessen Grundlage die vorliegenden Analysen durchgeführt wurden. Angaben zu einem unabhängigen Data Monitoring Committee (IDMC) oder zu spezifischen Entblindungsverfahren sind im vorliegenden Studiendokument nicht beschrieben.

Endpunkte und Erhebung

Das primäre Studienziel war die Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid) vs. Atezolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei bisher unbehandelten Patienten mit ES-SCLC anhand folgender Endpunkte:

- Primärer Endpunkt:
  - Gesamtüberleben (OS)
- Sekundäre Endpunkte:
  - Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch den unabhängigen radiologischen Prüfungsausschuss (IRRC) auf der Grundlage der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1
  - PFS-Bewertung durch den Prüfer auf der Grundlage von RECIST 1.1 und dem modifizierten RECIST 1.1 für immunbasierte Therapien (iRECIST)
  - PFS2, bewertet durch den Prüfer auf der Grundlage von RECIST 1.1
  - Objektive Ansprechrate (ORR), bewertet durch das IRRC und Prüfer auf der Grundlage von RECIST 1.1
  - Dauer des Ansprechens (DOR), bewertet durch das IRRC und des Prüfers auf der Grundlage von RECIST 1.1

Das sekundäre Studienziel war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Serplulimab in Kombination mit einer Chemotherapie vs. Atezolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei bisher unbehandelten Patienten mit ES-SCLC anhand folgender Endpunkte:

- Vergleich der unerwünschten Ereignisse (AE) (einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse [SAE]), Laboruntersuchungen (Routine-Blutuntersuchung, Blutchemie, Gerinnungsfunktion, Urinanalyse, Herzmuskelfunktion und

Schilddrüsenfunktion), 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), Vitalparameter und körperliche Untersuchung, usw.) von Arm 1 vs. Arm 2

- Pharmakokinetik (PK) Endpunkt (Konzentration von Serplulimab im Serum)
- Geschätzte pharmakokinetische Exposition (Cmin,ss, Cavg,ss, Cmax,ss usw.) von Serplulimab
- Immunogenitätsendpunkt (Serplulimab-Anti-Drug-Antikörper (ADA)-Positiv-Rate)
- Lebensqualität
- Mögliche prognostische und prädiktive Biomarker, darunter die PD-L1-Expression im Tumorgewebe und SCLC-bezogene Blutbiomarker

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ASTRIDE wurde primär in den USA durchgeführt und untersuchte den direkten Vergleich von Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei Patienten mit ES-SCLC. Im Gegensatz zur ASTRUM-005-Studie wurde somit ein aktiver Vergleich mit einem im klinischen Alltag etablierten Immuncheckpoint-Inhibitor durchgeführt, wodurch die Ergebnisse grundsätzlich eine höhere direkte Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aufweisen.

Da Atezolizumab bereits Teil des etablierten Therapiestandards in der Erstlinienbehandlung des ES-SCLC ist, entspricht das Studiendesign der ASTRIDE-Studie weitgehend der klinischen Praxis in Deutschland. Somit kann der Vergleich zwischen Serplulimab und Atezolizumab direkt zur Bewertung der relativen Wirksamkeit und Sicherheit im Versorgungskontext herangezogen werden. Im G-BA Beratungsgespräch am 09. Oktober 2024 (Beratungsanforderung 2024-B-192) wurde für das Erstverfahren von Serplulimab in dieser Indikation Atezolizumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid als zVT festgelegt.

Die eingeschlossene Patientenpopulation besteht aus einer US-amerikanischen Population. Die demographischen und klinischen Charakteristika wie Alter, Allgemeinzustand (ECOG 0–1) sowie Krankheitsstadium sind grundsätzlich mit der Patientenpopulation im deutschen Versorgungskontext vergleichbar.

Durch den Einschluss unbehandelter Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom (ES-SCLC) entspricht die untersuchte Population der klinischen Situation der Erstlinientherapie, wie sie auch in Deutschland vorliegt. Länderspezifische Unterschiede durch vorherige Therapien spielen daher keine wesentliche Rolle.

Darüber hinaus wurden standardisierte und international etablierte Endpunkte wie OS, PFS sowie ORR verwendet, die eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien und eine Einordnung in den deutschen Versorgungskontext ermöglichen.

In der Gesamtschau ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der ASTRIDE-Studie aufgrund des direkten Vergleichs mit einem etablierten Standardtherapeutikum sowie der vergleichbaren Patientenpopulation grundsätzlich gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ASTRUM-005	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASTRIDE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Randomisierung der Studien ASTRUM-005 und ASTRIDE geschah unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren mit einem interaktiven Web-Reaktionssystem (Interactive Web Response System; IWRS) /interaktiven Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System; IVRS) nach der Einwilligungserklärung der Patienten im Verhältnis 2:1. Aufgrund der Randomisierungsmethode kann davon ausgegangen werden, dass eine adäquate Randomisierungssequenz erzeugt wurde. Das Studiendesign der Studie ASTRUM-005 war doppelblind, d. h. der Patient und die behandelnde Person waren hinsichtlich der Prüfmedikation verblindet. Die ASTRIDE Studie hingegen war offen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, wurden identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotential der Studie ASTRUM-005 als niedrig und der Studie ASTRIDE aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kategorie	Endpunkt
ASTRUM-005	Mortalität	Gesamtüberleben (OS)
	Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS)
		Tumoransprechen (ORR, DOR)
		Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
		Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13
		Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-5L VAS
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ C30
	Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (AE)
ASTRIDE[a]	Mortalität	Gesamtüberleben (OS)
	Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS)
		Tumoransprechen (ORR, DOR)
	Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (AE)

a: Von der ASTRIDE Studie liegen derzeit nur Interimsdaten vor.

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (Adverse events); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of response); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; ORR: Objektive Ansprechrate (Overall response rate); OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival); VAS: visuelle Analogskala (visual analogue scale)

4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – 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 4.2.5.2.1). 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.

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 4-21: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	**Definition** Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus beliebiger Ursache.
ASTRUM-005	**Zensierung** Patienten ohne Todesnachweis wurden zum letzten bekannten Datum des Überlebens zensiert. Patienten, die während des Studienzeitraums keine Angaben zur Nachbeobachtung gemacht hatten, wurden am Tag der Randomisierung zensiert. **Auswertung** Die Ergebnisse des Endpunktes werden für den Serplulimab-Arm der ITT-Population und der Subgruppe nicht-asiatisch versus asiatisch deskriptiv aufgeführt. Das mediane OS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Brookmeyer-Crowley-Methode wurde verwendet, um das 95 %-ige KI für das mediane OS zu berechnen.
ASTRIDE	**Zensierung** Keine Angaben verfügbar. **Auswertung** Das Hazard Ratio (HR) von Serplulimab plus Chemotherapie/Atezolizumab plus Chemotherapie und das entsprechende 95 %-KI wurden mit Hilfe eines COX-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Die mediane Gesamtüberlebenszeit (OS) jedes Arms wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, und das entsprechende 95 %-KI wird unter Verwendung der Logarithmus-Transformation (basierend auf der Normalverteilungsnäherung) mit Rücktransformation auf die nicht transformierte Skala berechnet. Die abschließende effektive OS-Analyse wird zwölf Monate nach Aufnahme des letzten Patienten durchgeführt.
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (Overall survival)	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
ASTRUM-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASTRIDE	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

ASTRUM-005

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

ASTRIDE

ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zwar waren die Endpunkterheber nicht verblindet, jedoch handelt es sich bei Gesamtüberleben um einen objektiven Endpunkt. Der Tod eines Patienten stellt ein eindeutig feststellbares Ereignis dar, dessen Erhebung und Dokumentation nicht durch die Kenntnis der Behandlungszuordnung beeinflusst werden kann. Eine systematische Verzerrung der Endpunkterfassung aufgrund der fehlenden Verblindung ist daher nicht zu erwarten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

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

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

Studie ASTRUM-005

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASTRUM-005

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Datenschnitt 1			
Anzahl der Todesfälle, n (%)	146 (37,5)	43 (33,9)	103 (39,3)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	243 (62,5)	84 (66,1)	159 (60,7)
OS (Monate) Median (95 % KI)[b] Min, Max	15,38 (13,27; n.b.) 0,2; 24,8	12,55 (11,34; n.b.) 0,2; 18,0	16,03 (13,34; n.b.) 0,5; 24,8
Datenschnitt 2			
Anzahl der Todesfälle, n (%)	223 (57,3)	66 (52,0)	157 (59,9)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	166 (42,7)	61 (48,0)	105 (40,1)
OS (Monate) Median (95 % KI)[b] Min, Max	15,80 (14,13; 17,58) 0,2; 32,5	15,64 (12,65; 18,46) 0,2; 24,3	15,9 (13,86; 17,87) 0,5; 32,5
Datenschnitt 3			
Anzahl der Todesfälle, n (%)	280 (72,0)	86 (67,7)	194 (74,0)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	109 (28,0)	41 (32,3)	68 (26,0)
OS (Monate) Median (95 % KI)[b] Min, Max	15,77 (13,9; 17,41) 0,2; 53,5	15,64 (12,65; 17,81) 0,2; 46,1	15,77 (13,34; 17,87) 0,5; 53,5

Datenschnitt 1: 22. Oktober 2021
Datenschnitt 2: 13. Juni 2022
Datenschnitt 3: 07. Mai 2024
a: Carboplatin und Etoposid
b: Die Brookmeyer-Crowley-Methode wurde verwendet, um das 95 %-ige KI für das mediane OS zu berechnen

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; n.b.: nicht berechnet; OS: Gesamtüberleben (Overall survival)

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben sind in der Studie ASTRUM-005

Tabelle 4-23 dargestellt.

Die ITT-Population, die Serplulimab + Chemo erhielt, umfasste 389 Patienten, von denen 146 (37,5 %) zum Datenschnitt 1 (22. Oktober 2021) verstorben waren. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 15,38 Monate (95 %-KI = [13,27; n.b.]), mit einem Minimum von 0,2 Monaten und einem Maximum von 24,8 Monaten. Zum Datenschnitt 2 (13. Juni 2022) waren 223 (57,3 %) der Patienten verstorben, das mediane OS lag bei 15,80 Monaten (95 %-KI = [14,13; 17,58]), mit einem Minimum von 0,2 Monaten und einem Maximum von 32,5 Monaten. Zum Datenschnitt 3 (07. Mai 2024) waren 280 (72,0 %) der Patienten verstorben, das mediane OS betrug 15,77 Monate (95 %-KI = [13,9; 17.41]), mit einem Minimum von 0,2 Monaten und einem Maximum von 53,5 Monaten.

Bei den nicht-asiatischen Patienten, die Serplulimab + Chemo erhielten (N = 127), waren zum 1. Datenschnitt 43 (33,9 %) Patienten verstorben. Es zeigte sich ein medianes OS von 12,55 Monate (95 %-KI = [11,34; n.b.]), mit einem Minimum von 0,2 Monaten und einem Maximum von 18,0 Monaten. Zum Datenschnitt 2 waren 66 (52,0 %) Patienten verstorben, das mediane OS lag bei 15,64 Monaten (95 %-KI = [12,65; 18,46]), mit einem Minimum von 0,2 Monaten und einem Maximum von 24,3 Monaten. Zum Datenschnitt 3 waren 86 (67,7 %) Patienten verstorben, es wurde ein medianes OS von 15,64 Monate (95 %-KI = [12,65; 17,81]), mit einem Minimum von 0,2 Monaten und einem Maximum von 46,1 Monaten, festgestellt.

Bei den asiatischen Patienten, die Serplulimab + Chemo erhielten (N = 262), waren zum 1. Datenschnitt 103 (39,3 %) Patienten verstorben. Das mediane OS betrug 16,03 Monate (95 %-KI = [13,34; n.b.]), mit einem Minimum von 0,5 Monaten und einem Maximum von 24,8 Monaten. Zum Datenschnitt 2 waren 157 (59,9 %) Patienten verstorben. Es zeigte sich ein medianes OS von 15,9 Monaten (95 %-KI = [13,86; 17,87]), mit einem Minimum von 0,5 Monaten und einem Maximum von 32,5 Monaten. Zum Datenschnitt 3 waren 194 (74,0 %) Patienten verstorben, das mediane OS lag bei 15,77 Monaten (95 %-KI = [13,34; 17,87]), mit einem Minimum von 0,5 Monaten und einem Maximum von 53,5 Monaten.

Insgesamt zeigen sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in allen Datenschnitten gleichgerichtete Ergebnisse für die dargestellten Analysepopulationen. Das mediane OS war zwischen den Populationen vergleichbar und lag bei den Datenschnitten zwischen 15 und 16 Monaten.

Studie ASTRIDE

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASTRIDE

	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	**Atezolizumab + Chemo[a] N = 100**	**Serplulimab + Chemo[a, b] N = 82**	**Atezolizumab + Chemo[a, b] N = 76**
Median Follow-Up (in Monate)	14,06		16,69	
Anzahl der Todesfälle, n (%)	50 (49,5)	58 (58,0)	41 (50,0)	46 (60,5)
OS (in Monate) Median (95 % KI)[c]	12,39 (8,97; 17,87)	10,15 (8,41; 13,21)	13,37 (8,97; 18,92)	10,84 (8,48; 13,57)
Hazard Ratio (95 % KI)[d]	0,82 (0,56; 1,20)		0,77 (0,50; 1,17)	
Kaplan-Meier-Schätzer (95 % KI) bei:				
6 Monate	77,72 (67,87; 84,88)	77,81 (67,99; 84,94)	76,95 (65,91; 84,82)	77,48 (65,84; 85,57)
12 Monate	52,38 (40,78; 62,73)	41,41 (30,15; 52,29)	54,67 (41,99; 65,69)	42,20 (29,33; 54,50)
18 Monate	34,86 (22,70; 47,29)	31,95 (21,09; 43,33)	37,67 (24,44; 50,84)	31,18 (19,24; 43,86)
24 Monate	32,18 (20,12; 44,85)	17,57 (8,10; 30,04)	34,77 (21,66; 48,21)	17,15 (7,59; 29,93)

a Carboplatin und Etoposid

b Subpopulation ohne einen Zyklus Chemo

c: Die mediane Gesamtüberlebenszeit (OS) jedes Arms wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, und das entsprechende 95 %-KI wird unter Verwendung der Logarithmus-Transformation (basierend auf der Normalverteilungsnäherung) mit Rücktransformation auf die nicht transformierte Skala berechnet.

d: Das Hazard Ratio (HR) von Serplulimab plus Chemotherapie/Atezolizumab plus Chemotherapie und das entsprechende 95 %-KI wurden mit Hilfe eines COX-Proportional-Hazards-Modells geschätzt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie ASTRIDE sind in Tabelle 4-24 dargestellt. In der Gesamtpopulation (N = 101 vs. N = 100) betrug das mediane Follow-up 14,06 Monate, in der Subpopulation ohne einen Zyklus Chemotherapie 16,69 Monate.

In der Gesamtpopulation verstarben unter Serplulimab + Chemotherapie 50 Patienten (49,5 %) und unter Atezolizumab + Chemotherapie 58 Patienten (58,0 %). In der Subpopulation lagen die entsprechenden Werte bei 41 (50,0 %) bzw. 46 (60,5 %) Todesfällen. Das mediane Gesamtüberleben betrug 12,39 Monate unter Serplulimab + Chemotherapie und 10,15 Monate unter Atezolizumab + Chemotherapie; in der Subpopulation lag es bei 13,37 Monaten bzw. 10,84 Monaten. Die Hazard Ratio betrug 0,82 (95 %-KI = [0,56; 1,20]) in der Gesamtpopulation und 0,77 (95 %-KI = [0,50; 1,17]) in der Subpopulation.

Die Kaplan-Meier-Schätzer zeigten zu allen betrachteten Zeitpunkten vergleichbare Verläufe zwischen den Behandlungsarmen, mit höheren Überlebensraten im Serplulimab-Arm nach 12, 18 und 24 Monaten. Nach 24 Monaten war die Kaplan-Meier-Schätzer unter Serplulimab mit 32,18 (95 %-KI = [20,12; 44,85]) fast doppelt so groß wie unter Atezolizumab mit 17,57 (95 %-KI = [8,10; 30,04]).

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.

Der in der Studie ASTRUM-005 durchgeführte direkte Vergleich zwischen Serplulimab und Placebo im Anwendungsgebiet von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid in der Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aus dem Grund wurde mit diesen Daten keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie detailliert im Abschnitt 4.2 aufgeführt, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext der Studien ASTRUM-005 und ASTRIDE ausgegangen werden.

4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – 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 von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	**Definition** Das Progressionsfreie Überleben (PFS) wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten registrierten Progress oder Tod aus beliebiger Ursache (je nachdem, was zuerst eintrat). **Erhebung** Die Krankheitsprogression wurde mit Hilfe des RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) anhand bildgebender Verfahren beurteilt. Das Ansprechen des Tumors wurde über das Ansprechen auf Ziel- und Nichtziel-Läsionen sowie das Auftreten neuer Läsionen und dem Verschwinden alter Läsionen bewertet.
ASTRUM-005	**Zensierung** Patienten, die am Ende der Studie oder am Stichtag nicht erkrankt/verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten effektiven Tumorbewertung zensiert. Patienten, die sich während der Studie keiner Tumorbeurteilung unterzogen und nicht am Ende der Studie oder beim Datenschnitt verstarben, wurden am Tag der Randomisierung zensiert. Patienten, die keinen Progress erlebten und eine nicht im Protokoll vorgesehene Krebsbehandlung begonnen hatten, wurden am Tag der letzten effektiven Tumorbeurteilung vor der Krebsbehandlung zensiert. Patienten, bei denen es vor der Entblindung zu einer größeren Protokollabweichung kam, die sich auf die Wirksamkeitsanalyse auswirkte, wurden am Tag der letzten effektiven Tumorbeurteilung vor dem Tag der größeren Protokollabweichung zensiert. Patienten, bei denen der erste Progress nach der Zweitlinie der Krebstherapie eintrat, wurden am Tag der letzten effektiven Tumorbeurteilung vor dem Beginn der Zweitlinie zensiert. **Auswertung** Die Ergebnisse des Endpunktes werden für den Serplulimab-Arm der ITT-Population und der Subgruppe nicht-asiatisch versus asiatisch deskriptiv aufgeführt. Die Brookmeyer-Crowley-Methode wurde verwendet, um das 95 %-ige KI für das mediane PFS zu berechnen.
ASTRIDE	**Zensierung** Keine Angaben verfügbar. **Auswertung** Das Hazard Ratio (HR) von Serplulimab plus Chemotherapie/Atezolizumab plus Chemotherapie und das entsprechende 95 %-KI wurden mit Hilfe eines COX-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Das PFS (Monaten) jedes Arms wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, und das entsprechende 95 %-KI wird unter Verwendung der Logarithmus-Transformation (basierend auf der Normalverteilungsnäherung) mit Rücktransformation auf die nicht transformierte Skala berechnet.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben 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
ASTRUM-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASTRIDE	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

ASTRUM-005

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben als niedrig eingestuft.

ASTRIDE

ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zwar waren die Endpunkterheber nicht verblindet, jedoch handelt es sich bei Progressionsfreies Überleben um einen objektiven Endpunkt. Das PFS stellt ein eindeutig feststellbares Ereignis dar, dessen Erhebung und Dokumentation nicht durch die Kenntnis der Behandlungszuordnung beeinflusst werden kann. Eine systematische Verzerrung der Endpunkterfassung aufgrund der fehlenden Verblindung ist daher nicht zu erwarten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASTRUM-005

	ITT-Population Serplulimab +Chemo[a] (N = 389)	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)**	**Asiaten Serplulimab + CE (N = 262)**
Datenschnitt 1			
Anzahl der Ereignisse, n (%)[b]	279 (71,7)	88 (69,3)	191 (72,9)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	110 (28,3)	39 (30,7)	71 (27,1)
PFS (Monate) Median (95 % KI)[c] Min, Max	5,49 (4,99; 5,68) 0,0; 23,3	5,55 (4,37; 6,14) 0,0; 17,5	5,45 (4,6; 5,75) 0,0; 23,3
Datenschnitt 2			
Anzahl der Ereignisse, n (%)[b]	308 (79,2)	101 (79,5)	207 (79,0)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	81 (20,8)	26 (20,5)	55 (21,0)
PFS (Monate) Median (95 % KI)[c] Min, Max	5,49 (5,03; 5,72) 0,0; 30,3	5,55 (4,37; 6,14) 0,0; 23,0	5,45 (4,83; 5,75) 0,0; 30,3
Datenschnitt 3			
Anzahl der Ereignisse, n (%)[b]	328 (84,3)	111 (87,4)	217 (82,8)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	61 (15,7)	16 (12,6)	45 (17,2)
PFS (Monate) Median (95 % KI)[c] Min, Max	5,49 (5,03; 5,72) 0,0; 51,6	5,55 (4,37; 6,14) 0,0; 44,7	5,45 (4,83; 5,75) 0,0; 51,6

Datenschnitt 1: 22. Oktober 2021
Datenschnitt 2: 13. Juni 2022
Datenschnitt 3: 07. Mai 2024
a Carboplatin und Etoposid
b Ereignisse waren definiert als Progress oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.
c Die Brookmeyer-Crowley-Methode wurde verwendet, um das 95 %-ige KI für das mediane PFS zu berechnen

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)

Die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben sind in der Tabelle 4-27 dargestellt.

In der ITT-Population (N = 389) mit Serplulimab + Chemo trat zum ersten Datenschnitt bei 279 Patienten (71,7 %) eine Progression ein, während 110 Patienten (28,3 %) zensiert wurden. Das mediane PFS betrug 5,49 Monate (95 %-KI = [4,99; 5,68]), mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 23,3 Monaten. Zum zweiten Datenschnitt wurde bei 308 Patienten (79,2 %) der ITT-Population mit Serplulimab + Chemo ein Progress festgestellt, während 81 Patienten (20,8 %) zensiert wurden. Das mediane PFS lag bei 5,49 Monaten (95 %-KI = [5,03; 5,72]), mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 30,3 Monaten. Zum dritten Datenschnitt trat bei 328 Patienten (84,3 %) eine Progression ein, 61 Patienten (15,7 %) wurden zensiert. Das mediane PFS lag bei 5,49 Monaten (95 %-KI = [5,03; 5,72]).

Zum ersten Datenschnitt trat bei den nicht-asiatischen Patienten (N = 127) mit Serplulimab + Chemo bei 88 Patienten (69,3 %) ein Progress auf, während 39 Patienten (30,7 %) zensiert wurden. Das mediane PFS betrug 5,55 Monate (95 %-KI = [4,37; 6,14]), mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 17,5 Monaten. Zum zweiten Datenschnitt wurde bei den nicht-asiatischen Patienten mit Serplulimab + Chemo bei 101 Patienten (79,5 %) eine Progression festgestellt, während 26 Patienten (20,5 %) zensiert wurden. Es zeigte sich ein medianes PFS von 5,55 Monaten (95 %-KI = [4,37; 6,14]), mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 23,0 Monaten. Zum dritten Datenschnitt trat bei 111 Patienten (87,4 %) eine Progression ein, 16 Patienten (12,6 %) wurden zensiert. Das mediane PFS lag bei 5,55 Monaten (95 %-KI = [4,37; 6,14]).

Bei den asiatischen Patienten (N = 262) mit Serplulimab + Chemo trat zum ersten Datenschnitt bei 191 Patienten (72,9 %) ein Progress ein, während 71 Patienten (27,1 %) zensiert wurden. Das mediane PFS betrug 5,45 Monate (95 %-KI = [4,6; 5,75]), mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 23,3 Monaten. Zum zweiten Datenschnitt zeigten unter den asiatischen Patienten (N = 262) mit Serplulimab + Chemo 207 Patienten (79,0 %) eine Progression, während 55 Patienten (21,0 %) zensiert wurden. Das mediane PFS betrug 5,45 Monate (95 %-KI = [4,83; 5,75]), mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 30,3 Monaten. Zum dritten Datenschnitt trat bei 217 Patienten (82,8 %) eine Progression ein, 45 Patienten (17,2 %) wurden zensiert. Das mediane PFS lag bei 5,45 Monaten (95 %-KI = [4,83; 5,75]).

Insgesamt zeigen sich für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in allen Datenschnitten gleichgerichtete Ergebnisse für die dargestellten Analysepopulationen. Die Anzahl der Ereignisse, die Anzahl der zensierten Patienten und das mediane PFS war zwischen allen Populationen zu allen Datenschnitten vergleichbar.

Studie ASTRIDE

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASTRIDE

	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	**Atezolizumab + Chemo[a] N = 100**	**Serplulimab + Chemo[a, b] N = 82**	**Atezolizumab + Chemo[a, b] N = 76**
Anzahl der Ereignisse, n (%)	76 (75,2)	71 (71,0)	64 (78,0)	52 (68,4)
PFS (in Monate) Median (95 % KI)[c]	4,96 (4,34; 5,45)	4,67 (4,14; 5,36)	5,32 (4,37; 5,59)	5,22 (4,14; 5,55)
Hazard Ratio (95 % KI)[d]	0,96 (0,69; 1,32)		1,00 (0,69; 1,44)	
Kaplan-Meier- Schätzer (95 %-KI) bei:				
6 Monate	26,37 (17,54; 36,03)	26,87 (17,83; 36,73)	29,18 (19,25; 39,82)	30,18 (19,31; 41,77)

a Carboplatin und Etoposid

b Subpopulation ohne einen Zyklus Chemo

c: Das PFS (Monaten) jedes Arms wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, und das entsprechende 95 %-KI wird unter Verwendung der Logarithmus-Transformation (basierend auf der Normalverteilungsnäherung) mit Rücktransformation auf die nicht transformierte Skala berechnet.

d: Das Hazard Ratio (HR) von Serplulimab plus Chemotherapie/Atezolizumab plus Chemotherapie und das entsprechende 95 %-KI wurden mit Hilfe eines COX-Proportional-Hazards-Modells geschätzt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen: PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)

Die Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben sind in Tabelle 4-28 dargestellt.

In der Gesamtpopulation (N = 101 vs. N = 100) trat unter Serplulimab + Chemotherapie bei 76 Patienten (75,2 %) ein Progressionsereignis ein, während unter Atezolizumab + Chemotherapie 71 Patienten (71,0 %) betroffen waren. In der Subpopulation ohne einen Zyklus Chemotherapie lagen die entsprechenden Werte bei 64 (78,0 %) bzw. 52 (68,4 %) Ereignissen. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 4,96 Monate (95 %-KI = [4,34; 5,45]) unter Serplulimab + Chemotherapie und 4,67 Monate (95 %-KI = [4,14; 5,36]) unter Atezolizumab + Chemotherapie. In der Subpopulation lagen die medianen Werte bei 5,32 Monaten (95 %-KI = [4,37; 5,59]) bzw. 5,22 Monaten (95 %-KI = [4,14; 5,55]). Die Hazard Ratio betrug 0,96 (95 %-KI = [0,69; 1,32]) in der Gesamtpopulation und 1,00 (95 %-KI = [0,69; 1,44]) in der Subpopulation.

Der Kaplan-Meier-Schätzer nach sechs Monaten waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und lagen in der Gesamtpopulation bei 26,37 % für Serplulimab + Chemotherapie und 26,87 % für Atezolizumab + Chemotherapie. In der Subpopulation wurden Werte von 29,18 % bzw. 30,18 % beobachtet.

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.

Der in der Studie ASTRUM-005 durchgeführte direkte Vergleich zwischen Serplulimab und Placebo im Anwendungsgebiet von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid in der Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aus dem Grund wurde mit diesen Daten keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie detailliert im Abschnitt 4.2 aufgeführt, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext der Studien ASTRUM-005 und ASTRIDE ausgegangen werden.

4.3.1.3.3 Morbidität: Tumoransprechen – 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 4-29: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	**Definition** Das Gesamtansprechen (ORR) war definiert als der Prozentsatz der Patienten, deren bestes Gesamtansprechen als komplettes Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) bewertet wurde. Die Dauer des Ansprechens (DOR) war definiert als der Zeitraum von der ersten Dokumentation des Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten Dokumentation einer Progression oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat). **Erhebung** Die Krankheitsprogression wurde mit Hilfe des RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) anhand bildgebender Verfahren beurteilt. Das Ansprechen des Tumors wurde über das Ansprechen auf Ziel- und Nichtziel-Läsionen sowie das Auftreten neuer Läsionen und dem Verschwinden alter Läsionen bewertet.
ASTRUM-005	**Zensierung** Patienten, bei denen nach des ersten CR oder PR kein Progress oder Tod eintrat, wurden am letzten Tag der Tumorbeurteilung zensiert. Patienten, von denen nach Erreichen des ersten CR oder PR keine Tumorbeurteilung vorlag, wurden am Tag des Erreichens des ersten CR oder PR zensiert.

	Auswertung Die Ergebnisse des Endpunktes werden für den Serplulimab-Arm der ITT-Population und der Subgruppe nicht-asiatisch versus asiatisch deskriptiv aufgeführt. Die Clopper Pearson-Methode wurde verwendet, um das 95 %-ige KI für ORR zu berechnen. Das 95 %-ige KI der DOR wurde mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode ermittelt.
ASTRIDE	**Zensierung** Daten von Patienten, bei denen nach Erreichen des Ansprechens weder eine Progression der Erkrankung noch ein Tod eintrat, werden am Tag der letzten Tumorbeurteilung zensiert; wird nach Erreichen des Ansprechens keine Tumorbeurteilung mehr durchgeführt, werden die Daten dieser Patienten am Tag der Tumorbeurteilung zensiert, an dem das Ansprechen erreicht wurde. **Auswertung** Das 95 %-KI vom DOR wird für jeden Arm nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Die DOR wird anhand der Kaplan-Meier-Methode deskriptiv zusammengefasst.
Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of response); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechen (Overall response rate); PR: partielles Ansprechen (Partial response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen 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
ASTRUM-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASTRIDE	hoch	nein	ja	ja	ja	neidrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

ASTRUM-005

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen als niedrig eingestuft.

ASTRIDE

ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zwar waren die Endpunkterheber nicht verblindet, jedoch handelt es sich bei Tumoransprechen um einen objektiven Endpunkt. Das Tumoransprechen stellt ein eindeutig feststellbares Ereignis dar, dessen Erhebung und Dokumentation nicht durch die Kenntnis der Behandlungszuordnung beeinflusst werden kann. Eine systematische Verzerrung der Endpunkterfassung aufgrund der fehlenden Verblindung ist daher nicht zu erwarten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)**	**Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)**
Datenschnitt 1			
Gesamtansprechen (ORR), n (%)[b] 95 %-KI[c]	299 (76,9)) (72,35; 80,96)	88 (69,3) (60,49; 77,17)	211 (80,5) (75,21; 85,15)
Dauer des Ansprechens (DOR) (Monaten) Median (95 % KI)[d] Min, Max	4,37 (4,17; 5,55) 0,0; 22,0	4,24 (4,07; 5,52) 0,0; 16,1	4,4 (4,17; 5,75) 0,0; 22,0
Datenschnitt 2			
Gesamtansprechen (ORR), n (%)[b] 95 %-KI[c]	302 (77,6) (73,16; 81,68)	89 (70,1) (61,32; 77,88)	213 (81,3) (76,04; 85,83)
Dauer des Ansprechens (DOR) (Monaten)	4,4 (4,17; 5,55)	4,24 (4,07; 5,55)	4,4 (4,17; 5,78)

Median (95 % KI)[d] Min, Max	0,0; 29,0	0,0; 21,4	0,0; 29,0
Datenschnitt 3			
Gesamtansprechen (ORR), n (%)[b] 95 %-KI[c]	302 (77,6) (73,16; 81,68)	89 (70,1) (61,32; 77,88)	213 (81,3) (76,04; 85,83)
Dauer des Ansprechens (DOR) (Monaten) Median (95 % KI)[d] Min, Max	4,40 (4,17; 5,55) 0,0; 50,1	4,37 (4,07; 5,55) 0,0; 43,3	4,40 (4,17; 5,78) 0,0; 50,1

Datenschnitt 1: 22. Oktober 2021

Datenschnitt 2: 13. Juni 2022

Datenschnitt 3: 07. Mai 2024

a Carboplatin und Etoposid

b Die Stratifizierungsfaktoren waren: PD-L1-Expressionsniveau (TPS < 1 %, TPS ≥ 1 %, nicht auswertbar/ nicht verfügbar), Hirnmetastasen (ja versus nein), und Alter (≥ 65 Jahre versus < 65 Jahre)

c Die Clopper Pearson-Methode wurde verwendet, um das 95 %-ige KI für ORR zu berechnen.

d Das 95 %-ige KI der DOR wurde mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode ermittelt.

Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of response); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; ORR: Gesamtansprechen (Overall response rate); PD-L1: Programmed Death Ligand-1; TPS: Tumoranteilswert (Tumor Proportion Score)

Die Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen sind in der Tabelle 4-31 dargestellt.

In der ITT-Population (N = 389) mit Serplulimab + Chemo lag das Gesamtansprechen (ORR) zum ersten Datenschnitt bei 76,9 % (95 %-KI = [72,35; 80,96]). Die Dauer des Ansprechens (DOR) betrug im Median 4,37 Monate (95 %-KI = [4,17; 5,55]), mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 22,0 Monaten. Zum zweiten Datenschnitt wurde ein ORR von 77,6 % (95 %-KI = [73,16; 81,68]) und ein DOR im Median von 4,4 Monaten (95 %-KI = [4,17; 5,55]), mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 29,0 Monaten, festgestellt. Das ORR wurde zum dritten Datenschnitt bei 77,6 % der Patienten festgestellt (95 %-KI = [73,16; 81,68]) und ein DOR im Median von 4,4 Monaten (95 %-KI = [4,17; 5,55]).

Bei den Nicht-Asiaten (N = 127) mit Serplulimab + Chemo lag das ORR zum ersten Datenschnitt bei 69,3 % (95 %-KI = [60,49; 77,17]). Die DOR betrug im Median 4,24 Monate (95 %-KI = [4,07; 5,52]), mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 16,1 Monaten. Zum zweiten Datenschnitt wurde ein ORR von 70,1 % (95 %-KI = [61,32; 77,88]) und ein medianes DOR von 4,24 Monaten (95 %-KI = [4,07; 5,55]), mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 21,4 Monaten, festgestellt. Das ORR wurde zum dritten Datenschnitt bei 70,1 % der Patienten festgestellt (95 %-KI = [61,32; 77,88]) und ein DOR im Median von 4,37 Monaten (95 %-KI = [4,07; 5,55]).

Zum ersten Datenschnitt lag das ORR bei den Asiaten (N = 262) mit Serplulimab + Chemo bei 80,5 % (95 %-KI = [75,21; 85,15]). Die DOR betrug im Median 4,4 Monate (95 %-KI = [4,17;

5,75]), mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 22,0 Monaten. Zum zweiten Datenschnitt wurde ein ORR von 81,3 % (95 %-KI = [76,04; 85,83]) und ein medianes DOR von 4,4 Monaten (95 %-KI = [4,17; 5,78]), mit einem Minimum von 0,0 Monaten und einem Maximum von 29,0 Monaten, festgestellt. Das ORR wurde zum dritten Datenschnitt bei 81,3 % der Patienten festgestellt (95 %-KI = [76,04; 85,83]) und ein DOR im Median von 4,40 Monaten (95 %-KI = [4,17; 5,78]).

Insgesamt zeigen sich für den Endpunkt Tumoransprechen in allen Datenschnitten gleichgerichtete Ergebnisse für die dargestellten Analysepopulationen. Das OR und die DOR war bei allen Datenschnitten bei den Populationen vergleichbar.

Studie ASTRIDE

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASTRIDE

	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	**Atezolizumab + Chemo[a] N = 100**	**Serplulimab + Chemo[a, b] N = 82**	**Atezolizumab + Chemo[a, b] N = 76**
Gesamtansprechen (ORR) % (95 % KI)[c]	72,3 (62,5; 80,7)	67,0 (56,9; 76,1)	74,4 (63,6; 83,4)	67,1 (55,4; 77,5)
OR (95 % KI)	1,28 (0,70; 2,35)		1,42 (0,71; 2,84)	
Dauer des Ansprechens (DOR) (Monaten) Median (95% KI)[d]	4,17 (2,89; 4,47)	3,71 (3,02; 4,24)	4,17 (3,81; 4,70)	3,98 (2,83; 4,50)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,99 (0,67; 1,47)		0,98 (0,63; 1,53)	

a Carboplatin und Etoposid

b Subpopulation ohne einen Zyklus Chemo

c: Das 95 %-KI vom DOR wird für jeden Arm nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

d: Die DOR wird anhand der Kaplan-Meier-Methode deskriptiv zusammengefasst.

Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of response); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der an Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechen (Overall response rate)

Die Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen (INV-bewertet) sind in Tabelle 4-32 dargestellt.

In der Gesamtpopulation lag das Gesamtansprechen (ORR) unter Serplulimab + Chemotherapie bei 72,3 % (95 %-KI = [62,5; 80,7]) und unter Atezolizumab + Chemotherapie bei 67,0 % (95 %-KI = [56,9; 76,1]). Die Odds Ratio betrug 1,28 (95 %-KI = [0,70; 2,35]). In der

Subpopulation lagen die Werte bei 74,4 % (95 %-KI = [63,6; 83,4]) bzw. 67,1 % (95 %-KI = [55,4; 77,5]) mit einer Odds Ratio von 1,42 (95 %-KI = [0,71; 2,84]).

Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) betrug in der Gesamtpopulation 4,17 Monate (95 %-KI = [2,89; 4,47]) unter Serplulimab + Chemotherapie und 3,71 Monate (95 %-KI = [3,02; 4,24]) unter Atezolizumab + Chemotherapie, bei einer Hazard Ratio von 0,99 (95 %-KI = [0,67; 1,47]). In der Subpopulation lag die DOR bei 4,17 Monaten (95 %-KI = [3,81; 4,70]) bzw. 3,98 Monaten (95 %-KI = [2,83; 4,50]), bei einer Hazard Ratio von 0,98 (95 %-KI = [0,63; 1,53]).

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.

Der in der Studie ASTRUM-005 durchgeführte direkte Vergleich zwischen Serplulimab und Placebo im Anwendungsgebiet von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid in der Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aus dem Grund wurde mit diesen Daten keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie detailliert im Abschnitt 4.2 aufgeführt, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext der Studien ASTRUM-005 und ASTRIDE ausgegangen werden.

4.3.1.3.4 Morbidität: Symptomatik 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 4-33: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
ASTRUM-005	**Definition** Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30) ist ein bewährtes Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Bereich Onkologie. Der Fragebogen bewertet die Symptomatik anhand von mehrstufigen Skalen. Die Symptomskalen betrachten Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen. Individuellen Symptommessungen umfassen Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhöe und finanzielle Auswirkungen. **Auswertung** Die Ergebnisse des Endpunktes werden für den Serplulimab-Arm der ITT-Population und der Subgruppe nicht-asiatisch versus asiatisch deskriptiv aufgeführt. Für jede erhobene Skala wurde die Gesamtpunktzahl auf einen Bereich von 0 bis 100 standardisiert, wobei höhere Punktzahlen eine bessere Funktionsfähigkeit bzw. ein höheres Symptomniveau anzeigen. Es werden der Mittelwert (MW) samt Standardabweichung (SD) zur Baseline und zum Ende der Behandlung (EOT) angegeben sowie die durchschnittliche Änderung für diese Zeitspanne.
Abkürzungen: bzw: beziehungsweise; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOT: Ende der Behandlung (End of treatment); ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard deviation)	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik 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
ASTRUM-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)**	**Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)**
Datenschnitt 1			
Fatigue			
Baseline, n MW (SD)	389 24,48 (20,86)	127 33,25 (21,84)	262 20,23 (18,99)
EOT, n MW (SD)	181 24,80 (21,57)	36 43,83 (22,21)	145 20,08 (18,67)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	181 1,35 (23,62)	36 7,72 (25,03)	145 -0,23 (23,07)
Übelkeit und Erbrechen			
Baseline, n MW (SD)	389 4,8 (11,66)	127 5,12 (11,6)	262 4,64 (11,7)
EOT, n MW (SD)	181 6,17 (14,07)	36 4,63 (10,24)	145 6,55 (14,87)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	181 1,84 (14,37)	36 1,39 (10,82)	145 1,95 (15,15)
Schmerzen			
Baseline, n MW (SD)	389 19,02 (21,19)	127 23,23 (24,14)	262 16,98 (19,33)
EOT, n MW (SD)	182 16,85 (22,44)	36 30,56 (30,47)	146 13,47 (18,6)
Änderung im Vergleich	182	36	146

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
zur Baseline, n MW (SD)	-1,37 (25,44)	4,63 (35,55)	-2,85 (22,18)
Dyspnoe			
Baseline, n MW (SD)	389 26,31 (26,9)	127 35,96 (31,87)	262 21,63 (22,76)
EOT, n MW (SD)	181 20,44 (23,43)	36 32,41 (29,26)	145 17,47 (20,82)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	181 -3,68 (27,64)	36 -3,7 (28,48)	145 -3,68 (27,53)
Schlaflosigkeit			
Baseline, n MW (SD)	389 17,31 (24,47)	127 22,05 (27,61)	262 15,01 (22,49)
EOT, n MW (SD)	181 15,1 (23,42)	36 25,93 (24,05)	145 12,41 (22,55)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	181 -1,29 (26,38)	36 3,7 (31,65)	145 -2,53 (24,87)
Appetitverlust			
Baseline, n MW (SD)	389 15,34 (24,56)	127 17,85 (27,47)	262 14,12 (22,97)
EOT, n MW (SD)	181 16,39 (24,25)	36 20,37 (21,5)	145 15,40 (24,85)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	181 0,55 (28,86)	36 0,0 (26,43)	145 0,69 (29,52)
Obstipation			
Baseline, n MW (SD)	389 10,54 (20,03)	127 9,45 (19,2)	262 11,07 (20,44)
EOT, n MW (SD)	181 8,66 (18,39)	36 15,74 (24,54)	145 6,9 (16,15)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	181 -1,84 (22,15)	36 1,85 (27,54)	145 -2,76 (20,6)
Diarrhö			
Baseline, n MW (SD)	389 2,57 (10,39)	127 3,94 (13,68)	262 1,91 (8,29)
EOT, n MW (SD)	182 2,38 (10,53)	36 1,85 (7,74)	146 2,51 (11,13)

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 0,00 (13,11)	36 -1,85 (13,67)	146 0,46 (12,98)
Finanzielle Auswirkungen			
Baseline, n MW (SD)	389 32,05 (30,57)	127 24,93 (28,47)	262 35,50 (31,01)
EOT, n MW (SD)	182 33,15 (29,83)	36 25,93 (26,56)	146 34,93 (30,41)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 -3,11 (30,49)	36 -0,93 (33,32)	146 -3,65 (29,85)
Datenschnitt 2			
Fatigue			
Baseline, n MW (SD)	389 24,48 (20,86)	127 33,25 (21,84)	262 20,23 (18,99)
EOT, n MW (SD)	204 24,29 (21,90)	48 40,28 (22,06)	156 19,37 (19,43)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 1,69 (23,4)	48 8,33 (22,86)	156 -0,36 (23,25)
Übelkeit und Erbrechen			
Baseline, n MW (SD)	389 4,8 (11,66)	127 5,12 (11,6)	262 4,64 (11,70)
EOT, n MW (SD)	204 6,13 (14,20)	48 5,56 (13,02)	156 6,3 (14,58)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 1,88 (14,54)	48 1,74 (13,42)	156 1,92 (14,90)
Schmerzen			
Baseline, n MW (SD)	389 19,02 (21,19)	127 23,23 (24,14)	262 16,98 (19,33)
EOT, n MW (SD)	205 16,67 (21,89)	48 27,08 (28,06)	157 13,48 (18,6)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	205 -1,71 (24,94)	48 2,08 (32.18)	157 -2,87 (22,26)
Dyspnoe			
Baseline, n MW (SD)	389 26,31 (26,90)	127 35,96 (31,87)	262 21,63 (22,76)

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
EOT, n MW (SD)	204 21,41 (23,73)	48 32,64 (27,06)	156 17,95 (21,55)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 -2,45 (27,47)	48 -0,69 (28,76)	156 -2,99 (27,14)
Schlaflosigkeit			
Baseline, n MW (SD)	389 17,31 (24,47)	127 22,05 (27,61)	262 15,01 (22,49)
EOT, n MW (SD)	204 15,36 (24,16)	48 25,69 (25,02)	156 12,18 (23,06)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 -0.33 (27,68)	48 5,56 (33,21)	156 -2,14 (25,59)
Appetitverlust			
Baseline, n MW (SD)	389 15,34 (24,56)	127 17,85 (27,47)	262 14,12 (22,97)
EOT, n MW (SD)	204 16,67 (24,65)	48 22,92 (23,97)	156 14,74 (24,61)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 0,98 (29,39)	48 3,47 (29,37)	156 0,21 (29,45)
Obstipation			
Baseline, n MW (SD)	389 10,54 (20,03)	127 9,45 (19,20)	262 11,07 (20,44)
EOT, n MW (SD)	204 8,82 (18,67)	48 13,89 (23,65)	156 7,27 (16,63)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 -1,47 (21,77)	48 2,08 (26,10)	156 -2,56 (20,23)
Diarrhö			
Baseline, n MW (SD)	389 2,57 (10,39)	127 3,94 (13,68)	262 1,91 (8,29)
EOT, n MW (SD)	205 2,28 (10,18)	48 2,08 (8,15)	157 2,34 (10,75)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	205 -0,16 (12,99)	48 -2,08 (14,43)	157 0,42 (12,51)
Finanzielle Auswirkungen			
Baseline, n	389	127	262

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
MW (SD)	32,05 (30,57)	24,93 (28,47)	35,50 (31,01)
EOT, n MW (SD)	205 32,68 (30,42)	48 23,61 (28,32)	157 35,46 (30,59)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	205 -1,95 (31,25)	48 0,69 (34,72)	157 -2,76 (30,19)
Datenschnitt 3			
Fatigue			
Baseline, n MW (SD)	389 24,48 (20,86)	127 33,25 (21,84)	262 20,23 (18,99)
EOT, n MW (SD)	215 24,19 (22,19)	52 41,24 (21,93)	163 18,75 (19,38)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 1,19 (23,56)	52 8,33 (22,32)	163 -1,09 (23,56)
Übelkeit und Erbrechen			
Baseline, n MW (SD)	389 4,8 (11,66)	127 5,12 (11,6)	262 4,64 (11,70)
EOT, n MW (SD)	215 6,12 (13,95)	52 6,09 (12,8)	163 6,14 (14,34)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 1,94 (14,33)	52 1,92 (13,47)	163 1,94 (14,63)
Schmerzen			
Baseline, n MW (SD)	389 19,02 (21,19)	127 23,23 (24,14)	262 16,98 (19,33)
EOT, n MW (SD)	216 16,28 (21,65)	52 26,28 (27,48)	164 13,11 (18,44)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	216 -2,31 (25,05)	52 0,96 (31,38)	164 -3,35 (22,7)
Dyspnoe			
Baseline, n MW (SD)	389 26,31 (26,90)	127 35,96 (31,87)	262 21,63 (22,76)
EOT, n MW (SD)	215 20,93 (23,49)	52 32,05 (26,37)	163 17,38 (21,38)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 -3,57 (27,77)	52 -2,56 (29,41)	163 -3,89 (27,32)

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Schlaflosigkeit			
Baseline, n MW (SD)	389 17,31 (24,47)	127 22,05 (27,61)	262 15,01 (22,49)
EOT, n MW (SD)	215 15,19 (23,83)	52 25,64 (24,36)	163 11,86 (22,74)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 -0,47 (27,24)	52 5,13 (32,6)	163 -2,25 (25,15)
Appetitverlust			
Baseline, n MW (SD)	389 15,34 (24,56)	127 17,85 (27,47)	262 14,12 (22,97)
EOT, n MW (SD)	215 16,59 (24,51)	52 23,72 (24,11)	163 14,31 (24,28)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 1,24 (28,98)	52 4,49 (28,79)	163 0,20 (29,04)
Obstipation			
Baseline, n MW (SD)	389 10,54 (20,03)	127 9,45 (19,20)	262 11,07 (20,44)
EOT, n MW (SD)	215 8,68 (18,43)	52 13,46 (23,11)	163 7,16 (16,46)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 -1,71 (21,43)	52 1,28 (25,53)	163 -2,66 (19,94)
Diarrhö			
Baseline, n MW (SD)	389 2,57 (10,39)	127 3,94 (13,68)	262 1,91 (8,29)
EOT, n MW (SD)	216 2,31 (10,16)	52 2,56 (8,97)	164 2,24 (10,53)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	216 0,00 (12,86)	52 -1,28 (14,70)	164 0,41 (12,24)
Finanzielle Auswirkungen			
Baseline, n MW (SD)	389 32,05 (30,57)	127 24,93 (28,47)	262 35,50 (31,01)
EOT, n MW (SD)	216 31,79 (30,12)	52 23,08 (27,64)	164 34,55 (30,42)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n	216 -2,16 (30,93)	52 0,64 (33,33)	164 -3,05 (30,18)

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
MW (SD)			
Datenschnitt 1: 22. Oktober 2021 Datenschnitt 2: 13. Juni 2022 Datenschnitt 3: 07. Mai 2024 a Carboplatin und Etoposid Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOT: Ende der Behandlung (End of treatment); ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SD: Standardabweichung (Standard deviation)			

Die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 sind in der Tabelle 4-35 dargestellt.

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aus der RCT ASTRUM-005 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Serplulimab + Chemo (N = 389). Die Ergebnisse werden für die gesamte ITT-Population, für Nicht-Asiaten (N = 127) und für Asiaten (N = 262) separat dargestellt.

Datenschnitt 1

Der Mittelwert (MW) der Fatigue gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 betrug zur Baseline 24,48 (Standardabweichung (SD) = 20,86) in der ITT-Population, 33,25 (SD = 21,84) bei Nicht-Asiaten und 20,23 (SD = 18,99) bei Asiaten. Der MW der Fatigue lag zum Ende der Behandlung bei 24,80 (SD = 21,57) in der ITT-Population, bei 43,83 (SD = 22,21) bei Nicht-Asiaten und bei 20,08 (SD = 18,67) bei Asiaten. Es wurde eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von 1,35 (SD = 23,62) in der ITT-Population. von 7,72 (SD = 25,03) bei Nicht-Asiaten und von -0,23 (SD = 23,07) bei Asiaten festgestellt.

Der MW der Übelkeit und Erbrechen-Werte lag zur Baseline bei 4,8 (SD = 11,66) in der ITT-Population, bei 5,12 (SD = 11,6) bei Nicht-Asiaten und bei 4,64 (SD = 11,7) bei Asiaten. Der MW der Übelkeit und Erbrechen-Werte zum Ende der Behandlung betrug 6,17 (SD = 14,07) in der ITT-Population, 4,63 (SD = 10,24) bei Nicht-Asiaten und 6,55 (SD = 14,87) bei Asiaten. Es wurde eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von 1,84 (SD = 14,37) in der ITT-Population, von 1,39 (SD = 10,82) bei Nicht-Asiaten und von 1,95 (SD = 15,15) bei Asiaten ermittelt.

Zur Baseline war der MW der Schmerz-Werte 19,02 (SD = 21,19) in der ITT-Population, 23,23 (SD = 24,14) bei Nicht-Asiaten und 16,98 (SD = 19,33) bei Asiaten. Der MW der Schmerz-Werte lag zum Ende der Behandlung bei 16,85 (SD = 22,44) in der ITT-Population, bei 30,56 (SD = 30,47) bei Nicht-Asiaten und bei 13,47 (SD = 18,6) bei Asiaten. Die Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline betrug -1,37 (SD = 25,44) in der ITT-Population, 4,63 (SD = 35,55) bei Nicht-Asiaten und -2,85 (SD = 22,18) bei Asiaten.

Der MW der Dyspnoe-Werte betrug zur Baseline 26,31 (SD = 26,9) in der ITT-Population, 35,96 (SD = 31,87) bei Nicht-Asiaten und 21,63 (SD = 22,76) bei Asiaten. Der MW der Dyspnoe-Werte war zum Ende der Behandlung 20,44 (SD = 23,43) in der ITT-Population, 32,41 (SD = 29,26) bei Nicht-Asiaten und bei 17,47 (SD = 20,82) bei Asiaten. Es wurde eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von -3,68 (SD = 27,64) in der ITT-Population, von -3,7 (SD = 28,48) bei Nicht-Asiaten und von -3,68 (SD = 27,53) bei Asiaten ermittelt.

Zur Baseline wurde ein MW der Schlaflosigkeit-Werte von 17,31 (SD = 24,47) in der ITT-Population, von 22,05 (SD = 27,61) bei Nicht-Asiaten und von 15,01 (SD = 22,49) bei Asiaten gemessen. Der MW der Schlaflosigkeit-Werte lag zum Ende der Behandlung bei 15,1 (SD = 23,42) in der ITT-Population, bei 25,93 (SD = 24,05) bei Nicht-Asiaten und bei 12,41 (SD = 22,55) bei Asiaten. Die Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline betrug -1,29 (SD = 26,38) in der ITT-Population, 3,7 (SD = 31,65) bei Nicht-Asiaten und -2,53 (SD = 24,87) bei Asiaten.

Der MW der Appetitverlust-Werte betrug zur Baseline 15,34 (SD = 24,56) in der ITT-Population, 17,85 (SD = 27,47) bei Nicht-Asiaten und 14,12 (SD = 22,97) bei Asiaten. Der MW der Appetitverlust-Werte lag zum Ende der Behandlung bei 16,39 (SD = 24,25) in der ITT-Population, bei 20,37 (SD = 21,5) bei Nicht-Asiaten und bei 15,40 (SD = 24,85) bei Asiaten. Es wurde eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von 0,55 (SD = 28,86) in der ITT-Population, von 0,0 (SD = 26,43) bei Nicht-Asiaten und von 0,69 (SD = 29,52) bei Asiaten festgestellt.

Der MW der Obstipation-Werte lag zur Baseline bei 10,54 (SD = 20,03) in der ITT-Population, bei 9,45 (SD = 19,2) bei Nicht-Asiaten und bei 11,07 (SD = 20,44) bei Asiaten. Zum Ende der Behandlung war der MW der Obstipation-Werte 8,66 (SD = 18,39) in der ITT-Population, 15,74 (SD = 24,54) bei Nicht-Asiaten und 6,9 (SD = 16,15) bei Asiaten. Es wurde eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von -1,84 (SD = 22,15) in der ITT-Population, von 1,85 (SD = 27,54) bei Nicht-Asiaten und von -2,76 (SD = 20,6) bei Asiaten ermittelt.

Zur Baseline wurde ein MW der Diarrhö-Werte von 2,57 (SD = 10,39) in der ITT-Population, von 3,94 (SD = 13,68) bei Nicht-Asiaten und von 1,91 (SD = 8,29) bei Asiaten gemessen. Der MW der Diarrhö-Werte lag zum Ende der Behandlung bei 2,38 (SD = 10,53), bei 1,85 (SD = 7,74) bei Nicht-Asiaten und bei 2,51 (SD = 11,13) bei Asiaten. Die Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline war 0,00 (SD = 13,11) in der ITT-Population, -1,85 (SD = 13,67) bei Nicht-Asiaten und 0,46 (SD = 12,98) bei Asiaten.

Der MW der finanziellen Auswirkungen-Werte betrug zur Baseline 32,05 (SD = 30,57) in der ITT-Population, 24,93 (SD = 28,47) bei Nicht-Asiaten und 35,5 (SD = 31,01) bei Asiaten. Der MW der finanziellen Auswirkungen-Werte lag zum Ende der Behandlung bei 33,15 (SD = 29,83) in der ITT-Population, bei 25,93 (SD = 26,56) bei Nicht-Asiaten und 34,93 (SD = 30,41) bei Asiaten. Es wurde eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von -3,11 (SD = 30,49) in der ITT-Population, von -0,93 (SD = 33,32) bei Nicht-Asiaten und von -3,65 (SD = 29,85) bei Asiaten festgestellt.

Datenschnitt 2

Zur Baseline wurde ein MW der Fatigue-Werte von 24,48 (SD = 20,86) in der ITT-Population, von 33,25 (SD = 21,84) bei Nicht-Asiaten und von 20,23 (SD = 18,99) bei Asiaten gemessen. Der MW der Fatigue-Werte zum Ende der Behandlung lag bei 24,29 (SD = 21,9) in der ITT-Population, bei 40,28 (SD = 22,06) bei Nicht-Asiaten und bei 19,37 (SD = 19,43) bei Asiaten. Die Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline betrug 1,69 (SD = 23,4) in der ITT-Population, 8,33 (SD = 22,86) bei Nicht-Asiaten und -0,36 (SD = 23,25) bei Asiaten.

Der MW der Übelkeit und Erbrechen-Werte wurde zur Baseline mit 4,8 (SD = 11,66) in der ITT-Population, mit 5,12 (SD = 11,6) bei Nicht-Asiaten und mit 4,64 (SD = 11,70) bei Asiaten angegeben. Der MW der Übelkeit und Erbrechen-Werte betrug zum Ende der Behandlung bei 6,13 (SD = 14,20) in der ITT-Population, bei 5,56 (SD = 13,02) bei Nicht-Asiaten und bei 6,3 (SD = 14,58) bei Asiaten. Daraus resultierte eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von 1,88 (SD = 14,54) in der ITT-Population, von 1,74 (SD = 13,42) bei Nicht-Asiaten und von 1,92 (SD = 14,90) bei Asiaten.

Der MW der Schmerz-Werte betrug 19,02 (SD = 21,19) in der ITT-Population, 23,23 (SD = 24,14) bei Nicht-Asiaten und 16,98 (SD = 19,33) bei Asiaten. Der MW der Schmerz-Werte lag zum Ende der Behandlung bei 16,67 (SD = 21,89) in der ITT-Population, bei 27,08 (SD = 28,06) bei Nicht-Asiaten und bei 13,48 (SD = 18,6) bei Asiaten. Es wurde eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von -1,71 (SD = 24,94) in der ITT-Population, von 2,08 (SD = 32.18) bei Nicht-Asiaten und von -2,87 (SD = 22,26) bei Asiaten festgestellt.

Zur Baseline wurde ein MW der Dyspnoe-Werte von 26,31 (SD = 26,90) in der ITT-Population, von 35,96 (SD = 31,87) bei Nicht-Asiaten und von 21,63 (SD = 22,76) bei Asiaten gemessen. Der MW der Dyspnoe-Werte war zum Ende der Behandlung 21,41 (SD = 23,73) in der ITT-Population, 32,64 (SD = 27,06) bei Nicht-Asiaten und 17,95 (SD = 21,55) bei Asiaten. Die daraus resultierende Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline betrug -2,45 (SD = 27,47) in der ITT-Population, -0,69 (SD = 28,76) bei Nicht-Asiaten und -2,99 (SD = 27,14) bei Asiaten.

Der MW der Schlaflosigkeit-Werte lag zur Baseline bei 17,31 (SD = 24,47) in der ITT-Population, 22,05 (SD = 27,61) bei Nicht-Asiaten und 15,01 (SD = 22,49) bei Asiaten. Zum Ende der Behandlung wurde ein MW der Schlaflosigkeit-Werte von 15,36 (SD = 24,16) in der ITT-Population, von 25,69 (SD = 25,02) bei Nicht-Asiaten und von 12,18 (SD = 23,06) bei Asiaten festgestellt. Es wurde eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von -0.33 (SD = 27,68) in der ITT-Population, von 5,56 (SD = 33,21) bei Nicht-Asiaten und von -2,14 (SD = 25,59) bei Asiaten ermittelt.

Der MW der Appetitverlust-Werte betrug zur Baseline 15,34 (SD = 24,56) in der ITT-Population, 17,85 (SD = 27,47) bei Nicht-Asiaten und 14,12 (SD = 22,97) bei Asiaten. Der MW der Appetitverlust-Werte lag zum Ende der Behandlung bei 16,67 (SD = 24,65) in der ITT-Population, bei 22,92 (SD = 23,97) bei Nicht-Asiaten und bei 14,74 (SD = 24,61) bei

Asiaten. Es wurde eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von 0,98 (SD = 29,39) in der ITT-Population, von 3,47 (SD = 29,37), bei Nicht-Asiaten und von 0,21 (SD = 29,45) bei Asiaten festgestellt.

Zur Baseline wurde ein MW der Obstipation-Werte von 10,54 (SD = 20,03) in der ITT-Population, 9,45 (SD = 19,20) bei Nicht-Asiaten und 11,07 (SD = 20,44) bei Asiaten gemessen. Der MW der Obstipation-Werte war zum Ende der Behandlung bei 8,82 (SD = 18,67) in der ITT-Population, bei 13,89 (SD = 23,65) bei Nicht-Asiaten und bei 7,27 (SD = 16,63) bei Asiaten. Die daraus resultierende Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline betrug -1,47 (SD = 21,77) in der ITT-Population, 2,08 (SD = 26,10) bei Nicht-Asiaten und -2,56 (SD = 20,23) bei Asiaten.

Der MW der Diarrhö-Werte lag zur Baseline bei 2,57 (SD = 10,39) in der ITT-Population, bei 3,94 (SD = 13,68) bei Nicht-Asiaten und bei 1,91 (SD = 8,29) bei Asiaten. Zum Ende der Behandlung wurde ein MW der Diarrhö-Werte von 2,28 (SD = 10,18) in der ITT-Population, von 2,08 (SD = 8,15) bei Nicht-Asiaten und von 2,34 (SD = 10,75) bei Asiaten festgestellt. Die Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline betrug -0,16 (SD = 12,99) in der ITT-Population, -2,08 (SD = 14,43) bei Nicht-Asiaten und 0,42 (SD = 12,51) bei Asiaten.

Der MW der finanziellen Auswirkungen-Werte betrug zur Baseline 32,05 (SD = 30,57) in der ITT-Population, 24,93 (SD = 28,47) bei Nicht-Asiaten und 35,50 (SD = 31,01) bei Asiaten. Der MW der finanziellen Auswirkungen-Werte lag zum Ende der Behandlung bei 32,68 (SD = 30,42) in der ITT-Population, bei 23,61 (SD = 28,32) bei Nicht-Asiaten und bei 35,46 (SD = 30,59) bei Asiaten. Es wurde eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von -1,95 (SD = 31,25) in der ITT-Population, von 0,69 (SD = 34,72) bei Nicht-Asiaten und von -2,76 (SD = 30,19) bei Asiaten festgestellt.

Datenschnitt 3

Zur Baseline wurde ein MW der Fatigue-Werte von 24,48 (SD = 20,86) in der ITT-Population, von 33,25 (SD = 21,84) bei Nicht-Asiaten und von 20,23 (SD = 18,99) bei Asiaten gemessen. Der MW der Fatigue-Werte zum Ende der Behandlung lag bei 24,19 (SD = 22,19) in der ITT-Population, bei 41,24 (SD = 21,93) bei Nicht-Asiaten und bei 18,75 (SD = 19,38) bei Asiaten. Die Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline betrug 1,19 (SD = 23,56) in der ITT-Population, 8,33 (SD = 22,32) bei Nicht-Asiaten und -1,09 (SD = 23,56) bei Asiaten.

Der MW der Übelkeit und Erbrechen-Werte wurde zur Baseline mit 4,8 (SD = 11,66) in der ITT-Population, mit 5,12 (SD = 11,6) bei Nicht-Asiaten und mit 4,64 (SD = 11,70) bei Asiaten angegeben. Der MW der Übelkeit und Erbrechen-Werte betrug zum Ende der Behandlung bei 6,12 (SD = 13,95) in der ITT-Population, bei 6,09 (SD = 12,8) bei Nicht-Asiaten und bei 6,14 (SD = 14,34) bei Asiaten. Daraus resultierte eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von 1,94 (SD = 14,33) in der ITT-Population, von 1,92 (SD = 13,47) bei Nicht-Asiaten und von 1,94 (SD = 14,63) bei Asiaten.

Der MW der Schmerz-Werte betrug 19,02 (SD = 21,19) in der ITT-Population, 23,23 (SD = 24,14) bei Nicht-Asiaten und 16,98 (SD = 19,33) bei Asiaten. Der MW der Schmerz-

Werte lag zum Ende der Behandlung bei 16,28 (SD = 21,65) in der ITT-Population, bei 26,28 (SD = 27,48) bei Nicht-Asiaten und bei 13,11 (SD = 18,44) bei Asiaten. Es wurde eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von -2,31 (SD = 25,05) in der ITT-Population, von 0,96 (SD = 31,38) bei Nicht-Asiaten und von -3,35 (SD = 22,70) bei Asiaten festgestellt.

Zur Baseline wurde ein MW der Dyspnoe-Werte von 26,31 (SD = 26,90) in der ITT-Population, von 35,96 (SD = 31,87) bei Nicht-Asiaten und von 21,63 (SD = 22,76) bei Asiaten gemessen. Der MW der Dyspnoe-Werte war zum Ende der Behandlung 20,93 (SD = 23,49) in der ITT-Population, 32,05 (SD = 26,37) bei Nicht-Asiaten und 17,38 (SD = 21,38) bei Asiaten. Die daraus resultierende Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline betrug -3,57 (SD = 27,77) in der ITT-Population, -2,56 (SD = 29,41) bei Nicht-Asiaten und -3,89 (SD = 27,32) bei Asiaten.

Der MW der Schlaflosigkeit-Werte lag zur Baseline bei 17,31 (SD = 24,47) in der ITT-Population, 22,05 (SD = 27,61) bei Nicht-Asiaten und 15,01 (SD = 22,49) bei Asiaten. Zum Ende der Behandlung wurde ein MW der Schlaflosigkeit-Werte von 15,19 (SD = 23,83) in der ITT-Population, von 25,64 (SD = 24,36) bei Nicht-Asiaten und von 11,86 (SD = 22,74) bei Asiaten festgestellt. Es wurde eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von -0,47 (SD = 27,24) in der ITT-Population, von 5,13 (SD = 32,6) bei Nicht-Asiaten und von -2,25 (SD = 25,15) bei Asiaten ermittelt.

Der MW der Appetitverlust-Werte betrug zur Baseline 15,34 (SD = 24,56) in der ITT-Population, 17,85 (SD = 27,47) bei Nicht-Asiaten und 14,12 (SD = 22,97) bei Asiaten. Der MW der Appetitverlust-Werte lag zum Ende der Behandlung bei 16,59 (SD = 24,51) in der ITT-Population, bei 23,72 (SD = 24,11) bei Nicht-Asiaten und bei 14,31 (SD = 24,28) bei Asiaten. Es wurde eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von 1,24 (SD = 28,98) in der ITT-Population, von 4,49 (SD = 28,79) bei Nicht-Asiaten und von 0,20 (SD = 29,04) bei Asiaten festgestellt.

Zur Baseline wurde ein MW der Obstipation-Werte von 10,54 (SD = 20,03) in der ITT-Population, 9,45 (SD = 19,20) bei Nicht-Asiaten und 11,07 (SD = 20,44) bei Asiaten gemessen. Der MW der Obstipation-Werte war zum Ende der Behandlung bei 8,68 (SD = 18,43) in der ITT-Population, bei 13,46 (SD = 23,11) bei Nicht-Asiaten und bei 7,16 (SD = 16,46) bei Asiaten. Die daraus resultierende Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline betrug -1,71 (SD = 21,43) in der ITT-Population, 1,28 (SD = 25,53) bei Nicht-Asiaten und -2,66 (SD = 19,94) bei Asiaten.

Der MW der Diarrhö-Werte lag zur Baseline bei 2,57 (SD = 10,39) in der ITT-Population, bei 3,94 (SD = 13,68) bei Nicht-Asiaten und bei 1,91 (SD = 8,29) bei Asiaten. Zum Ende der Behandlung wurde ein MW der Diarrhö-Werte von 2,31 (SD = 10,16) in der ITT-Population, von 2,56 (SD = 8,97) bei Nicht-Asiaten und von 2,24 (SD = 10,53) bei Asiaten festgestellt. Die Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline betrug 0,00 (SD = 12,86) in der ITT-Population, -1,28 (SD = 14,70) bei Nicht-Asiaten und 0,41 (SD = 12,24) bei Asiaten.

Der MW der finanziellen Auswirkungen-Werte betrug zur Baseline 32,05 (SD = 30,57) in der ITT-Population, 24,93 (SD = 28,47) bei Nicht-Asiaten und 35,50 (SD = 31,01) bei Asiaten. Der MW der finanziellen Auswirkungen-Werte lag zum Ende der Behandlung bei 31,79 (SD = 30,12) in der ITT-Population, bei 23,08 (SD = 27,64) bei Nicht-Asiaten und bei 34,55 (SD = 30,42) bei Asiaten. Es wurde eine Änderung des MWs im Vergleich zur Baseline von –2,16 (SD = 30,93) in der ITT-Population, von 0,64 (SD = 33,33) bei Nicht-Asiaten und von –3,05 (SD = 30,18) bei Asiaten festgestellt.

Insgesamt zeigen sich für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 in allen Datenschnitten gleichgerichtete Ergebnisse. In den Domänen Dyspnoe, Schmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Schlaflosigkeit und Finanzielle Auswirkungen wurde eine leichte Verschlechterung der Symptome bei der ITT-Population dokumentiert, während die Patienten in den Domänen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit von einer Verbesserung der Symptome berichteten. Zudem traten in einzelnen Domänen Unterschiede zwischen den Populationen auf. Bei Nicht-Asiaten wurde bspw. eine Verbesserung in der Schmerzdomäne festgestellt, während für die asiatische Population eine Verschlechterung ermittelt wurde.

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.

Der in der Studie ASTRUM-005 durchgeführte direkte Vergleich zwischen Serplulimab und Placebo im Anwendungsgebiet von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid in der Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aus dem Grund wurde mit diesen Daten keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie detailliert im Abschnitt Abschnitt 4.2 aufgeführt, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.5 Morbidität: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-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 4-36: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
ASTRUM-005	**Definition** Der EORTC QLQ-LC13 Fragebogen (European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13) ist ein 13 Punkte umfassender Fragebogen für Lungenkrebserkrankungen, der sowohl lungenkrebsbezogene Symptomparameter als auch behandlungsbedingte Symptome umfasst. Folgende Symptome wurden betrachtet: Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schulter, Schmerzen an anderen Stellen des Körpers. **Auswertung** Die Ergebnisse des Endpunktes werden für den Serplulimab-Arm der ITT-Population und der Subgruppe nicht-asiatisch versus asiatisch deskriptiv aufgeführt. Für jedes erhobene Symptom wurde die Gesamtpunktzahl auf einen Bereich von 0 bis 100 standardisiert, wobei höhere Punktzahlen eine bessere Funktionsfähigkeit bzw. ein höheres Symptomniveau anzeigen. Es werden der Mittelwert (MW) samt Standardabweichung (SD) zur Baseline und zum Ende der Behandlung (EOT) angegeben sowie die durchschnittliche Änderung für diese Zeitspanne.
Abkürzungen: EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EOT: Ende der Behandlung (End of treatment); ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard deviation)	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASTRUM-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)**	**Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)**
Datenschnitt 1			
Dyspnoe			
Baseline, n MW (SD)	386 25,48 (21,02)	124 32,89 (22,24)	262 21,97 (19,5)
EOT, n MW (SD)	182 22,41 (19,56)	36 36,11 (24,11)	146 19,03 (16,71)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 -1,22 (21,97)	36 3,4 (22,82)	146 -2,36 (21,69)
Husten			
Baseline, n MW (SD)	386 37,56 (23,83)	124 38,44 (26,90)	262 37,15 (22,28)
EOT, n MW (SD)	182 26,74 (23,88)	36 34,26 (29,26)	146 24,89 (22,08)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 -13,92 (28,28)	36 -8,33 (29,14)	146 -15,30 (27,99)
Hämoptyse			
Baseline, n	386	124	262

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
MW (SD)	6,04 (14,55)	5,11 (14,75)	6,49 (14,45)
EOT, n MW (SD)	182 3,48 (11,36)	36 3,7 (13,28)	146 3,42 (10,88)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 -2,38 (17,53)	36 -2,78 (21,64)	146 -2,28 (16,45)
Wunder Mund			
Baseline, n MW (SD)	386 3,2 (11,45)	124 4,03 (13,83)	262 2,8 (10,14)
EOT, n MW (SD)	182 3,85 (12,28)	36 10,19 (20,81)	146 2,28 (8,45)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 0,37 (14,44)	36 0,93 (25,8)	146 0,23 (9,98)
Dysphagie			
Baseline, n MW (SD)	386 6,13 (15,19)	124 5,65 (14,55)	262 6,36 (15,5)
EOT, n MW (SD)	182 4,95 (13,79)	36 9,26 (20,49)	146 3,88 (11,42)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 -2,01 (20,18)	36 1,85 (23,83)	146 -2,97 (19,15)
Periphere Neuropathie			
Baseline, n MW (SD)	386 4,58 (13,98)	124 7,8 (19,53)	262 3,05 (10,07)
EOT, n MW (SD)	182 7,51 (18,5)	36 12,96 (25,55)	146 6,16 (16,14)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 3,48 (20,28)	36 3,7 (29,58)	146 3,42 (17,39)
Alopezie			
Baseline, n MW (SD)	386 3,71 (13,18)	124 2,69 (10,92)	262 4,2 (14,12)
EOT, n MW (SD)	182 16,48 (31,29)	36 25 (35,97)	146 14,38 (29,79)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 11,9 (33,41)	36 25 (35,97)	146 8,68 (32,06)
Schmerzen in der Brust			

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Baseline, n MW (SD)	386 20,21 (23,67)	124 23,66 (27,14)	262 18,58 (21,7)
EOT, n MW (SD)	182 13,37 (21,84)	36 29,63 (30,63)	146 9,36 (16,95)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 -6,78 (25,2)	36 0,93 (29,26)	146 -8,68 (23,83)
Schmerzen im Arm oder in der Schulter			
Baseline, n MW (SD)	386 13,99 (22,15)	124 16,94 (26,03)	262 12,6 (19,96)
EOT, n MW (SD)	182 14,1 (22,77)	36 23,15 (29,62)	146 11,87 (20,24)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 -0,37 (26,68)	36 -0,93 (29,26)	146 -0,23 (26,11)
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers			
Baseline, n MW (SD)	386 13,73 (23,26)	124 16,94 (27,05)	262 12,21 (21,12)
EOT, n MW (SD)	182 11,9 (21,28)	36 17,59 (28,16)	146 10,5 (19,08)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 -0,55 (24,65)	36 2,78 (28,03)	146 -1,37 (23,77)
Datenschnitt 2			
Dyspnoe			
Baseline, n MW (SD)	386 25,48 (21,02)	124 32,89 (22,24)	262 21,97 (19,50)
EOT, n MW (SD)	205 23,04 (20,22)	48 35,88 (23,62)	157 19,11 (17,33)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 -0,71 (22,06)	47 3,55 (22,71)	157 -1,98 (21,77)
Husten			
Baseline, n MW (SD)	386 37,56 (23,83)	124 38,44 (26,90)	262 37,15 (22,28)
EOT, n MW (SD)	205 25,04 (23,84)	48 31,25 (27,85)	157 23,14 (22,22)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n	204 -14,54 (28,09)	47 -10,64 (29,58)	157 -15,71 (27,62)

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
MW (SD)			
Hämoptyse			
Baseline, n MW (SD)	386 6,04 (14,55)	124 5,11 (14,75)	262 6,49 (14,45)
EOT, n MW (SD)	205 3,09 (10,76)	48 2,78 (11,57)	157 3,18 (10,53)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 -2,78 (17,13)	47 -2,84 (19,45)	157 -2,76 (16,44)
Wunder Mund			
Baseline, n MW (SD)	386 3,20 (11,45)	124 4,03 (13,83)	262 2,80 (10,14)
EOT, n MW (SD)	205 3,41 (11,63)	48 7,64 (18,50)	157 2,12 (8,17)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 0 (14,04)	47 0,71 (22,51)	157 -0,21 (10,33)
Dysphagie			
Baseline, n MW (SD)	386 6,13 (15,19)	124 5,65 (14,55)	262 6,36 (15,50)
EOT, n MW (SD)	205 4,72 (13,39)	48 7,64 (18,50)	157 3,82 (11,30)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 -1,96 (19,75)	47 1,42 (21,93)	157 -2,97 (19,01)
Periphere Neuropathie			
Baseline, n MW (SD)	386 4,58 (13,98)	124 7,80 (19,53)	262 3,05 (10,07)
EOT, n MW (SD)	205 7,48 (18,03)	48 12,5 (23,44)	157 5,94 (15,79)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 3,27 (20,13)	47 4,26 (27,47)	157 2,97 (17,45)
Alopezie			
Baseline, n MW (SD)	386 3,71 (13,18)	124 2,69 (10,92)	262 4,20 (14,12)
EOT, n MW (SD)	205 14,96 (29,95)	48 19,44 (32,86)	157 13,59 (28,98)
Änderung im Vergleich	204	47	157

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
zur Baseline, n MW (SD)	9,97 (33,31)	19,15 (33,87)	7,22 (32,76)
Schmerzen in der Brust			
Baseline, n MW (SD)	386 20,21 (23,67)	124 23,66 (27,14)	262 18,58 (21,70)
EOT, n MW (SD)	205 13,33 (21,54)	48 25,00 (28,77)	157 9,77 (17,40)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 -6,86 (25,34)	47 -2,13 (29,82)	157 -8,28 (23,77)
Schmerzen im Arm oder in der Schulter			
Baseline, n MW (SD)	386 13,99 (22,15)	124 16,94 (26,03)	262 12,60 (19,96)
EOT, n MW (SD)	205 14,15 (22,39)	48 20,83 (27,18)	157 12,10 (20,38)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 0,16 (26,57)	47 1,42 (29,45)	157 -0,21 (25,74)
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers			
Baseline, n MW (SD)	386 13,73 (23,26)	124 16,94 (27,05)	262 12,21 (21,12)
EOT, n MW (SD)	205 10,89 (20,76)	48 13,19 (25,49)	157 10,19 (19,12)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 -1,96 (25,77)	47 -2,84 (29,35)	157 -1,70 (24,69)
Datenschnitt 3			
Dyspnoe			
Baseline, n MW (SD)	386 25,48 (21,02)	124 32,89 (22,24)	262 21,97 (19,50)
EOT, n MW (SD)	216 22,94 (20,32)	52 36,54 (23,22)	164 18,63 (17,27)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 -1,29 (22,28)	51 3,49 (22,28)	164 -2,78 (22,13)
Husten			
Baseline, n MW (SD)	386 37,56 (23,83)	124 38,44 (26,90)	262 37,15 (22,28)
EOT, n	216	52	164

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
MW (SD)	25,00 (23,90)	32,69 (27,61)	22,56 (22,13)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 -14,88 (28,20)	51 -11,11 (30,31)	164 -16,06 (27,50)
Hämoptyse			
Baseline, n MW (SD)	386 6,04 (14,55)	124 5,11 (14,75)	262 6,49 (14,45)
EOT, n MW (SD)	216 3,09 (10,70)	52 3,21 (11,92)	164 3,05 (10,32)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 -3,10 (17,37)	51 -2,61 (19,82)	164 -3,25 (16,60)
Wunder Mund			
Baseline, n MW (SD)	386 3,20 (11,45)	124 4,03 (13,83)	262 2,80 (10,14)
EOT, n MW (SD)	216 3,40 (11,54)	52 7,69 (18,22)	164 2,03 (8,00)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 0,16 (13,86)	51 1,31 (22,07)	164 -0,20 (10,11)
Dysphagie			
Baseline, n MW (SD)	386 6,13 (15,19)	124 5,65 (14,55)	262 6,36 (15,50)
EOT, n MW (SD)	216 4,78 (13,74)	52 8,33 (19,66)	164 3,66 (11,08)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 -1,71 (19,92)	51 1,96 (23,49)	164 -2,85 (18,61)
Periphere Neuropathie			
Baseline, n MW (SD)	386 4,58 (13,98)	124 7,80 (19,53)	262 3,05 (10,07)
EOT, n MW (SD)	216 7,25 (17,72)	52 12,18 (22,89)	164 5,69 (15,49)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 3,10 (19,88)	51 4,58 (26,68)	164 2,64 (17,31)
Alopezie			
Baseline, n MW (SD)	386 3,71 (13,18)	124 2,69 (10,92)	262 4,20 (14,12)

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
EOT, n MW (SD)	216 14,20 (29,36)	52 17,95 (31,97)	164 13,01 (28,48)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 9,46 (32,52)	51 17,65 (32,90)	164 6,91 (32,08)
Schmerzen in der Brust			
Baseline, n MW (SD)	386 20,21 (23,67)	124 23,66 (27,14)	262 18,58 (21,70)
EOT, n MW (SD)	216 13,27 (21,30)	52 25,00 (27,91)	164 9,55 (17,23)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 -7,13 (25,59)	51 -2,61 (30,44)	164 -8,54 (23,82)
Schmerzen im Arm oder in der Schulter			
Baseline, n MW (SD)	386 13,99 (22,15)	124 16,94 (26,03)	262 12,60 (19,96)
EOT, n MW (SD)	216 14,35 (22,84)	52 22,44 (28,56)	164 11,79 (20,14)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 0,16 (26,28)	51 2,61 (28,94)	164 -0,61 (25,44)
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers			
Baseline, n MW (SD)	386 13,73 (23,26)	124 16,94 (27,05)	262 12,21 (21,12)
EOT, n MW (SD)	216 11,11 (20,84)	52 14,10 (25,86)	164 10,16 (18,96)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 -1,86 (25,51)	51 -3,27 (28,48)	164 -1,42 (24,59)

Datenschnitt 1: 22. Oktober 2021

Datenschnitt 2: 13. Juni 2022

Datenschnitt 3: 07. Mai 2024

a Carboplatin und Etoposid

Abkürzungen: EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EOT: Ende der Behandlung (End of treatment); ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SD: Standardabweichung (Standard deviation)

Die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 sind in der Tabelle 4-38 dargestellt.

Die Tabelle 4-13 zeigt die Ergebnisse für die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 aus der RCT ASTRUM-005 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Serplulimab + Chemo. Die Tabelle enthält Daten für die ITT-Population (N = 389), Nicht-Asiaten (N = 127) und Asiaten (N = 262).

Datenschnitt 1:

Der Mittelwert (MW) der Dyspnoe-Werte zur Baseline betrug 25,48 (Standardabweichung (SD) = 21,02) in der ITT-Population, 32,89 (SD = 22,24) bei Nicht-Asiaten und 21,97 (SD = 19,5) bei Asiaten. Der MW der Dyspnoe-Werte zum Ende der Behandlung (EOT) lag bei 22,41 (SD = 19,56) in der ITT-Population, bei 36,11 (SD = 24,11) bei Nicht-Asiaten und bei 19,03 (SD = 16,71) bei Asiaten. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Dyspnoe-Werte im Vergleich zur Baseline von -1,22 (SD = 21,97) in der ITT-Population, von 3,4 (SD = 22,82) bei Nicht-Asiaten und von -2,36 (SD = 21,69) bei Asiaten festgestellt.

Zur Baseline wurde ein MW der Husten-Werte von 37,56 (SD = 23,83) in der ITT-Population, von 38,44 (SD = 26,9) bei Nicht-Asiaten und von 37,15 (SD = 22,28) bei Asiaten ermittelt. Der MW der Husten-Werte zum EOT war 26,74 (SD = 23,88) in der ITT-Population, 34,26 (SD = 29,26) bei Nicht-Asiaten und 24,89 (SD = 22,08) bei Asiaten. Die daraus resultierende durchschnittliche Veränderung der Husten-Werte im Vergleich zur Baseline lag bei -13,92 (SD = 28,28) in der ITT-Population, bei -8,33 (SD = 29,14) bei Nicht-Asiaten und bei -15,3 (SD = 27,99) bei Asiaten.

Der MW der Hämoptyse-Werte wurde zur Baseline mit 6,04 (SD = 14,55) in der ITT-Population, mit 5,11 (SD = 14,75) bei Nicht-Asiaten und mit 6,49 (SD = 14,45) bei Asiaten angegeben. Zum Ende der Behandlung betrug der MW der Hämoptyse-Werte 3,48 (SD = 11,36) in der ITT-Population, 3,7 (SD = 13,28) bei Nicht-Asiaten und 3,42 (SD = 10,88) bei Asiaten. Die durchschnittliche Veränderung der Hämoptyse-Werte im Vergleich zur Baseline war -2,38 (SD = 17,53) in der ITT-Population, -2,78 (SD = 21,64) bei Nicht-Asiaten und -2,28 (SD = 16,45) bei Asiaten.

Der MW der (Wunder Mund)-Werte zur Baseline betrug 3,2 (SD = 11,45) in der ITT-Population, 4,03 (SD = 13,83) bei Nicht-Asiaten und 2,8 (SD = 10,14) bei Asiaten. Der MW der Wunder Mund-Werte zum EOT lag bei 3,85 (SD = 12,28) in der ITT-Population, bei 10,19 (SD = 20,81) bei Nicht-Asiaten und bei 2,28 (SD = 8,45) bei Asiaten. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Wunder Mund-Werte im Vergleich zur Baseline von 0,37 (SD = 14,44) in der ITT-Population, von 0,93 (SD = 25,8) bei Nicht-Asiaten und von 0,23 (SD = 9,98) bei Asiaten festgestellt.

Zur Baseline lag der MW der Dysphagie-Werte bei 6,13 (SD = 15,19) in der ITT-Population, bei 5,65 (SD = 14,55) bei Nicht-Asiaten und bei 6,36 (SD = 15,5) bei Asiaten. Zum EOT wurde ein MW der Dysphagie-Werte von 4,95 (SD = 13,79) in der ITT-Population, von 9,26

(SD = 20,49) bei Nicht-Asiaten und von 3,88 (SD = 11,42) bei Asiaten gemessen. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Dysphagie-Werte im Vergleich zur Baseline von -2,01 (SD = 20,18) in der ITT-Population, von 1,85 (SD = 23,83), bei Nicht-Asiaten und von -2,97 (SD = 19,15) bei Asiaten festgestellt.

Der MW der peripheren Neuropathie-Werte zur Baseline betrug 4,58 (SD = 13,98) in der ITT-Population, 7,8 (SD = 19,53) bei Nicht-Asiaten und 3,05 (SD = 10,07) bei Asiaten. Der MW der peripheren Neuropathie-Werte zum EOT lag bei 7,51 (SD = 18,5) in der ITT-Population, bei 12,96 (SD = 25,55) bei Nicht-Asiaten und bei 6,16 (SD = 16,14) bei Asiaten. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der peripheren Neuropathie-Werte im Vergleich zur Baseline von 3,48 (SD = 20,28) in der ITT-Population, von 3,7 (SD = 29,58) bei Nicht-Asiaten und von 3,42 (SD = 17,39) bei Asiaten festgestellt.

Es wurde ein MW der Alopezie-Werte zur Baseline von 3,71 (SD = 13,18) in der ITT-Population, von 2,69 (SD = 10,92) bei Nicht-Asiaten und von 4,2 (SD = 14,12) bei Asiaten angegeben. Der MW der Alopezie-Werte zum EOT betrug 16,48 (SD = 31,29) in der ITT-Population, 25 (SD = 35,97) bei Nicht-Asiaten und 14,38 (SD = 29,79) bei Asiaten. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Alopezie-Werte im Vergleich zur Baseline von 11,9 (SD = 33,41) in der ITT-Population, von 25 (SD = 35,97) bei Nicht-Asiaten und von 8,68 (SD = 32,06) bei Asiaten ermittelt.

Zur Baseline lag der MW der Schmerzen in der Brust-Werte bei 20,21 (SD = 23,67) in der ITT-Population, 23,66 (SD = 27,14) bei Nicht-Asiaten und 18,58 (SD = 21,7) bei Asiaten. Der MW der Schmerzen in der Brust-Werte zum EOT wurde mit 13,37 (SD = 21,84) in der ITT-Population, mit 29,63 (SD = 30,63) bei Nicht-Asiaten und mit 9,36 (SD = 16,95) bei Asiaten angegeben. Die daraus resultierende durchschnittliche Veränderung der Schmerzen in der Brust-Werte im Vergleich zur Baseline war -6,78 (SD = 25,2) in der ITT-Population, 0,93 (SD = 29,26) bei Nicht-Asiaten und -8,68 (SD = 23,83) bei Asiaten.

Der MW der Schmerzen im Arm oder in der Schulter-Werte zur Baseline wurde mit 13,99 (SD = 22,15) in der ITT-Population, mit 16,94 (SD = 26,03) bei Nicht-Asiaten und mit 12,6 (SD = 19,96) bei Asiaten angegeben. Der MW der Schmerzen im Arm oder in der Schulter-Werte zum EOT lag bei 14,1 (SD = 22,77) in der ITT-Population, bei 23,15 (SD = 29,62) bei Nicht-Asiaten und bei 11,87 (SD = 20,24) bei Asiaten. Es resultierte eine durchschnittliche Veränderung der Schmerzen im Arm oder in der Schulter-Werte im Vergleich zur Baseline von -0,37 (SD = 26,68) in der ITT-Population, von -0,93 (SD = 29,26 bei Nicht-Asiaten und von -0,23 (SD = 26,11) bei Asiaten.

Der MW der Schmerzen an anderen Stellen des Körpers-Werte zur Baseline betrug 13,73 (SD = 23,26) in der ITT-Population, 16,94 (SD = 27,05) bei Nicht-Asiaten und 12,21 (SD = 21,12) bei Asiaten. Der MW der Schmerzen an anderen Stellen des Körpers-Werte zum EOT lag bei 11,9 (SD = 21,28) in der ITT-Population, bei 17,59 (SD = 28,16) bei Nicht-Asiaten und bei 10,5 (SD = 19,08) bei Asiaten. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Schmerzen an anderen Stellen des Körpers-Werte im Vergleich zur Baseline von -0,55

(SD = 24,65) in der ITT-Population, von 2,78 (SD = 28,03) bei Nicht-Asiaten und von -1,37 (SD = 23,77) bei Asiaten festgestellt.

Datenschnitt 2

Der MW der Dyspnoe-Werte zur Baseline wurde mit 25,48 (SD = 21,02) in der ITT-Population, mit 32,89 (SD = 22,24) bei Nicht-Asiaten und mit 21,97 (SD = 19,5) bei Asiaten angegeben. Zum EOT wurde ein MW der Dyspnoe-Werte von 23,04 (SD = 20,22) in der ITT-Population, von 35,88 (SD = 23,62) bei Nicht-Asiaten und von 19,11 (SD = 17,33) bei Asiaten gemessen. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Dyspnoe-Werte im Vergleich zur Baseline von -0,71 (SD = 22,06) in der ITT-Population, von 3,55 (SD = 22,71) bei Nicht-Asiaten und von -1,98 (SD = 21,77) bei Asiaten ermittelt.

Der MW der Husten-Werte zur Baseline lag bei 37,56 (SD = 23,83) in der ITT-Population, bei 38,44 (SD = 26,9) bei Nicht-Asiaten und bei 37,15 (SD = 22,28) bei Asiaten. Der MW der Husten-Werte zum EOT war 25,04 (SD = 23,84) in der ITT-Population, 31,25 (SD = 27,85) bei Nicht-Asiaten und 23,14 (SD = 22,22) bei Asiaten. Daraus resultierte eine durchschnittliche Veränderung der Husten-Werte im Vergleich zur Baseline von -14,54 (SD = 28,09) in der ITT-Population, von -10,64 (SD = 29,58) bei Nicht-Asiaten und bei -15,71 (SD = 27,62) bei Asiaten.

Zur Baseline war der MW der Hämoptyse-Werte 6,04 (SD = 14,55) in der ITT-Population, 5,11 (SD = 14,75) bei Nicht-Asiaten und 6,49 (SD = 14,45) bei Asiaten. Zum EOT lag der MW der Hämoptyse-Werte bei 3,09 (SD = 10,76) in der ITT-Population, bei 2,78 (SD = 11,57) bei Nicht-Asiaten und bei 3,18 (SD = 10,53) bei Asiaten. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Hämoptyse-Werte im Vergleich zur Baseline von -2,78 (SD = 17,13) in der ITT-Population, von -2,84 (SD = 19,45) bei Nicht-Asiaten und von -2,76 (SD = 16,44) bei Asiaten ermittelt.

Der MW der Wunder Mund-Werte zur Baseline betrug 3,2 (SD = 11,45) in der ITT-Population, 4,03 (SD = 13,83) bei Nicht-Asiaten und 2,8 (SD = 10,14) bei Asiaten. Der MW der Wunder Mund-Werte zum EOT lag bei 3,41 (SD = 11,63) in der ITT-Population, bei 7,64 (SD = 18,5) bei Nicht-Asiaten und bei 2,12 (SD = 8,17) bei Asiaten. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Wunder Mund-Werte im Vergleich zur Baseline von 0 (SD = 14,04) in der ITT-Population, von 0,71 (SD = 22,51) bei Nicht-Asiaten und von -0,21 (SD = 10,33) bei Asiaten festgestellt.

Es wurde zur Baseline ein MW der Dysphagie-Werte von 6,13 (SD = 15,19) in der ITT-Population, von 5,65 (SD = 14,55) bei Nicht-Asiaten und von 6,36 (SD = 15,5) bei Asiaten gemessen. Zum EOT war MW der Dysphagie-Werte 4,72 (SD = 13,39) in der ITT-Population, 7,64 (SD = 18,5) bei Nicht-Asiaten und 3,82 (SD = 11,3) bei Asiaten. Es resultierte eine durchschnittliche Veränderung der Dysphagie-Werte im Vergleich zur Baseline von -1,96 (SD = 19,75) in der ITT-Population, von 1,42 (SD = 21,93) bei Nicht-Asiaten und von -2,97 (SD = 19,01) bei Asiaten.

Der MW der peripheren Neuropathie-Werte zur Baseline wurde mit 4,58 (SD = 13,98) in der ITT-Population, mit 7,8 (SD = 19,53) bei Nicht-Asiaten und mit 3,05 (SD = 10,07) bei Asiaten angegeben. Der MW der peripheren Neuropathie-Werte zum EOT betrug 7,48 (SD = 18,03) in der ITT-Population, 12,5 (SD = 23,44) bei Nicht-Asiaten und 5,94 (SD = 15,79) bei Asiaten. Die durchschnittliche Veränderung der peripheren Neuropathie-Werte im Vergleich zur Baseline war 3,27 (SD = 20,13) in der ITT-Population, 4,26 (SD = 27,47) bei Nicht-Asiaten und 2,97 (SD = 17,45) bei Asiaten.

Der MW der Alopezie-Werte zur Baseline betrug 3,71 (SD = 13,18) in der ITT-Population, 2,69 (SD = 10,92) bei Nicht-Asiaten und 4,2 (SD = 14,12) bei Asiaten. Der MW der Alopezie-Werte zum EOT lag bei 14,96 (SD = 29,95) in der ITT-Population, bei 19,44 (SD = 32,86) bei Nicht-Asiaten und bei 13,59 (SD = 28,98) bei Asiaten. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Alopezie-Werte im Vergleich zur Baseline von 9,97 (SD = 33,31) in der ITT-Population, von 19,15 (SD = 33,87) bei Nicht-Asiaten und von 7,22 (SD = 32,76) bei Asiaten festgestellt.

Zur Baseline wurde ein MW der Schmerzen in der Brust-Werte von 20,21 (SD = 23,67) in der ITT-Population, von 23,66 (SD = 27,14) bei Nicht-Asiaten und von 18,58 (SD = 21,7) bei Asiaten gemessen. Der MW der Schmerzen in der Brust-Werte zum EOT wurde mit 13,33 (SD = 21,54) in der ITT-Population, mit 25 (SD = 28,77) bei Nicht-Asiaten und mit 9,77 (SD = 17,4) bei Asiaten angegeben. Die daraus resultierende durchschnittliche Veränderung der Schmerzen in der Brust-Werte im Vergleich zur Baseline war -6,86 (SD = 25,34) in der ITT-Population, -2,13 (SD = 29,82) bei Nicht-Asiaten und -8,28 (SD = 23,77) bei Asiaten.

Der MW der Schmerzen im Arm oder in der Schulter-Werte zur Baseline war 13,99 (SD = 22,15) in der ITT-Population, 16,94 (SD = 26,03) bei Nicht-Asiaten und 12,6 (SD = 19,96) bei Asiaten. Der MW der Schmerzen im Arm oder in der Schulter-Werte wurde zum EOT mit 14,15 (SD = 22,39) in der ITT-Population, mit 20,83 (SD = 27,18) bei Nicht-Asiaten und mit 12,1 (SD = 20,38) bei Asiaten angegeben. Ermittelt wurde eine durchschnittliche Veränderung der Schmerzen im Arm oder in der Schulter-Werte im Vergleich zur Baseline von 0,16 (SD = 26,57) in der ITT-Population, von 1,42 (SD = 29,45) bei Nicht-Asiaten und von -0,21 (SD = 25,74) bei Asiaten.

Der MW der Schmerzen an anderen Stellen des Körpers-Werte zur Baseline betrug 13,73 (SD = 23,26) in der ITT-Population, 16,94 (SD = 27,05) bei Nicht-Asiaten und 12,21 (SD = 21,12) bei Asiaten. Der MW der Schmerzen an anderen Stellen des Körpers-Werte lag zum EOT bei 10,89 (SD = 20,76) in der ITT-Population, bei 13,19 (SD = 25,49) Bei Nicht-Asiaten und 10,19 (SD = 19,12) bei Asiaten. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Schmerzen an anderen Stellen des Körpers-Werte im Vergleich zur Baseline von -1,96 (SD = 25,77) in der ITT-Population, von -2,84 (SD = 29,35) bei Nicht-Asiaten und von -1,7 (SD = 24,69) bei Asiaten festgestellt.

Datenschnitt 3

Der MW der Dyspnoe-Werte zur Baseline wurde mit 25,48 (SD = 21,02) in der ITT-Population, mit 32,89 (SD = 22,24) bei Nicht-Asiaten und mit 21,97 (SD = 19,5) bei Asiaten angegeben.

Zum EOT wurde ein MW der Dyspnoe-Werte von 22,94 (SD = 20,32) in der ITT-Population, von 36,54 (SD = 23,22) bei Nicht-Asiaten und von 18,63 (SD = 17,27) bei Asiaten gemessen. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Dyspnoe-Werte im Vergleich zur Baseline von -1,29 (SD = 22,28) in der ITT-Population, von 3,49 (SD = 22,28) bei Nicht-Asiaten und von -2,78 (SD = 22,13) bei Asiaten ermittelt.

Der MW der Husten-Werte zur Baseline lag bei 37,56 (SD = 23,83) in der ITT-Population, bei 38,44 (SD = 26,9) bei Nicht-Asiaten und bei 37,15 (SD = 22,28) bei Asiaten. Der MW der Husten-Werte zum EOT war 25,00 (SD = 23,9) in der ITT-Population, 32,69 (SD = 27,61) bei Nicht-Asiaten und 22,56 (SD = 22,13) bei Asiaten. Daraus resultierte eine durchschnittliche Veränderung der Husten-Werte im Vergleich zur Baseline von -14,88 (SD = 28,2) in der ITT-Population, von -11,11 (SD = 30,31) bei Nicht-Asiaten und bei -16,06 (SD = 27,5) bei Asiaten.

Zur Baseline war der MW der Hämoptyse-Werte 6,04 (SD = 14,55) in der ITT-Population, 5,11 (SD = 14,75) bei Nicht-Asiaten und 6,49 (SD = 14,45) bei Asiaten. Zum EOT lag der MW der Hämoptyse-Werte bei 3,09 (SD = 10,7) in der ITT-Population, bei 3,21 (SD = 11,92) bei Nicht-Asiaten und bei 3,05 (SD = 10,32) bei Asiaten. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Hämoptyse-Werte im Vergleich zur Baseline von -3,1 (SD = 17,37) in der ITT-Population, von -2,61 (SD = 19,82) bei Nicht-Asiaten und von -3,25 (SD = 16,6) bei Asiaten ermittelt.

Der MW der Wunder Mund-Werte zur Baseline betrug 3,2 (SD = 11,45) in der ITT-Population, 4,03 (SD = 13,83) bei Nicht-Asiaten und 2,8 (SD = 10,14) bei Asiaten. Der MW der Wunder Mund-Werte zum EOT lag bei 3,4 (SD = 11,54) in der ITT-Population, bei 7,69 (SD = 18,22) bei Nicht-Asiaten und bei 2,03 (SD = 8,0) bei Asiaten. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Wunder Mund-Werte im Vergleich zur Baseline von 0,16 (SD = 13,86) in der ITT-Population, von 1,31 (SD = 22,07) bei Nicht-Asiaten und von -0,20 (SD = 10,11) bei Asiaten festgestellt.

Es wurde zur Baseline ein MW der Dysphagie-Werte von 6,13 (SD = 15,19) in der ITT-Population, von 5,65 (SD = 14,55) bei Nicht-Asiaten und von 6,36 (SD = 15,5) bei Asiaten gemessen. Zum EOT war MW der Dysphagie-Werte 4,78 (SD = 13,74) in der ITT-Population, 8,33 (SD = 19,66) bei Nicht-Asiaten und 3,66 (SD = 11,08) bei Asiaten. Es resultierte eine durchschnittliche Veränderung der Dysphagie-Werte im Vergleich zur Baseline von -1,71 (SD = 19,92) in der ITT-Population, von 1,96 (SD = 23,49) bei Nicht-Asiaten und von -2,85 (SD = 18,61) bei Asiaten.

Der MW der peripheren Neuropathie-Werte zur Baseline wurde mit 4,58 (SD = 13,98) in der ITT-Population, mit 7,8 (SD = 19,53) bei Nicht-Asiaten und mit 3,05 (SD = 10,07) bei Asiaten angegeben. Der MW der peripheren Neuropathie-Werte zum EOT betrug 7,25 (SD = 17,72) in der ITT-Population, 12,18 (SD = 22,89) bei Nicht-Asiaten und 5,69 (SD = 15,49) bei Asiaten. Die durchschnittliche Veränderung der peripheren Neuropathie-Werte im Vergleich zur Baseline war 3,1 (SD = 19,88) in der ITT-Population, 4,58 (SD = 26,68) bei Nicht-Asiaten und 2,64 (SD = 17,31) bei Asiaten.

Der MW der Alopezie-Werte zur Baseline betrug 3,71 (SD = 13,18) in der ITT-Population, 2,69 (SD = 10,92) bei Nicht-Asiaten und 4,2 (SD = 14,12) bei Asiaten. Der MW der Alopezie-Werte zum EOT lag bei 14,2 (SD = 29,36) in der ITT-Population, bei 17,95 (SD = 31,97) bei Nicht-Asiaten und bei 13,01 (SD = 28,48) bei Asiaten. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Alopezie-Werte im Vergleich zur Baseline von 9,46 (SD = 32,52) in der ITT-Population, von 17,65 (SD = 32,9) bei Nicht-Asiaten und von 6,91 (SD = 32,08) bei Asiaten festgestellt.

Zur Baseline wurde ein MW der Schmerzen in der Brust-Werte von 20,21 (SD = 23,67) in der ITT-Population, von 23,66 (SD = 27,14) bei Nicht-Asiaten und von 18,58 (SD = 21,7) bei Asiaten gemessen. Der MW der Schmerzen in der Brust-Werte zum EOT wurde mit 13,27 (SD = 21,3) in der ITT-Population, mit 25,0 (SD = 27,91) bei Nicht-Asiaten und mit 9,55 (SD = 17,23) bei Asiaten angegeben. Die daraus resultierende durchschnittliche Veränderung der Schmerzen in der Brust-Werte im Vergleich zur Baseline war -7,13 (SD = 25,59) in der ITT-Population, -2,61 (SD = 30,44) bei Nicht-Asiaten und -8,54 (SD = 23,82) bei Asiaten.

Der MW der Schmerzen im Arm oder in der Schulter-Werte zur Baseline war 13,99 (SD = 22,15) in der ITT-Population, 16,94 (SD = 26,03) bei Nicht-Asiaten und 12,6 (SD = 19,96) bei Asiaten. Der MW der Schmerzen im Arm oder in der Schulter-Werte wurde zum EOT mit 14,35 (SD = 22,84) in der ITT-Population, mit 22,44 (SD = 28,56) bei Nicht-Asiaten und mit 11,79 (SD = 20,14) bei Asiaten angegeben. Ermittelt wurde eine durchschnittliche Veränderung der Schmerzen im Arm oder in der Schulter-Werte im Vergleich zur Baseline von 0,16 (SD = 26,28) in der ITT-Population, von 2,61 (SD = 28,94) bei Nicht-Asiaten und von -0,61 (SD = 25,44) bei Asiaten.

Der MW der Schmerzen an anderen Stellen des Körpers-Werte zur Baseline betrug 13,73 (SD = 23,26) in der ITT-Population, 16,94 (SD = 27,05) bei Nicht-Asiaten und 12,21 (SD = 21,12) bei Asiaten. Der MW der Schmerzen an anderen Stellen des Körpers-Werte lag zum EOT bei 11,11 (SD = 20,84) in der ITT-Population, bei 14,10 (SD = 25,86) bei Nicht-Asiaten und 10,16 (SD = 18,96) bei Asiaten. Es wurde eine durchschnittliche Veränderung der Schmerzen an anderen Stellen des Körpers-Werte im Vergleich zur Baseline von -1,86 (SD = 25,51) in der ITT-Population, von -3,27 (SD = 28,48) bei Nicht-Asiaten und von -1,42 (SD = 24,59) bei Asiaten festgestellt.

Insgesamt zeigen sich für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 in allen Datenschnitten gleichgerichtete Ergebnisse. In den Domänen Dyspnoe, Husten, Hämotypse, Dysphagie, Schmerzen in der Brust und Schmerzen an anderen Stellen des Körpers wurde eine leichte Verschlechterung der Symptome bei der ITT-Population dokumentiert, während die Patienten in den Domänen Periphere Neuropathie, Alopezie und Schmerzen im Arm oder in der Schulter von einer Verbesserung der Symptome berichteten.

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.

Der in der Studie ASTRUM-005 durchgeführte direkte Vergleich zwischen Serplulimab und Placebo im Anwendungsgebiet von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid in der Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aus dem Grund wurde mit diesen Daten keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie detailliert im Abschnitt 4.2 aufgeführt, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.6 Morbidität: Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L 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 4-39: Operationalisierung Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
ASTRUM-005	**Definition** Der EQ-5D-5L (EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index) ist ein standardisiertes Maß zur Ermittlung des Gesundheitszustands. Die erhobene visuelle Analogskala (VAS) gibt den aktuellen Gesundheitszustand der Patienten wieder, die von einer Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) reicht. **Auswertung** Die Ergebnisse des Endpunktes werden für den Serplulimab-Arm der ITT-Population und der Subgruppe nicht-asiatisch versus asiatisch deskriptiv aufgeführt. Es werden der Mittelwert (MW) der VAS samt Standardabweichung (SD) zur Baseline und zum Ende der Behandlung (EOT) angegeben sowie die durchschnittliche Änderung für diese Zeitspanne.
Abkürzungen: EOT: Ende der Behandlung (End of treatment); EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard deviation); VAS: visuelle Analogskala (Visual analogue scale)	

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L-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
ASTRUM-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L 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 4-41: Ergebnisse für Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)**	**Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)**
Datenschnitt 1			
Baseline, n MW (SD)	389 75,1 (17,64)	127 66,8 (19,51)	262 79,1 (15,14)
EOT, n MW (SD)	182 74,3 (18,85)	36 62,0 (19,9)	146 77,4 (17,34)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 -2,7 (17,74)	36 -5,8 (15,27)	146 -1,9 (18,26)
Datenschnitt 2			
Baseline, n MW (SD)	389 75,1 (17,64)	127 66,8 (19,51)	262 79,1 (15,14)
EOT, n MW (SD)	205 73,8 (18,55)	48 62,6 (17,77)	157 77,3 (17,45)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	205 -2,9 (18,47)	48 -4,5 (18,17)	157 -2,4 (18,59)
Datenschnitt 3			
Baseline, n MW (SD)	389 75,1 (17,64)	127 66,8 (19,51)	262 79,1 (15,14)
EOT, n MW (SD)	216 73,9 (18,48)	52 62,3 (17,28)	164 77,6 (17,34)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	216 -2,7 (18,19)	52 -4,8 (17,53)	164 -2,1 (18,41)

Datenschnitt 1: 22. Oktober 2021
Datenschnitt 2: 13. Juni 2022
Datenschnitt 3: 07. Mai 2024
a Carboplatin und Etoposid
Abkürzungen: EOT: Ende der Behandlung (End of treatment); EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SD: Standardabweichung (Standard deviation); VAS: visuelle Analogskala (Visual analogue scale)

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS sind in der Tabelle 4-41 dargestellt.

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse für den Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5 L VAS aus der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Serplulimab + Chemo. Die Daten wurden für die ITT-Population (N = 389), die nicht-asiatische Population (N = 127) und die asiatische Population (N = 262) ausgewertet.

Datenschnitt 1

Der Mittelwert (MW) des EQ-5D-5 L VAS zur Baseline betrug 75,1 (Standardabweichung (SD) = 17,64) in der ITT-Population, 66,8 (SD = 19,51) bei den nicht-asiatischen Patienten und 79,1 (SD = 15,14) bei den asiatischen Patienten. Der MW des EQ-5D-5 L VAS zum EOT lag bei 74,3 (SD = 18,85) in der ITT-Population, bei 62,0 (SD = 19,9) bei den nicht-asiatischen Patienten und bei 77,4 (SD = 17,34) bei den asiatischen Patienten. Es wurde eine Änderung des EQ-5D-5 L VAS im Vergleich zur Baseline in der ITT-Population von -2,7 (SD = 17,74), von -5,8 (SD = 15,27) bei den nicht-asiatischen Patienten und von -1,9 (SD = 18,26) bei den asiatischen Patienten festgestellt.

Datenschnitt 2

Der MW des EQ-5D-5 L VAS zur Baseline betrug 75,1 (SD = 17,64) in der ITT-Population, 66,8 (SD = 19,51) bei den nicht-asiatischen Patienten und 79,1 (SD = 15,14) bei den asiatischen Patienten. Der MW des EQ-5D-5 L VAS zum EOT lag bei 73,8 (SD = 18,55) in der ITT-Population, bei 62,6 (SD = 17,77) bei den nicht-asiatischen Patienten und bei 77,3 (SD = 17,45) bei den asiatischen Patienten. Es wurde eine Änderung des EQ-5D-5 L VAS im Vergleich zur Baseline in der ITT-Population von -2,9 (SD = 18,47), von -4,5 (SD = 18,17) bei den nicht-asiatischen Patienten und von -2,4 (SD = 18,59) bei den asiatischen Patienten festgestellt.

Datenschnitt 3

Der Mittelwert (MW) des EQ-5D-5 L VAS zur Baseline betrug 75,1 (Standardabweichung (SD) = 17,64) in der ITT-Population, 66,8 (SD = 19,51) bei den nicht-asiatischen Patienten und 79,1 (SD = 15,14) bei den asiatischen Patienten. Der MW des EQ-5D-5 L VAS zum EOT lag bei 73,9 (SD = 18,48) in der ITT-Population, bei 62,3 (SD = 17,28) bei den nicht-asiatischen Patienten und bei 77,6 (SD = 17,34) bei den asiatischen Patienten. Es wurde eine Änderung des

EQ-5D-5 L VAS im Vergleich zur Baseline in der ITT-Population von -2,7 (SD = 18,19), von -4,8 (SD = 17,53) bei den nicht-asiatischen Patienten und von -2,1 (SD = 18,41) bei den asiatischen Patienten festgestellt.

Insgesamt zeigen sich für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS in allen Datenschnitten gleichgerichtete Ergebnisse für die dargestellten Analysepopulationen. Der Gesundheitszustand hat sich bei den Populationen im Vergleich zur Baseline leicht verschlechtert, blieb aber zwischen den Datenschnitten konstant.

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.

Der in der Studie ASTRUM-005 durchgeführte direkte Vergleich zwischen Serplulimab und Placebo im Anwendungsgebiet von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid in der Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aus dem Grund wurde mit diesen Daten keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie detailliert im Abschnitt Abschnitt 4.2 aufgeführt, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.7 Lebensqualität: 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 4-42: Operationalisierung Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
ASTRUM-005	**Definition** Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30) ist ein bewährtes Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Bereich Onkologie. Der Fragebogen beinhaltet eine Skala zur globalen Gesundheit sowie fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion). **Auswertung** Die Ergebnisse des Endpunktes werden für den Serplulimab-Arm der ITT-Population und der Subgruppe nicht-asiatisch versus asiatisch deskriptiv aufgeführt. Für jede erhobene Skala wurde die Gesamtpunktzahl auf einen Bereich von 0 bis 100 standardisiert, wobei höhere Punktzahlen eine bessere Lebensqualität anzeigen. Es werden der Mittelwert (MW) samt Standardabweichung (SD) zur Baseline und zum Ende der Behandlung angegeben sowie die durchschnittliche Änderung für diese Zeitspanne.
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOT: Ende der Behandlung (End of treatment); ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation)	

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
ASTRUM-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)**	**Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)**
Datenschnitt 1			
Globaler Gesundheitsstatus			
Baseline, n MW (SD)	389 64,67 (20,05)	127 57,22 (19,62)	262 68,29 (19,28)
EOT, n MW (SD)	182 64,1 (21,8)	36 50,00 (19,31)	146 67,58 (21,02)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 -2,56 (22,25)	36 -5,32 (20,43)	146 -1,88 (22,7)
Physische Funktion			
Baseline, n MW (SD)	389 82,62 (17,37)	127 74,02 (19,48)	262 86,79 (14,55)
EOT, n MW (SD)	181 79,96 (20,9)	36 61,48 (22,37)	145 84,55 (17,82)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	181 -3,57 (20,65)	36 -8,52 (25,87)	145 -2,34 (19,04)
Rollenfunktion			
Baseline, n MW (SD)	389 85,3 (21,21)	127 75,85 (25,26)	262 89,89 (17,22)
EOT, n MW (SD)	182 82,42 (25,07)	36 59,26 (28,3)	146 88,13 (20,62)
Änderung im Vergleich	182	36	146

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
zur Baseline, n MW (SD)	-4,12 (25,32)	-10,19 (34,57)	-2,63 (22,38)
Kognitive Funktion			
Baseline, n MW (SD)	389 92,67 (11,84)	127 92,39 (12,9)	262 92,81 (11,31)
EOT, n MW (SD)	182 89,01 (14,06)	36 88,43 (14,81)	146 89,16 (13,92)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 -3,94 (14,17)	36 -4,63 (12,98)	146 -3,77 (14,49)
Emotionale Funktion			
Baseline, n MW (SD)	389 86,01 (15,88)	127 78,35 (19,54)	262 89,73 (12,17)
EOT, n MW (SD)	182 86,54 (16,21)	36 78,01 (21,56)	146 88,64 (13,91)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 -2,01 (15,47)	36 -3,01 (23,24)	146 -1,77 (12,95)
Soziale Funktion			
Baseline, n MW (SD)	389 83,29 (20,81)	127 84,65 (21,37)	262 82,63 (20,54)
EOT, n MW (SD)	182 76,92 (22,4)	36 71,3 (27,2)	146 78,31 (20,93)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	182 -6,23 (24,04)	36 -10,65 (30,64)	146 -5,14 (22,11)
Datenschnitt 2			
Globaler Gesundheitsstatus			
Baseline, n MW (SD)	389 64,67 (20,05)	127 57,22 (19,62)	262 68,29 (19,28)
EOT, n MW (SD)	205 64,02 (21,68)	48 51,91 (18,77)	157 67,73 (21,2)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	205 -2,68 (22,66)	48 -5,03 (22,13)	157 -1,96 (22,84)
Physische Funktion			
Baseline, n MW (SD)	389 82,62 (17,37)	127 74,02 (19,48)	262 86,79 (14,55)
EOT, n	204	48	156

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
MW (SD)	80,01 (20,98)	64,86 (23,00)	84,79 (17,95)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	204 -3,92 (20,32)	48 -8,75 (23,75)	156 -2,44 (18,98)
Rollenfunktion			
Baseline, n MW (SD)	389 85,30 (21,21)	127 75,85 (25,26)	262 89,89 (17,22)
EOT, n MW (SD)	205 83,01 (24,53)	48 64,93 (28,19)	157 88,54 (20,4)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	205 -4,31 (24,79)	48 -9,72 (31,48)	157 -2,65 (22,21)
Kognitive Funktion			
Baseline, n MW (SD)	389 92,67 (11,84)	127 92,39 (12,9)	262 92,81 (11,31)
EOT, n MW (SD)	205 88,62 (14,31)	48 88,19 (14,16)	157 88,75 (14,4)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	205 -4,23 (14,71)	48 -4,86 (12,38)	157 -4,03 (15,38)
Emotionale Funktion			
Baseline, n MW (SD)	389 86,01 (15,88)	127 78,35 (19,54)	262 89,73 (12,17)
EOT, n MW (SD)	205 86,18 (16,79)	48 78,82 (20,41)	157 88,43 (14,88)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	205 -2,2 (15,93)	48 -2,26 (22,33)	157 -2,18 (13,48)
Soziale Funktion			
Baseline, n MW (SD)	389 83,29 (20,81)	127 84,65 (21,37)	262 82,63 (20,54)
EOT, n MW (SD)	205 77,56 (22,58)	48 75,69 (25,72)	157 78,13 (21,59)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	205 -6,18 (24,02)	48 -9,03 (27,28)	157 -5,31 (22,96)
Datenschnitt 3			
Globaler Gesundheitsstatus			
Baseline, n	389	127	262

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
MW (SD)	64,67 (20,05)	57,22 (19,62)	68,29 (19,28)
EOT, n MW (SD)	216 64,08 (21,76)	52 51,44 (18,87)	164 68,09 (21,12)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	216 -2,47 (22,45)	52 -5,13 (22,09)	164 -1,63 (22,57)
Physische Funktion			
Baseline, n MW (SD)	389 82,62 (17,37)	127 74,02 (19,48)	262 86,79 (14,55)
EOT, n MW (SD)	215 80,16 (20,97)	52 64,36 (22,59)	163 85,19 (17,73)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	215 -3,69 (20,39)	52 -8,85 (24,3)	163 -2,05 (18,76)
Rollenfunktion			
Baseline, n MW (SD)	389 85,3 (21,21)	127 75,85 (25,26)	262 89,89 (17,22)
EOT, n MW (SD)	216 83,18 (24,33)	52 65,38 (27,78)	164 88,82 (20,15)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	216 -4,09 (24,75)	52 -9,94 (31,53)	164 -2,24 (21,96)
Kognitive Funktion			
Baseline, n MW (SD)	389 92,67 (11,84)	127 92,39 (12,9)	262 92,81 (11,31)
EOT, n MW (SD)	216 88,43 (14,9)	52 86,54 (16,52)	164 89,02 (14,35)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	216 -4,01 (14,62)	52 -5,13 (12,14)	164 -3,66 (15,34)
Emotionale Funktion			
Baseline, n MW (SD)	389 86,01 (15,88)	127 78,35 (19,54)	262 89,73 (12,17)
EOT, n MW (SD)	216 86,07 (17,42)	52 77,72 (22,00)	164 88,72 (14,82)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	216 -1,93 (15,82)	52 -2,08 (21,51)	164 -1,88 (13,61)
Soziale Funktion			

	ITT-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Baseline, n MW (SD)	389 83,29 (20,81)	127 84,65 (21,37)	262 82,63 (20,54)
EOT, n MW (SD)	216 78,09 (22,41)	52 76,28 (25,21)	164 78,66 (21,49)
Änderung im Vergleich zur Baseline, n MW (SD)	216 -5,56 (24,64)	52 -8,33 (27,12)	164 -4,67 (23,83)
Datenschnitt 1: 22. Oktober 2021 Datenschnitt 2: 13. Juni 2022 Datenschnitt 3: 07. Mai 2024 a Carboplatin und Etoposid Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOT: Ende der Behandlung (End of treatment); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SD: Standardabweichung (standard deviation)			

Die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 sind in der Tabelle 4-44 dargestellt.

Die Tabelle 4-13 zeigt die Ergebnisse für die Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aus der RCT ASTRUM-005 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Serplulimab + Chemo. Die Daten wurden für die ITT-Population (N = 389), die nicht-asiatische Population (N = 127) und die asiatische Population (N = 262) getrennt ausgewertet.

Datenschnitt 1

Der Mittelwert (MW) des globalen Gesundheitsstatus zur Baseline lag bei 64,67 (Standardabweichung (SD) = 20,05) für die ITT-Population, bei 57,22 (SD = 19,62) für die nicht-asiatische Population und bei 68,29 (SD = 19,28) für die asiatische Population. Es wurde ein MW des globalen Gesundheitsstatus zum EOT von 64,1 (SD = 21,8) für die ITT-Population, von 50,00 (SD = 19,31) für die nicht-asiatische Population und von 67,58 (SD = 21,02) für die asiatische Population festgestellt. Die Veränderung des globalen Gesundheitsstatus im Vergleich zur Baseline betrug -2,56 (SD = 22,25) für die ITT-Population, -5,32 (SD = 20,43) für die nicht-asiatische Population und -1,88 (SD = 22,7) für die asiatische Population.

Der MW der physischen Funktion zur Baseline wurde mit 82,62 (SD = 17,37) für die ITT-Population, mit 74,02 (SD = 19,48) für die nicht-asiatische Population und mit 86,79 (SD = 14,55) für die asiatische Population angegeben. Zum EOT wurde ein MW der physischen Funktion von 79,96 (SD = 20,9) für die ITT-Population, von 61,48 (SD = 22,37) für die nicht-asiatische Population und von 84,55 (SD = 17,82) für die asiatische Population ermittelt. Die daraus resultierende Veränderung der physischen Funktion im Vergleich zur Baseline war -3,57

(SD = 20,65) in der ITT-Population, -8,52 (SD = 25,87) in der nicht-asiatischen Population und -2,34 (SD = 19,04) in der asiatischen Population.

Der MW der Rollenfunktion zur Baseline betrug 85,3 (SD = 21,21) für die ITT-Population, 75,85 (SD = 25,26) für die nicht-asiatische Population und 89,89 (SD = 17,22) für die asiatische Population. Es wurde ein MW der Rollenfunktion zum EOT von 82,42 (SD = 25,07) für die ITT-Population, von 59,26 (SD = 28,3) für die nicht-asiatische Population und von 88,13 (SD = 20,62) für die asiatische Population angegeben. Daraus resultierte eine Veränderung der Rollenfunktion im Vergleich zur Baseline von -4,12 (SD = 25,32) für die ITT-Population, von -10,19 (SD = 34,57) für die nicht-asiatische Population und von -2,63 (SD = 22,38) für die asiatische Population.

Der MW der kognitiven Funktion zur Baseline lag bei 92,67 (SD = 11,84) für die ITT-Population, bei 92,39 (SD = 12,9) für die nicht-asiatische Population und bei 92,81 (SD = 11,31) für die asiatische Population. Es wurde ein MW der kognitiven Funktion zum EOT von 89,01 (SD = 14,06) für die ITT-Population, von 88,43 (SD = 14,81) für die nicht-asiatische Population und von 89,16 (SD = 13,92) für die asiatische Population festgestellt. Die Veränderung der kognitiven Funktion im Vergleich zur Baseline betrug -3,94 (SD = 14,17) für die ITT-Population, -4,63 (SD = 12,98) für die nicht-asiatische Population und -3,77 (SD = 14,49) für die asiatische Population.

Zur Baseline war der MW der emotionalen Funktion 86,01 (SD = 15,88) in der ITT-Population, 78,35 (SD = 19,54) in der nicht-asiatischen Population und 89,73 (SD = 12,17) in der asiatischen Population. Zum EOT wurde ein MW der emotionalen Funktion von 86,54 (SD = 16,21) für die ITT-Population, von 78,01 (SD = 21,56) für die nicht-asiatische Population und von 88,64 (SD = 13,91) für die asiatische Population ermittelt. Die Veränderung der emotionalen Funktion im Vergleich zur Baseline betrug -2,01 (SD = 15,47) für die ITT-Population, -3,01 (SD = 23,24) für die nicht-asiatische Population und -1,77 (SD = 12,95) für die asiatische Population.

Der MW der sozialen Funktion zur Baseline lag bei 83,29 (SD = 20,81) für die ITT-Population, bei 84,65 (SD = 21,37) für die nicht-asiatische Population und bei 82,63 (SD = 20,54) für die asiatische Population. Es wurde ein MW der sozialen Funktion zum EOT von 76,92 (SD = 22,4) für die ITT-Population, von 71,3 (SD = 27,2) für die nicht-asiatische Population und von 78,31 (SD = 20,93) für die asiatische Population festgestellt. Die Veränderung der sozialen Funktion im Vergleich zur Baseline betrug -6,23 (SD = 24,04) für die ITT-Population, -10,65 (SD = 30,64) für die nicht-asiatische Population und -5,14 (SD = 22,11) für die asiatische Population.

Datenschnitt 2

Zur Baseline wurde ein MW des globalen Gesundheitsstatus von 64,67 (SD = 20,05) für die ITT-Population, von 57,22 (SD = 19,62) für die nicht-asiatische Population und von 68,29 (SD = 19,28) für die asiatische Population gemessen. Der MW des globalen Gesundheitsstatus

zum EOT wurde mit 64,02 (SD = 21,68) für die ITT-Population, mit 51,91 (SD = 18,77) für die nicht-asiatische Population und mit 67,73 (SD = 21,2) für die asiatische Population angegeben. Daraus resultierte eine Veränderung des globalen Gesundheitsstatus im Vergleich zur Baseline von -2,68 (SD = 22,66) für die ITT-Population, von -5,03 (SD = 22,13) für die nicht-asiatische Population und von -1,96 (SD = 22,84) für die asiatische Population.

Der MW der physischen Funktion zur Baseline war 82,62 (SD = 17,37) in der ITT-Population, 74,02 (SD = 19,48) in der nicht-asiatischen Population und 86,79 (SD = 14,55) in der asiatischen Population. Der MW der physischen Funktion zum EOT lag bei 80,01 (SD = 20,98) für die ITT-Population, bei 64,86 (SD = 23,00) für die nicht-asiatische Population und bei 84,79 (SD = 17,95) für die asiatische Population festgestellt. Ermittelt wurde eine Veränderung der physischen Funktion im Vergleich zur Baseline von -3,92 (SD = 20,32) für die ITT-Population, von -8,75 (SD = 23,75) für die nicht-asiatische Population und von -2,44 (SD = 18,98) für die asiatische Population.

Der MW der Rollenfunktion zur Baseline lag bei 85,30 (SD = 21,21) für die ITT-Population, bei 75,85 (SD = 25,26) für die nicht-asiatische Population und bei 89,89 (SD = 17,22) für die asiatische Population. Es wurde ein MW der Rollenfunktion zum EOT von 83,01 (SD = 24,53) für die ITT-Population, von 64,93 (SD = 28,19) für die nicht-asiatische Population und von 88,54 (SD = 20,4) für die asiatische Population festgestellt. Die Veränderung der Rollenfunktion im Vergleich zur Baseline betrug -4,31 (SD = 24,79) für die ITT-Population, - 9,72 (SD = 31,48) für die nicht-asiatische Population und -2,65 (SD = 22,21) für die asiatische Population.

Es wurde ein MW der kognitiven Funktion zur Baseline von 92,67 (SD = 11,84) für die ITT-Population, von 92,39 (SD = 12,9) für die nicht-asiatische Population und von 92,81 (SD = 11,31) für die asiatische Population gemessen. Der MW der kognitiven Funktion zum EOT wurde mit 88,62 (SD = 14,31) für die ITT-Population, mit 88,19 (SD = 14,16) für die nicht-asiatische Population und mit 88,75 (SD = 14,4) für die asiatische Population angegeben. Die Veränderung der kognitiven Funktion im Vergleich zur Baseline war -4,23 (SD = 14,71) in der ITT-Population, -4,86 (SD = 12,38) in der nicht-asiatischen Population und -4,03 (SD = 15,38) in der asiatischen Population.

Der MW der emotionalen Funktion zur Baseline wurde mit 86,01 (SD = 15,88) für die ITT-Population, mit 78,35 (SD = 19,54) für die nicht-asiatische Population und mit 89,73 (SD = 12,17) für die asiatische Population angegeben. Es wurde ein MW der emotionalen Funktion zum EOT von 86,18 (SD = 16,79) für die ITT-Population, von 78,82 (SD = 20,41) für die nicht-asiatische Population und von 88,43 (SD = 14,88) für die asiatische Population gemessen. Es resultierte eine Veränderung der emotionalen Funktion im Vergleich zur Baseline von -2,2 (SD = 15,93) für die ITT-Population, von -2,26 (SD = 22,33) für die nicht-asiatische Population und von -2,18 (SD = 13,48) für die asiatische Population.

Der MW der sozialen Funktion zur Baseline lag bei 83,29 (SD = 20,81) für die ITT-Population, bei 84,65 (SD = 21,37) für die nicht-asiatische Population und bei 82,63 (SD = 20,54) für die asiatische Population. Es wurde ein MW der sozialen Funktion zum EOT von 77,56

(SD = 22,58) für die ITT-Population, von 75,69 (SD = 25,72) für die nicht-asiatische Population und von 78,13 (SD = 21,59) für die asiatische Population festgestellt. Die Veränderung der sozialen Funktion im Vergleich zur Baseline betrug -6,18 (SD = 24,02) für die ITT-Population, -9,03 (SD = 27,28) für die nicht-asiatische Population und -5,31 (SD = 22,96) für die asiatische Population.

Datenschnitt 3

Zur Baseline wurde ein MW des globalen Gesundheitsstatus von 64,67 (SD = 20,05) für die ITT-Population, von 57,22 (SD = 19,62) für die nicht-asiatische Population und von 68,29 (SD = 19,28) für die asiatische Population gemessen. Der MW des globalen Gesundheitsstatus zum EOT wurde mit 64,08 (SD = 21,76) für die ITT-Population, mit 51,44 (SD = 18,87) für die nicht-asiatische Population und mit 68,09 (SD = 21,12) für die asiatische Population angegeben. Daraus resultierte eine Veränderung des globalen Gesundheitsstatus im Vergleich zur Baseline von -2,47 (SD = 22,45) für die ITT-Population, von -5,13 (SD = 22,09) für die nicht-asiatische Population und von -1,63 (SD = 22,57) für die asiatische Population.

Der MW der physischen Funktion zur Baseline war 82,62 (SD = 17,37) in der ITT-Population, 74,02 (SD = 19,48) in der nicht-asiatischen Population und 86,79 (SD = 14,55) in der asiatischen Population. Der MW der physischen Funktion zum EOT lag bei 80,16 (SD = 20,97) für die ITT-Population, bei 64,36 (SD = 22,59) für die nicht-asiatische Population und bei 85,19 (SD = 17,73) für die asiatische Population festgestellt. Ermittelt wurde eine Veränderung der physischen Funktion im Vergleich zur Baseline von -3,69 (SD = 20,39) für die ITT-Population, von -8,85 (SD = 24,3) für die nicht-asiatische Population und von -2,05 (SD = 18,76) für die asiatische Population.

Der MW der Rollenfunktion zur Baseline lag bei 85,3 (SD = 21,21) für die ITT-Population, bei 75,85 (SD = 25,26) für die nicht-asiatische Population und bei 89,89 (SD = 17,22) für die asiatische Population. Es wurde ein MW der Rollenfunktion zum EOT von 83,18 (SD = 24,33) für die ITT-Population, von 65,38 (SD = 27,78) für die nicht-asiatische Population und von 88,82 (SD = 20,15) für die asiatische Population festgestellt. Die Veränderung der Rollenfunktion im Vergleich zur Baseline betrug -4,09 (SD = 24,75) für die ITT-Population, -9,94 (SD = 31,53) für die nicht-asiatische Population und -2,24 (SD = 21,96) für die asiatische Population.

Es wurde ein MW der kognitiven Funktion zur Baseline von 92,67 (SD = 11,84) für die ITT-Population, von 92,39 (SD = 12,9) für die nicht-asiatische Population und von 92,81 (SD = 11,31) für die asiatische Population gemessen. Der MW der kognitiven Funktion zum EOT wurde mit 88,43 (SD = 14,9) für die ITT-Population, mit 86,54 (SD = 16,52) für die nicht-asiatische Population und mit 89,02 (SD = 14,35) für die asiatische Population angegeben. Die Veränderung der kognitiven Funktion im Vergleich zur Baseline war -4,01 (SD = 14,62) in der ITT-Population, -5,13 (SD = 12,14) in der nicht-asiatischen Population und -3,66 (SD = 15,34) in der asiatischen Population.

Der MW der emotionalen Funktion zur Baseline wurde mit 86,01 (SD = 15,88) für die ITT-Population, mit 78,35 (SD = 19,54) für die nicht-asiatische Population und mit 89,73

(SD = 12,17) für die asiatische Population angegeben. Es wurde ein MW der emotionalen Funktion zum EOT von 86,07 (SD = 17,42) für die ITT-Population, von 77,72 (SD = 22,0) für die nicht-asiatische Population und von 88,72 (SD = 14,82) für die asiatische Population gemessen. Es resultierte eine Veränderung der emotionalen Funktion im Vergleich zur Baseline von -1,93 (SD = 15,82) für die ITT-Population, von -2,08 (SD = 21,51) für die nicht-asiatische Population und von -1,88 (SD = 13,61) für die asiatische Population.

Der MW der sozialen Funktion zur Baseline lag bei 83,29 (SD = 20,81) für die ITT-Population, bei 84,65 (SD = 21,37) für die nicht-asiatische Population und bei 82,63 (SD = 20,54) für die asiatische Population. Es wurde ein MW der sozialen Funktion zum EOT von 78,09 (SD = 22,41) für die ITT-Population, von 76,28 (SD = 25,21) für die nicht-asiatische Population und von 78,66 (SD = 21,49) für die asiatische Population festgestellt. Die Veränderung der sozialen Funktion im Vergleich zur Baseline betrug -5,56 (SD = 24,64) für die ITT-Population, -8,33 (SD = 27,12) für die nicht-asiatische Population und -4,67 (SD = 23,83) für die asiatische Population.

Insgesamt zeigen sich für den Endpunkt Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in allen Datenschnitten gleichgerichtete Ergebnisse für die dargestellten Analysepopulationen. In sämtlichen Domänen wurde die Lebensqualität im Vergleich zur Baseline etwas schlechter bewertet, blieb aber über die Datenschnitte hinweg konstant.

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..

Der in der Studie ASTRUM-005 durchgeführte direkte Vergleich zwischen Serplulimab und Placebo im Anwendungsgebiet von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid in der Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aus dem Grund wurde mit diesen Daten keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie detailliert im Abschnitt Abschnitt 4.2 aufgeführt, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.8 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – 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 4-45: Operationalisierung Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	**Definition unerwünschte Ereignisse (AE)** Ein unerwünschtes Ereignis (AE) ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten nach der Verabreichung eines Arzneimittels in einer klinischen Prüfung auftritt und nicht eindeutig auf die Behandlung zurückzuführen ist. Ein AE kann daher jede klinisch bedeutsame Erscheinung (z. B. ein klinisch bedeutsamer Ausreißer bei Laborbefunden), ein Symptom oder eine Krankheit sein, unabhängig von der Relevanz für das Studienmedikament. Im Falle eines Ausreißers sollte anhand der folgenden Kriterien entschieden werden, ob dieser als AE gemeldet werden sollte oder nicht: • Der Befund ist mit einem Symptom verbunden, und (oder) • Der Befund erfordert eine weitere diagnostische Untersuchung oder einen medikamentösen/chirurgischen Eingriff, und (oder) • Der Befund führt zu einer Dosisanpassung (Dosisanpassung außerhalb der Protokollspezifikation) oder • Der Befund stellt nach Ansicht des Prüfers oder des Sponsors AE dar. Wenn keines der oben genannten Kriterien erfüllt war, stellten wiederholte Ausreißer allein noch kein AE dar. Jede Begleiterkrankung, die bei der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung angegeben wurde und deren Schweregrad oder Häufigkeit des Auftretens sich während der Studie nicht verschlechterte, wurde als Grunderkrankung definiert und nicht als AE. Wenn sich jedoch eine solche Begleiterkrankung bei einem Patienten verschlimmerte, sollte diese Verschlimmerung oder Komplikation als AE dokumentiert werden. Das Fortschreiten einer zugrundeliegenden Krankheit, d. h. eines zugrundeliegenden Tumors, sollte nicht als AE gemeldet werden. **Definition schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)** Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) waren folgendermaßen definiert: • Führt zum Tod • Lebensbedrohlich (das Auftreten einer SAE führte zu einem unmittelbaren Todesrisiko für den Patienten, ausgenommen solche SAE, die nach der Progression zum Tod führen könnten wie z. B. medikamenteninduzierte Hepatitis ohne Leberversagen • Erfordert einen Krankenhausaufenthalt oder eine verlängerte Aufenthaltsdauer; wenn ein Patient vor Studienbeginn Beschwerden oder eine Krankheit entwickelt und vor oder während der Studie für eine Behandlung und/oder einen chirurgischen Eingriff eingewiesen werden soll oder während der Studie zu behandeln und/oder zu operieren, aber keine unerwartete Exazerbation während der Studie auftritt, dann wird dieses Ereignis nicht als SAE eingestuft • SAE, die zu einer dauerhaften oder schwerwiegenden Behinderung/Unzulänglichkeit führen

- Führt zu einer kongenitalen Fehlbildung/Geburtsfehler
- Andere wichtige medizinische Ereignisse: wenn medizinische Maßnahmen ergriffen werden müssen, um zu verhindern, dass einer der vorgenannten Umstände eintritt, dann wird dieses Ereignis zu einem SAE

Das Auftreten eines neuen Tumors sollte als SAE betrachtet werden. Ein neuer Primärtumor bezieht sich auf eine Krebserkrankung, die nicht die Hauptursache für die Behandlung mit dem Studienmedikament ist und nach der Aufnahme in die Studie entdeckt wird.

ASTRUM-005

Definition unerwünschte Ereignisse (AE)

Alle AE, die im Zeitraum von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 90 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments (einschließlich Chemotherapeutika) auftraten sollten dokumentiert werden. Alle AE sollten weiterfolgt werden, bis sich Ereignis erholt hatte, bis es stabil war oder keine weiteren Informationen dazu vorlagen.

Schweregrade und Kausalität der AE

Die Schweregrade der AE wurden nach den Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) V4.03 eingestuft:

Grad	CTCAE Definition
1	Geringfügig: Kein oder leichtes Symptom; nur klinische oder diagnostische Beobachtung erforderlich; keine Maßnahmen erforderlich
2	Mäßig: Geringfügige, lokale oder nicht-invasive Maßnahmen sind erforderlich; instrumentelle Aktivitäten (Kochen, Lebensmitteleinkauf, Telefonieren und Finanzmanagement) und allgemeine Aktivitäten des täglichen Lebens (wie Baden, An- und Auskleiden, sich selbst versorgen, auf die Toilette gehen, Tabletten nehmen und das Bett verlassen) sind auf das entsprechende Alter beschränkt
3	Schwerwiegend oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; erfordert einen Krankenhausaufenthalt, Arbeitsunfähigkeit; die Aktivitäten des täglichen Lebens für die Selbstversorgung sind eingeschränkt
4	Tödliche Folgen: Es sind dringende Maßnahmen zu ergreifen
5	AE-bedingter Tod

Der Prüfer bewertet, ob die Kausalität zwischen dem Studienmedikament und dem AE definitiv zusammenhängt, möglicherweise zusammenhängt, unwahrscheinlich zusammenhängt, definitiv nicht zusammenhäng oder nicht bewertbar ist. Jedes AE ohne gegebenen Kausalzusammenhang mit dem Prüfpräparat wird als möglicherweise mit dem Prüfpräparat zusammenhängend eingestuft.

Definition unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) sind wissenschaftlich und medizinisch bedenkliche Ereignisse im Zusammenhang mit der Verwendung des Prüfpräparats, die unter Umständen genau überwacht und den Sponsoren von den Prüfärzten mitgeteilt werden müssen. Eine AESI kann ein schwerwiegendes oder nicht schwerwiegendes Ereignis sein. In dieser Studie umfassen die AESI infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (IRR) und immunbedingte unerwünschte Ereignisse (irAE).

Auswertung

Die Ergebnisse des Endpunktes werden für den Serplulimab-Arm der SAF-Population und der Subgruppe nicht-asiatisch versus asiatisch deskriptiv aufgeführt.

Zunächst wurden sämtliche Gesamtraten erhoben. AE wurden desweiteren nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugte Bezeichnung (PT) dargestellt, wenn sie bei mindestens 10 % der Patienten im Behandlungsarm auftraten. SAE wurden nach SOC und PT aufgeführt, wenn mindestens 5 % der Patienten im Behandlungsarm betroffen waren. Die Abbruchgründe wurden vollständig nach SOC und PT aufgelistet. AESI wurden in

<table>
<tr><td></td><td>Abhängigkeit des Schweregrades beschrieben.</td></tr>
<tr><td>ASTRIDE</td><td>Definition unerwünschte Ereignisse (AE)
Das Fortschreiten einer Grunderkrankung, d. h. des zugrunde liegenden Tumors, sollte nicht als unerwünschte Ereignis (AE) gemeldet werden; wenn dessen eindeutige Manifestation mit dem vermuteten Fortschreiten des zugrunde liegenden Tumors gemäß der Definition in RECIST 1.1 übereinstimmt und ein Patient ausschließlich aufgrund des Fortschreitens des zugrunde liegenden Tumors stationär aufgenommen wird, sollte dieses Fortschreiten der Erkrankung (PD) nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) gemeldet werden. Wenn nicht nachgewiesen werden kann, dass ein Symptom vollständig auf das Fortschreiten des zugrunde liegenden Tumors zurückzuführen ist, oder wenn ein Symptom nicht den in dieser Studie erwarteten Manifestationen einer Progression entspricht, kann das fortschreitende klinische Symptom als unerwünschte Ereignis (AE) gemeldet werden. Wenn nicht nachgewiesen werden kann, dass ein unerwünschtes Ereignis ausschließlich durch den zugrunde liegenden Tumor verursacht wird, sollte dieses unerwünschte Ereignis als AE/SAE gemeldet werden.
Schweregrade und Kausalität der AE
Die Schweregrade der AE wurden nach den Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) V5.0 eingestuft:
<table>
<tr><th>Grad</th><th>CTCAE Definition</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Geringfügig: Kein oder leichtes Symptom; nur klinische oder diagnostische Beobachtung erforderlich; keine Maßnahmen erforderlich</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Mäßig: Es sind Maßnahmen in geringem Umfang, lokal oder nicht-invasiv erforderlich; die instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) sind auf das jeweilige Alter beschränkt.</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Schwerwiegend oder medizinisch bedeutsam, jedoch nicht unmittelbar lebensbedrohlich; erfordert einen Krankenhausaufenthalt oder einen längeren Krankenhausaufenthalt; Arbeitsunfähigkeit; Einschränkungen bei der Selbstversorgung im Alltag.</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Tödliche Folgen: Es sind dringende Maßnahmen zu ergreifen</td></tr>
<tr><td>5</td><td>AE-bedingter Tod</td></tr>
</table>
Der Prüfer bewertet, ob die Kausalität zwischen dem Studienmedikament und dem AE definitiv zusammenhängt, möglicherweise zusammenhängt, unwahrscheinlich zusammenhängt, definitiv nicht zusammenhäng oder nicht bewertbar ist. Jedes AE ohne gegebenen Kausalzusammenhang mit dem Prüfpräparat wird als möglicherweise mit dem Prüfpräparat zusammenhängend eingestuft.
Auswertung
Die Ergebnisse des Endpunktes werden für die SAF-Population erhoben. Weitere Angaben sind aktuell nicht verfügbar.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse event); AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse events of special interest); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; d. h.: das heißt; irAE: Immunbedingte unerwünschte Ereignisse (Immune-related adverse events); IRR: Infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (Infusion-related adverse reactions); ITT: Intention-to-treat; SAE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Severe adverse events); SAF: Safety Analysis Set; z. B.: zum Beispiel</td></tr>
</table>

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASTRUM-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASTRIDE	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

ASTRIDE

ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zwar waren die Endpunkterheber nicht verblindet, jedoch handelt es sich bei unerwünschten Ereignissen um einen objektiven Endpunkt. Unerwünschte Ereignisse stellen ein eindeutig feststellbares Ereignis dar, dessen Erhebung und Dokumentation nicht durch die Kenntnis der Behandlungszuordnung beeinflusst werden kann. Eine systematische Verzerrung der Endpunkterfassung aufgrund der fehlenden Verblindung ist daher nicht zu erwarten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)**	**Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)**
Datenschnitt 1			
AE, n (%)	372 (95,6)	110 (86,6)	262 (100)
AE nach CTCAE Grad, n (%)			
Grad 1	10 (2,6)	5 (3,9)	5 (1,9)
Grad 2	41 (10,5)	21 (16,5)	20 (7,6)
Grad 3	156 (40,1)	40 (31,5)	116 (44,3)
Grad 4	135 (34,7)	27 (21,3)	108 (41,2)
Grad 5	30 (7,7)	17 (13,4)	13 (5,0)
Schwere AE (≥ Grad 3)	321 (82,5)	84 (66,1)	237 (90,5)
Schwere AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	129 (33,2)	12 (9,4)	117 (44,7)
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	364 (93,6)	102 (80,3)	262 (100)
AE in Abhängigkeit von Serplulimab, n (%)	272 (69,9)	62 (48,8)	210 (80,2)
AE in Abhängigkeit der Chemo[a], n (%)	362 (93,1)	100 (78,7)	262 (100)
SAE, n (%)	136 (35,0)	30 (23,6)	106 (40,5)
SAE in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	94 (24,2)	10 (7,9)	84 (32,1)
SAE in Abhängigkeit von Serplulimab, n (%)	66 (17,0)	3 (2,4)	63 (24,0)
SAE in Abhängigkeit der Chemo[a], n (%)	79 (20,3)	10 (7,9)	69 (26,3)
AE, die zur Unterbrechung der Studienmedikation	162 (41,6)	54 (42,5)	108 (41,2)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
führten, n (%)			
AE, die zur Unterbrechung der Vergabe von Serplulimab führten, n (%)	153 (39,3)	51 (40,2)	102 (38,9)
AE, die zur Unterbrechung der Chemo[a] führten, n (%)	108 (27,8)	45 (35,4)	63 (24,0)
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, die zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, n (%)	80 (20,6)	16 (12,6)	64 (24,4)
AE, die aufgrund von Serplulimab zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, n (%)	76 (19,5)	15 (11,8)	61 (23,3)
AE, die aufgrund der Chemo[a] zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, n (%)	40 (10,3)	10 (7,9)	30 (11,5)
AE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	31 (8,0)	11 (8,7)	20 (7,6)
AE, die zum Absetzen von Serplulimab führten, n (%)	27 (6,9)	10 (7,9)	17 (6,5)
AE, die zum Absetzen der Chemo[a] führten, n (%)	6 (1,5)	5 (3,9)	9 (3,4)
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	19 (4,9)	5 (3,9)	14 (5,3)
AE in Abhängigkeit von Serplulimab, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	17 (4,4)	5 (3,9)	12 (4,6)
AE in Abhängigkeit der Chemo[a], die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	6 (1,5)	1 (0,8)	5 (1,9)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
IRR, n (%)	7 (1,8)	0	7 (2,7)
irAE, n (%)	144 (37,0)	31 (24,4)	113 (43,1)
AE, die zum Tod führten, n (%)	30 (7,7)	17 (13,4)	13 (5,0)
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, die zum Tod führten, n (%)	5 (1,3)	2 (1,6)	3 (1,1)
AE in Abhängigkeit von Serplulimab, die zum Tod führten, n (%)	3 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
AE in Abhängigkeit der Chemo[a], die zum Tod führten, n (%)	4 (1,0)	2 (1,6)	2 (0,8)
Datenschnitt 2			
AE, n (%)	373 (95,9)	111 (87,4)	262 (100)
AE nach CTCAE Grad, n (%)			
Grad 1	11 (2,8)	6 (4.7)	5 (1,9)
Grad 2	38 (9,8)	18 (14.2)	20 (7,6)
Grad 3	155 (39,8)	41 (32.3)	114 (43,5)
Grad 4	134 (34,4)	26 (20.5)	108 (41,2)
Grad 5	35 (9,0)	20 (15.7)	15 (5,7)
Schwere AE (≥ Grad 3)	324 (83,3)	87 (68,5)	237 (90,5)
Schwere AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	133 (34,2)	13 (10,2)	120 (45,8)
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	364 (93,6)	102 (80,3)	262 (100)
AE in Abhängigkeit von Serplulimab, n (%)	273 (70,2)	62 (48,8)	211 (80,5)
AE in Abhängigkeit der Chemo[a], n (%)	362 (93,1)	100 (78,7)	262 (100)
SAE, n (%)	146 (37,5)	35 (27.6)	111 (42,4)
SAE in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	98 (25,2)	9 (7.1)	89 (34,0)
SAE in Abhängigkeit von Serplulimab, n (%)	71 (18,3)	3 (2,4)	68 (26,0)
SAE in Abhängigkeit der Chemo[a], n (%)	79 (20,3)	9 (7.1)	70 (26,7)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
AE, die zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, n (%)	179 (46,0)	61 (48.0)	118 (45,0)
AE, die zur Unterbrechung der Vergabe von Serplulimab führten, n (%)	170 (43,7)	58 (45.7)	112 (42,7)
AE, die zur Unterbrechung der Chemo[a] führten, n (%)	113 (29,0)	48 (37.8)	65 (24,8)
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, die zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, n (%)	89 (22,9)	17 (13.4)	72 (27,5)
AE, die aufgrund von Serplulimab zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, n (%)	85 (21,9)	16 (12.6)	69 (26,3)
AE, die aufgrund der Chemo[a] zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, n (%)	42 (10,8)	10 (7,9)	32 (12,2)
AE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	38 (9,8)	15 (11.8)	23 (8,8)
AE, die zum Absetzen von Serplulimab führten, n (%)	34 (8,7)	14 (11.0)	20 (7,6)
AE, die zum Absetzen der Chemo[a] führten, n (%)	14 (3,6)	5 (3,9)	9 (3,4)
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	23 (5,9)	6 (4.7)	17 (6,5)
AE in Abhängigkeit von Serplulimab, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	21 (5,4)	6 (4.7)	15 (5,7)
AE in Abhängigkeit der Chemo[a], die zum	6 (1,5)	1 (0,8)	5 (1,9)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)			
IRR, n (%)	7 (1,8)	0	7 (2,7)
irAE, n (%)	147 (37,8)	31 (24,4)	116 (44,3)
AE, die zum Tod führten, n (%)	35 (9,0)	20 (15.7)	15 (5,7)
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, die zum Tod führten, n (%)	7 (1,8)	3 (2.4)	4 (1,5)
AE in Abhängigkeit von Serplulimab, die zum Tod führten, n (%)	5 (1,3)	2 (1.6)	3 (1,1)
AE in Abhängigkeit der Chemo[a], die zum Tod führten, n (%)	5 (1,3)	3 (2.4)	2 (0,8)
Datenschnitt 3			
AE, n (%)	375 (96,4)	113 (89,0)	262 (100)
AE nach CTCAE Grad, n (%)			
Grad 1	10 (2,6)	5 (3,9)	5 (1,9)
Grad 2	35 (9,0)	16 (12,6)	19 (7,3)
Grad 3	155 (39,8)	42 (33,1)	113 (43,1)
Grad 4	136 (35,0)	27 (21,3)	109 (41,6)
Grad 5	24 (6,2)	10 (7,9)	14 (5,3)
Schwere AE (≥ Grad 3)	312 (80,2)	76 (59,8)	236 (90,1)
Schwere AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	136 (35,0)	13 (10,2)	123 (46,9)
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	365 (93,8)	103 (81,1)	262 (100)
AE in Abhängigkeit von Serplulimab, n (%)	279 (71,7)	64 (50,4)	215 (82,1)
AE in Abhängigkeit der Chemo[a], n (%)	363 (93,3)	101 (79,5)	262 (100)
SAE, n (%)	155 (39,8)	41 (32,3)	114 (43,5)
SAE in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	101 (26,0)	10 (7,9)	91 (34,7)
SAE in Abhängigkeit von Serplulimab, n (%)	73 (18,8)	3 (2,4)	70 (26,7)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
SAE in Abhängigkeit der Chemo[a], n (%)	80 (20,6)	10 (7,9)	70 (26,7)
AE, die zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, n (%)	186 (47,8)	62 (48,8)	124 (47,3)
AE, die zur Unterbrechung der Vergabe von Serplulimab führten, n (%)	176 (45,2)	59 (46,5)	117 (44,7)
AE, die zur Unterbrechung der Chemo[a] führten, n (%)	113 (29,0)	48 (37,8)	65 (24,8)
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, die zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, n (%)	94 (24,2)	17 (13,4)	77 (29,4)
AE, die aufgrund von Serplulimab zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, n (%)	89 (22,9)	16 (12,6)	73 (27,9)
AE, die aufgrund der Chemo[a] zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, n (%)	42 (10,8)	10 (7,9)	32 (12,2)
AE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	41 (10,5)	16 (12,6)	25 (9,5)
AE, die zum Absetzen von Serplulimab führten, n (%)	39 (10,0)	16 (12,6)	23 (8,8)
AE, die zum Absetzen der Chemo[a] führten, n (%)	13 (3,3)	4 (3,1)	9 (3,4)
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	25 (6,4)	6 (4,7)	19 (7,3)
AE in Abhängigkeit von Serplulimab, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	24 (6,2)	6 (4,7)	18 (6,9)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
AE in Abhängigkeit der Chemo[a], die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	6 (1,5)	1 (0,8)	5 (1,9)
IRR, n (%)	8 (2,1)	0	8 (3,1)
irAE, n (%)	148 (38,0)	32 (25,2)	116 (44,3)
AE, die zum Tod führten, n (%)	39 (10,0)	23 (18,1)	16 (6,1)
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, die zum Tod führten, n (%)	7 (1,8)	3 (2,4)	4 (1,5)
AE in Abhängigkeit von Serplulimab, die zum Tod führten, n (%)	5 (1,3)	2 (1,6)	3 (1,1)
AE in Abhängigkeit der Chemo[a], die zum Tod führten, n (%)	5 (1,3)	3 (2,4)	2 (0,8)

Datenschnitt 1: 22. Oktober 2021

Datenschnitt 2: 13. Juni 2022

Datenschnitt 3: 07. Mai 2024

a Carboplatin und Etoposid

Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse event); AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse events of special interest); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; irAE: Immunbedingte unerwünschte Ereignisse (Immune-related adverse events); IRR: Infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (Infusion-related adverse reactions); N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SAE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious adverse events); SAF: Safety Analysis Set

Die Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse sind in der Tabelle 4-47 dargestellt.

Datenschnitt 1

Zum ersten Datenschnitt lag die Gesamtrate der AE bei 372 (95,6 %) in der SAF-Population, bei 110 (86,6 %) bei Nicht-Asiaten und bei 262 (100 %) bei Asiaten. In der SAF-Population wurden bei 321 (82,5 %) Patienten ein schweres AE festgestellt, in der nicht-asiatischen Population wurde bei 84 (66,1 %) und in der asiatischen Population bei 237 (90,5) Patienten ein schweres AE beobachtet. SAE traten bei 136 (35,0 %) Patienten der SAF-Population bzw. bei 30 (23,6 %) der Nicht-Asiaten und bei 106 (40,5 %) Asiaten auf. Es wurden bei 30 (7,7 %) Patienten AE festgestellt, die zum Tod führten. Ein entsprechendes AE trat bei 17 (13,4 %) nicht-asiatischen Patienten und bei 13 (5,0 %) asiatischen Patienten auf. Eine detaillierte Auflistung der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse findet sich in Tabelle 4-47.

Datenschnitt 2

Zum zweiten Datenschnitt wurden AE bei 373 (95,9 %) Patienten in der SAF-Population, bei 111 (87,4 %) nicht-asiatischen Patienten und bei 262 (100 %) asiatischen Patienten beobachtet. In der SAF-Population wurden bei 324 (83,3 %) Patienten schwere AE berichtet, in der nicht-asiatischen Population wurde bei 87 (68,5 %) und in der asiatischen Population bei 237 (90,5 %) Patienten ein entsprechendes AE beobachtet. SAE traten bei 146 (37,5 %) Patienten der SAF-Population bzw. bei 35 (27,6) der Nicht-Asiaten und bei 111 (42,4) Asiaten auf. AE mit Todesfolge wurden bei 35 (9,0 %) Patienten festgestellt. Ein entsprechendes AE trat bei 20 (15,7 %) nicht-asiatischen Patienten und bei 15 (5,7 %) asiatischen Patienten auf. Eine detaillierte Auflistung der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse findet sich in Tabelle 4-47.

Datenschnitt 3

Zum dritten Datenschnitt wurden bei 375 (96,4 %) Patienten in der SAF-Population, bei 113 (89,0 %) nicht-asiatischen und bei 262 (100 %) asiatischen Patienten AE berichtet. Schwere AE traten in der SAF-Population bei 312 (80,2 %) Patienten auf, in der nicht-asiatischen Population wurde bei 76 (59,8 %) und in der asiatischen Population bei 236 (90,1 %) Patienten ein schweres UE beobachtet. SAE wurden bei 155 (39,8 %) Patienten der SAF-Population bzw. bei 41 (32,3) der Nicht-Asiaten und bei 114 (43,5) Asiaten festgestellt. Es wurden bei 39 (10,0 %) Patienten AE berichtet, die zum Tod führten. Ein entsprechendes AE trat bei 23 (18,1 %) nicht-asiatischen Patienten und bei 16 (6,1 %) asiatischen Patienten auf. Eine detaillierte Auflistung der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse findet sich in Tabelle 4-47.

Gesamtschau der Ergebnisse

Über alle drei Datenschnitte zeigte sich, dass die Gesamtrate der AE in der nicht-asiatischen Population niedriger war als bei der asiatischen Population. Im Hinblick auf den Schweregrad der AE bestätigt sich dieses Ergebnis: in der nicht-asiatischen Population lag die Rate an schweren sowie schwerwiegenden AE unter der Rate in der asiatischen Population. Jedoch wurden bei nicht-asiatischen Patienten mehr AE mit Todesfolge festgestellt. Die Daten zeigen, dass zum dritten Datenschnitt bei 5 (1,3 %) Patienten der SAF-Population der Tod mit der Serplulimab-Behandlung oder Placebo im Zusammenhang stand, in der nicht-asiatischen Population verstarben 2 (1,6 %) Patienten an einem AE im Zusammenhang mit Serplulimab oder Placebo. Der Großteil der AE mit Todesfolge ist somit nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Datenschnitt 1			

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Gesamtrate AE, n (%)	372 (95,6)	110 (86,6)	262 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	**324 (83,3)**	**86 (67,7)**	**238 (90,8)**
Anämie	278 (71,5)	57 (44,9)	221 (84,4)
Neutropenie	114 (29,3)	52 (40,9)	62 (23,7)
Leukopenie	95 (24,4)	24 (18,9)	71 (27,1)
Thrombozytopenie	71 (18,3)	19 (15,0)	52 (19,8)
Granulocytopenie	12 (3,1)	-	12 (4,6)
Lymphopenie	10 (2,6)	9 (7,1)	9 (3,4)
Untersuchungen, n (%)	**312 (80,2)**	**73 (57,5)**	**239 (91,2)**
Neutrophilenzahl verringert	218 (56,0)	30 (23,6)	188 (71,8)
Anzahl der weißen Blutkörperchen verringert	208 (53,5)	20 (15,7)	188 (71,8)
Thrombozytenzahl verringert	157 (40,4)	18 (14,2)	139 (53,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	70 (18,0)	4 (3,1)	66 (25,2)
Lymphozytenzahl verringert	69 (17,7)	14 (11,0)	55 (21,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	62 (15,9)	3 (2,4)	59 (22,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	46 (11,8)	9 (7,4)	37 (14,1)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	42 (10,8)	-	28 (10,7)
Gewicht erhöht	40 (10,3)	3 (2,4)	37 (14,1)
Gewicht gesunken	36 (9,3)	5 (3,9)	31 (11,8)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	38 (9,8)	1 (0,8)	37 (14,1)
Cholesterinspiegel im Blut erhöht	33 (8,5)	4 (3,1)	24 (9,2)
Kreatinin im Blut erhöht	20 (5,1)	4 (3,1)	16 (6,1)
Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit	19 (4,9)	12 (9,4)	7 (2,7)
Bilirubin im Blut erhöht	17 (4,4)	2 (1,6)	15 (5,7)
Kreatinphosphokinase im	18 (4,6)	5 (3,9)	13 (5,0)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Blut erhöht			
Blut-Harnstoff erhöht	12 (3,1)	9 (7,1)	9 (3,4)
Neutrophilenzahl erhöht	12 (3,1)	-	12 (4,6)
Elektrokardiogramm QT-verlängert	12 (3,1)	-	12 (4,6)
Thrombozytenzahl erhöht	10 (2,6)	-	10 (3,8)
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung, n (%)	**253 (65,0)**	**45 (35,4)**	**208 (79,4)**
Verminderter Appetit	103 (26,5)	14 (11,0)	89 (34,0)
Hyponatriämie	93 (23,9)	19 (15,0)	74 (28,2)
Hypoalbuminämie	71 (18,3)	16 (12,6)	55 (21,0)
Hypertriglyceridämie	64 (16,5)	0	64 (24,4)
Hypokaliämie	55 (14,1)	3 (2,4)	52 (19,8)
Hyperglykämie	48 (12,3)	8 (6,3)	40 (15,3)
Hypercholesterinämie	43 (11,1)	3 (2,4)	40 (15,3)
Hyperurikämie	40 (10,3)	-	40 (15,3)
Hypokalzämie	39 (10,0)	13 (10,2)	26 (9,9)
Hypomagnesiämie	29 (7,5)	5 (3,9)	24 (9,2)
Hypoproteinämie	28 (7,2)	1 (0,8)	27 (10,3)
Hypochlorämie	25 (6,4)	2 (1,6)	23 (8,8)
Hyperlipidämie	23 (5,9)	-	23 (8,8)
Hyperkaliämie	18 (4,6)	10 (7,9)	8 (3,1)
Hypophosphatämie	15 (3,9)	-	13 (5,0)
Hyperphosphatämie	11 (2,8)	-	9 (3,4)
Hypermagnesiämie	10 (2,6)	-	10 (3,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	**234 (60,2)**	**63 (49,6)**	**171 (65,3)**
Alopezie	210 (54,0)	55 (43,3)	155 (59,2)
Ausschlag	27 (6,9)	2 (1,6)	25 (9,5)
Juckreiz	13 (3,3)	3 (2,4)	10 (3,8)
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	**233 (59,9)**	**48 (37,8)**	**185 (70,6)**
Übelkeit	138 (35,5)	25 (19,7)	113 (43,1)
Verstopfung	93 (23,9)	10 (7,9)	83 (31,7)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Erbrechen	75 (19,3)	7 (5,5)	68 (26,0)
Diarrhö	35 (9,0)	10 (7,9)	25 (9,5)
Schmerzen im Oberbauch	19 (4,9)	2 (1,6)	18 (6,9)
Dysphagie	14 (3,6)	2 (1,6)	12 (4,6)
Abdominale Distension	13 (3,3)	-	13 (5,0)
Schmerzen im Unterleib	12 (3,1)	1 (0,8)	10 (3,8)
Zahnschmerzen	10 (2,6)	0	10 (3,8)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort, n (%)	**169 (43,3)**	**39 (30,7)**	**130 (49,6)**
Pyrexie	56 (14,4)	5 (3,9)	51 (19,5)
Asthenia	40 (10,3)	12 (9,4)	28 (10,7)
Fatigue	34 (8,7)	13 (10,2)	21 (8,0)
Malaise	24 (6,2)	-	24 (9,2)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	21 (5,4)	4 (3,1)	17 (6,5)
Unwohlsein in der Brust	12 (3,1)	-	12 (4,6)
Progression der Erkrankung	11 (2,8)	10 (7,9)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, n (%)	**115 (29,6)**	**19 (15,0)**	**96 (36,6)**
Husten	42 (10,8)	6 (4,7)	36 (13,7)
Dyspnoe	26 (6,7)	6 (4,7)	20 (7,6)
Hämoptyse	18 (4,6)	3 (2,4)	15 (5,7)
Produktiver Husten	17 (4,4)	1 (0,8)	16 (6,1)
Oropharyngeale Schmerzen	12 (3,1)	3 (2,4)	9 (3,4)
Infektionen, n (%)	**97 (24,9)**	**20 (15,7)**	**77 (29,4)**
Pneumonie	32 (8,2)	5 (3,9)	27 (10,3)
Harnwegsinfektion	24 (6,2)	2 (1,6)	22 (8,4)
Infektion der oberen Atemwege	19 (4,9)	1 (0,8)	18 (6,9)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, n (%)	**93 (23,9)**	**17 (13,4)**	**76 (29,0)**

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Rückenschmerzen	32 (8,2)	6 (4,7)	26 (9,9)
Schmerzen in den Extremitäten	27 (6,9)	7 (5,5)	20 (7,6)
Athralgie	27 (6,9)	6 (4,7)	21 (8,0)
Endokrine Störungen, n (%)	**93 (23,9)**	**19 (15,0)**	**74 (28,2)**
Hypothyreose	63 (16,2)	11 (8,7)	52 (19,8)
Hyperthyreose	44 (11,3)	8 (6,3)	36 (13,7)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, n (%)	**82 (21,1)**	**18 (14,2)**	**64 (24,4)**
Sinus-Tachykardie	20 (5,1)	5 (3,9)	15 (5,7)
Sinusbradykardie	12 (3,1)	1 (0,8)	11 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	**82 (21,1)**	**23 (18,1)**	**59 (22,5)**
Schwindel	27 (6,9)	4 (3,1)	23 (8,8)
Kopfschmerzen	18 (4,6)	5 (3,9)	13 (5,0)
Psychiatrische Störungen, n (%)	**58 (14,9)**	**12 (9,4)**	**46 (17,6)**
Schlaflosigkeit	43 (11,1)	9 (7,1)	34 (13,0)
Nieren- und Harnwegserkrankungen, n (%)	**49 (12,6)**	**5 (3,9)**	**44 (16,8)**
Proteinurie	26 (6,7)	1 (0,8)	25 (9,5)
Hämaturie	13 (3,3)	1 (0,8)	12 (4,6)
Gefäßerkrankungen, n (%)	**34 (8,7)**	**9 (7,1)**	**25 (9,5)**
Bluthochdruck	16 (4,1)	6 (4,7)	10 (3,8)
Hepatobiliäre Erkrankungen, n (%)	**29 (7,5)**	**1 (0,8)**	**28 (10,7)**
Hepatische Funktion abnormal	11 (2,8)	-	11 (4,2)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen, n (%)	**18 (4,6)**	**3 (2,4)**	**15 (5,7)**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	**10 (2,6)**	**4 (3,1)**	**6 (2,3)**
Datenschnitt 2			
Gesamtrate AE, n (%)	373 (95,9)	111 (87,4)	262 (100)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	**324 (83,3)**	**86 (67,7)**	**238 (90,8)**
Anämie	279 (71,7)	57 (44,9)	222 (84,7)
Neutropenie	115 (29,6)	52 (40,9)	63 (24,0)
Leukopenie	95 (24,4)	24 (18,9)	71 (27,1)
Thrombozytopenie	72 (18,5)	19 (15,0)	53 (20,2)
Granulocytopenie	12 (3,1)	-	12 (4,6)
Lymphopenie	10 (2,6)	9 (7,1)	1 (0,4)
Untersuchungen, n (%)	**318 (81,7)**	**77 (60,6)**	**241 (92,0)**
Neutrophilenzahl verringert	219 (56,3)	31 (24,4)	188 (71,8)
Anzahl der weißen Blutkörperchen verringert	209 (53,7)	20 (15,7)	189 (72,1)
Thrombozytenzahl verringert	160 (41,1)	20 (15,7)	140 (53,4)
Alanin-Aminotransferase erhöht	72 (18,5)	5 (3,9)	67 (25,6)
Lymphozytenzahl verringert	70 (18,0)	15 (11,8)	55 (21,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	63 (16,2)	4 (3,1)	59 (22,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	48 (12,3)	-	37 (14,1)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	43 (11,1)	15 (11,8)	28 (10,7)
Gewicht erhöht	43 (11,1)	5 (3,9)	38 (14,5)
Gewicht gesunken	41 (10,5)	7 (5,5)	34 (13,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	39 (10,0)	2 (1,6)	37 (14,1)
Cholesterinspiegel im Blut erhöht	36 (9,3)	10 (7,9)	26 (9,9)
Kreatinin im Blut erhöht	20 (5,1)	4 (3,1)	16 (6,1)
Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit	19 (4,9)	12 (9,4)	7 (2,7)
Bilirubin im Blut erhöht	20 (5,1)	3 (2,4)	17 (6,5)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	18 (4,6)	11 (8,7)	13 (5,0)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Blut-Harnstoff erhöht	16 (4,1)	10 (7,9)	6 (2,3)
Neutrophilenzahl erhöht	13 (3,3)	-	12 (4,6)
Elektrokardiogramm QT-verlängert	13 (3,3)	1 (0,8)	12 (4,6)
Thrombozytenzahl erhöht	10 (2,6)	-	10 (3,8)
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung, n (%)	**259 (66,6)**	**47 (37,0)**	**212 (80,9)**
Verminderter Appetit	109 (28,0)	17 (13,4)	92 (35,1)
Hyponatriämie	96 (24,7)	19 (15,0)	77 (29,4)
Hypoalbuminämie	73 (18,8)	17 (13,4)	56 (21,4)
Hypertriglyceridämie	65 (16,7)	0	65 (24,8)
Hypokaliämie	58 (14,9)	11 (8,7)	52 (19,8)
Hyperglykämie	50 (12,9)	9 (7,1)	41 (15,6)
Hypercholesterinämie	44 (11,3)	4 (3,1)	40 (15,3)
Hyperurikämie	41 (10,5)	-	41 (15,6)
Hypokalzämie	40 (10,3)	14 (11,0)	26 (9,9)
Hypomagnesiämie	33 (8,5)	8 (6,3)	25 (9,5)
Hypoproteinämie	31 (8,0)	2 (1,6)	29 (11,1)
Hypochlorämie	29 (7,5)	4 (3,1)	25 (9,5)
Hyperlipidämie	23 (5,9)	-	23 (8,8)
Hyperkaliämie	19 (4,9)	6 (4,7)	8 (3,1)
Hypophosphatämie	20 (5,1)	5 (3,9)	15 (5,7)
Hyperphosphatämie	11 (2,8)	2 (1,6)	9 (3,4)
Hypermagnesiämie	10 (2,6)	-	10 (3,8)
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	**239 (61,4)**	**50 (39,4)**	**189 (72,1)**
Übelkeit	141 (36,2)	26 (20,5)	115 (43,9)
Verstopfung	94 (24,2)	11 (8,7)	83 (31,7)
Erbrechen	79 (20,3)	9 (7,1)	70 (26,7)
Diarrhö	38 (9,8)	11 (8,7)	27 (10,3)
Schmerzen im Oberbauch	19 (4,9)	1 (0,8)	18 (6,9)
Dysphagie	14 (3,6)	2 (1,6)	12 (4,6)
Abdominale Distension	13 (3,3)	-	13 (5,0)
Schmerzen im Unterleib	12 (3,1)	2 (1,6)	10 (3,8)
Zahnschmerzen	10 (2,6)	0	10 (3,8)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	**239 (61,4)**	**65 (51,2)**	**174 (66,4)**
Alopezie	211 (54,2)	55 (43,3)	156 (59,5)
Ausschlag	30 (7,7)	4 (3,1)	26 (9,9)
Juckreiz	14 (3,6)	3 (2,4)	11 (4,2)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort, n (%)	**174 (44,7)**	**43 (33,9)**	**131 (50,0)**
Pyrexie	60 (15,4)	8 (6,3)	52 (19,8)
Asthenia	45 (11,6)	16 (12,6)	29 (11,1)
Fatigue	34 (8,7)	13 (10,2)	21 (8,0)
Malaise	26 (6,7)	-	26 (9,9)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	22 (5,7)	5 (3,9)	17 (6,5)
Unwohlsein in der Brust	13 (3,3)	-	13 (5,0)
Progression der Erkrankung	12 (3,1)	11 (8,7)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, n (%)	**124 (31,9)**	**24 (18,9)**	**100 (38,2)**
Husten	47 (12,1)	9 (7,1)	38 (14,5)
Dyspnoe	28 (7,2)	7 (5,5)	21 (8,0)
Hämoptyse	19 (4,9)	4 (3,1)	15 (5,7)
Produktiver Husten	19 (4,9)	1 (0,8)	18 (6,9)
Oropharyngeale Schmerzen	13 (3,3)	4 (3,1)	9 (3,4)
Infektionen, n (%)	**111 (28,5)**	**33 (26,0)**	**78 (29,8)**
Pneumonie	38 (9,8)	8 (6,3)	30 (11,5)
Harnwegsinfektion	25 (6,4)	3 (2,4)	22 (8,4)
Infektion der oberen Atemwege	19 (4,9)	1 (0,8)	18 (6,9)
COVID-19	14 (3,6)	14 (11,0)	-
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, n (%)	**102 (26,2)**	**21 (16,5)**	**81 (30,9)**

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Rückenschmerzen	33 (8,5)	6 (4,7)	27 (10,3)
Schmerzen in den Extremitäten	31 (8,0)	8 (6,3)	23 (8,8)
Athralgie	33 (8,5)	9 (7,1)	24 (9,2)
Endokrine Störungen, n (%)	**95 (24,4)**	**19 (15,0)**	**76 (29,0)**
Hypothyreose	64 (16,5)	11 (8,7)	53 (20,2)
Hyperthyreose	45 (11,6)	8 (6,3)	37 (14,1)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, n (%)	**86 (22,1)**	**19 (15,0)**	**67 (25,6)**
Sinus-Tachykardie	21 (5,4)	5 (3,9)	16 (6,1)
Sinusbradykardie	13 (3,3)	1 (0,8)	12 (4,6)
Supraventricular tachycardia	10 (2,6)	-	10 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	**88 (22,6)**	**29 (22,8)**	**59 (22,5)**
Schwindel	28 (7,2)	5 (3,9)	23 (8,8)
Kopfschmerzen	21 (5,4)	-	13 (5,0)
Psychiatrische Störungen, n (%)	**59 (15,2)**	**13 (10,2)**	**46 (17,6)**
Schlaflosigkeit	43 (11,1)	9 (7,1)	34 (13,0)
Nieren- und Harnwegserkrankungen, n (%)	**51 (13,1)**	**5 (3,9)**	**46 (17,6)**
Proteinurie	27 (6,9)	1 (0,8)	26 (9,9)
Hämaturie	13 (3,3)	1 (0,8)	12 (4,6)
Gefäßerkrankungen, n (%)	**35 (9,0)**	**10 (7,9)**	**25 (9,5)**
Bluthochdruck	16 (4,1)	6 (4,7)	10 (3,8)
Hepatobiliäre Erkrankungen, n (%)	**31 (8,0)**	**2 (1,6)**	**29 (11,1)**
Hepatische Funktion abnormal	12 (3,1)	0	12 (4,6)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen, n (%)	**21 (5,4)**	**4 (3,1)**	**17 (6,5)**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	**11 (2,8)**	**5 (3,9)**	**6 (2,3)**

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Datenschnitt 3			
Gesamtrate AE, n (%)	375 (96,4)	113 (89,0)	262 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	**325 (83,5)**	**86 (67,7)**	**239 (91,2)**
Anämie	281 (72,2)	57 (44,9)	224 (85,5)
Neutropenie	117 (30,1)	53 (41,7)	64 (24,4)
Leukopenie	95 (24,4)	24 (18,9)	71 (27,1)
Thrombozytopenie	72 (18,5)	19 (15,0)	53 (20,2)
Granulocytopenie	11 (2,8)	0	11 (4,2)
Lymphopenie	12 (3,1)	11 (8,7)	1 (0,4)
Leukozytose	10 (2,6)	1 (0,8)	9 (3,4)
Untersuchungen, n (%)	**321 (82,5)**	**78 (61,4)**	**243 (92,7)**
Neutrophilenzahl verringert	220 (56,6)	31 (24,4)	189 (72,1)
Anzahl der weißen Blutkörperchen verringert	211 (54,2)	20 (15,7)	191 (72,9)
Thrombozytenzahl verringert	162 (41,6)	20 (15,7)	142 (54,2)
Alanin-Aminotransferase erhöht	72 (18,5)	5 (3,9)	67 (25,6)
Lymphozytenzahl verringert	73 (18,8)	15 (11,8)	58 (22,1)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	64 (16,5)	4 (3,1)	60 (22,9)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	52 (13,4)	11 (8,7)	41 (15,6)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	43 (11,1)	15 (11,8)	28 (10,7)
Gewicht erhöht	45 (11,6)	6 (4,7)	39 (14,9)
Gewicht gesunken	44 (11,3)	7 (5,5)	37 (14,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	40 (10,3)	2 (1,6)	38 (14,5)
Cholesterinspiegel im Blut erhöht	40 (10,3)	12 (9,4)	28 (10,7)
Kreatinin im Blut erhöht	23 (5,9)	5 (3,9)	18 (6,9)
Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit	19 (4,9) -	12 (9,4)	7 (2,7)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Bilirubin im Blut erhöht	21 (5,4)	3 (2,4)	18 (6,9)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	19 (4,9)	5 (3,9)	14 (5,3)
Blut-Harnstoff erhöht	16 (4,1)	10 (7,9)	6 (2,3)
Neutrophilenzahl erhöht	12 (3,1)	0	12 (4,6)
Elektrokardiogramm QT-verlängert	14 (3,6)	1 (0,8)	13 (5,0)
Thrombozytenzahl erhöht	10 (2,6)	0	10 (3,8)
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung, n (%)	**264 (67,9)**	**50 (39,4)**	**214 (81,7)**
Verminderter Appetit	110 (28,3)	18 (14,2)	92 (35,1)
Hyponatriämie	99 (25,4)	19 (15,0)	80 (30,5)
Hypoalbuminämie	75 (19,3)	18 (14,2)	57 (21,8)
Hypertriglyceridämie	65 (16,7)	0	65 (24,8)
Hypokaliämie	62 (15,9)	15 (11,8)	56 (21,4)
Hyperglykämie	53 (13,6)	9 (7,1)	44 (16,8)
Hypercholesterinämie	45 (11,6)	5 (3,9)	40 (15,3)
Hyperurikämie	43 (11,1)	0	43 (16,4)
Hypokalzämie	42 (10,8)	15 (11,8)	27 (10,3)
Hypomagnesiämie	35 (9,0)	8 (6,3)	27 (10,3)
Hypoproteinämie	33 (8,5)	2 (1,6)	31 (11,8)
Hypochlorämie	29 (7,5)	4 (3,1)	25 (9,5)
Hyperlipidämie	23 (5,9)	0	23 (8,8)
Hyperkaliämie	21 (5,4)	13 (10,2)	8 (3,1)
Hypophosphatämie	20 (5,1)	5 (3,9)	15 (5,7)
Hyperphosphatämie	11 (2,8)	2 (1,6)	9 (3,4)
Hypermagnesiämie	10 (2,6)	0	10 (3,8)
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	**244 (62,7)**	**51 (40,2)**	**193 (73,7)**
Übelkeit	141 (36,2)	26 (20,5)	115 (43,9)
Verstopfung	96 (24,7)	11 (8,7)	85 (32,4)
Erbrechen	79 (20,3)	9 (7,1)	70 (26,7)
Diarrhö	42 (10,8)	12 (9,4)	30 (11,5)
Schmerzen im Oberbauch	20 (5,1)	2 (1,6)	18 (6,9)
Dysphagie	14 (3,6)	2 (1,6)	12 (4,6)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Abdominale Distension	13 (3,3)	0	13 (5,0)
Schmerzen im Unterleib	13 (3,3)	3 (2,4)	10 (3,8)
Zahnschmerzen	12 (3,1)	0	12 (4,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	**240 (61,7)**	**65 (51,2)**	**175 (66,8)**
Alopezie	211 (54,2)	55 (43,3)	156 (59,5)
Ausschlag	31 (8,0)	4 (3,1)	27 (10,3)
Juckreiz	14 (3,6)	3 (2,4)	11 (4,2)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort, n (%)	**183 (47,0)**	**48 (37,8)**	**135 (51,5)**
Pyrexie	62 (15,9)	9 (7,1)	53 (20,2)
Asthenia	46 (11,8)	16 (12,6)	30 (11,5)
Fatigue	35 (9,0)	14 (11,0)	21 (8,0)
Malaise	26 (6,7)	0	26 (9,9)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	24 (6,2)	5 (3,9)	19 (7,3)
Unwohlsein in der Brust	13 (3,3)	0	13 (5,0)
Progression der Erkrankung	16 (4,1)	14 (11,0)	2 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, n (%)	**130 (33,4)**	**27 (21,3)**	**103 (39,3)**
Husten	52 (13,4)	10 (7,9)	42 (16,0)
Dyspnoe	28 (7,2)	7 (5,5)	21 (8,0)
Hämoptyse	19 (4,9)	4 (3,1)	15 (5,7)
Produktiver Husten	20 (5,1)	1 (0,8)	19 (7,3)
Oropharyngeale Schmerzen	15 (3,9)	6 (4,7)	9 (3,4)
Infektionen, n (%)	**119 (30,6)**	**34 (26,8)**	**85 (32,4)**
Pneumonie	40 (10,3)	8 (6,3)	32 (12,2)
Harnwegsinfektion	28 (7,2)	3 (2,4)	25 (9,5)
Infektion der oberen Atemwege	20 (5,1)	1 (0,8)	19 (7,3)
COVID-19	17 (4,4)	14 (11,0)	3 (1,1)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, n (%)	**107 (27,5)**	**25 (19,7)**	**82 (31,3)**
Rückenschmerzen	34 (8,7)	7 (5,5)	27 (10,3)
Schmerzen in den Extremitäten	35 (9,0)	11 (8,7)	24 (9,2)
Athralgie	35 (9,0)	10 (7,9)	25 (9,5)
Endokrine Störungen, n (%)	**101 (26,0)**	**21 (16,5)**	**80 (30,5)**
Hypothyreose	67 (17,2)	12 (9,4)	55 (21,0)
Hyperthyreose	47 (12,1)	8 (6,3)	39 (14,9)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, n (%)	**90 (23,1)**	**20 (15,7)**	**70 (26,7)**
Sinus-Tachykardie	22 (5,7)	5 (3,9)	17 (6,5)
Sinusbradykardie	15 (3,9)	1 (0,8)	14 (5,3)
Supraventricular tachycardia	10 (2,6)	0	10 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	**94 (24,2)**	**34 (26,8)**	**60 (22,9)**
Schwindel	29 (7,5)	6 (4,7)	23 (8,8)
Kopfschmerzen	25 (6,4)	12 (9,4)	13 (5,0)
Psychiatrische Störungen, n (%)	**60 (15,4)**	**13 (10,2)**	**47 (17,9)**
Schlaflosigkeit	43 (11,1)	9 (7,1)	34 (13,0)
Nieren- und Harnwegserkrankungen, n (%)	**54 (13,9)**	**6 (4,7) -**	**48 (18,3)**
Proteinurie	29 (7,5)	2 (1,6)	27 (10,3)
Hämaturie	14 (3,6)	1 (0,8)	13 (5,0)
Gefäßerkrankungen, n (%)	**39 (10,0)**	**13 (10,2)**	**26 (9,9)**
Bluthochdruck	19 (4,9)	8 (6,3)	11 (4,2)
Hepatobiliäre Erkrankungen, n (%)	**33 (8,5)**	**3 (2,4)**	**30 (11,5)**
Hepatische Funktion abnormal	15 (3,9)	1 (0,8)	14 (5,3)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen, n (%)	**22 (5,7)**	**5 (3,9)**	**17 (6,5)**

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	**11 (2,8)**	**5 (3,9)**	**6 (2,3)**

Datenschnitt 1: 22. Oktober 2021

Datenschnitt 2: 13. Juni 2022

Datenschnitt 3: 07. Mai 2024

a Carboplatin und Etoposid

Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse event); N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; PT: bevorzugte Bezeichnung (Preferred term); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (System organ class)

Die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sind in der Tabelle 4-48 dargestellt.

Datenschnitt 1

Zum ersten Datenschnitt traten AE am häufigsten in der SOC **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** auf. In der SAF-Population wurden in der SOC bei 324 (83,3 %), in der nicht-asiatischen Population bei 86 (67,7 %) und in der asiatischen Population bei 238 (90,8 %) Patienten ein AE festgestellt. Innerhalb dieser SOC wurden zum Großteil **Anämie**, **Neutropenie** und **Leukopenie** berichtet. Weiterhin wurden in der SOC **Untersuchungen** AE bei 312 (80,2 %) Patienten in der SAF-Population berichtet. Die entsprechende Rate lag bei Nicht-Asiaten bei 73 (57,5 %) und bei Asiaten bei 239 (91,2 %). Innerhalb dieser SOC waren die häufigsten PT eine **verringerte Neutrophilenzahl**, eine **Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen** und eine **Verringerung der Thrombozytenzahl**. Zu den weiteren häufigen SOC, für welche die AE gemeldet worden sind, gehören **Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung**, **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** und **gastrointestinale Erkrankungen**. Eine detaillierte Auflistung der der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-48.

Datenschnitt 2

Zum zweiten Datenschnitt traten wiederum die meisten innerhalb der SOC **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** auf. Die Anzahl blieb im Vergleich zum ersten Datenschnitt unverändert. In der SOC **Untersuchungen** traten in der SAF-Population bei 318 (81,7 %) Patienten ein AE auf, in der nicht-asiatischen Population bei 77 (60,6 %) Patienten und in der asiatischen Population bei 241 (92,0 %) Patienten. Weitere häufige AE wurden für die SOC **Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung**, **gastrointestinale Erkrankungen** und **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** berichtet. Eine detaillierte Auflistung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-48.

Datenschnitt 3

Zum dritten Datenschnitt bestätigen sich die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT. Wie zu Datenschnitt 1 und 2 waren die häufigsten SOC, für die AE berichtet

worden sind, **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Untersuchungen, Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung**, **gastrointestinale Erkrankungen** und **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.** Eine detaillierte Auflistung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-48.

Gesamtschau der Ergebnisse

Wie auch für die Gesamtraten zeigt sich für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT eine niedrigere Rate AE für die nicht-asiatische Population über alle drei Datenschnitte. Unter Behandlung mit Serplulimab + Chemotherapie traten die meisten AE innerhalb der SOC **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**, sowie **Untersuchungen** auf.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Datenschnitt 1			
Gesamtrate schwere AE, n (%)	321 (82,5)	84 (66,1)	237 (90,5)
Untersuchungen, n (%)	**191 (49,1)**	**27 (21,3)**	**164 (62,6)**
Neutrophilenzahl verringert	164 (42,2)	21 (16,5)	143 (54,6)
Anzahl der weißen Blutkörperchen verringert	94 (24,2)	6 (4,7)	88 (33,6)
Thrombozytenzahl verringert	61 (15,7)	3 (2,4)	58 (22,1)
Lymphozytenzahl verringert	18 (4,6)	1 (0,8)	17 (6,5)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	6 (1,5)	0	6 (2,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (1,3)	0	5 (1,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	**158 (40,6)**	**48 (37,8)**	**110 (42,0)**
Neutropenie	89 (22,9)	40 (31,5)	49 (18,7)
Anämie	74 (19,0)	14 (11,0)	60 (22,9)
Leukopenie	37 (9,5)	7 (5,5)	30 (11,5)
Thrombozytopenie	29 (7,5)	4 (3,1)	25 (9,5)
Febrile Neutropenie	7 (1,8)	4 (3,1)	3 (1,1)
Granulozytopenie	8 (2,1)	-	8 (3,1)

Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung, n (%)	**77 (19,8)**	**20 (15,7)**	**57 (21,8)**
Hyponatriämie	38 (9,8)	16 (12,6)	22 (8,4)
Hypertriglyceridämie	11 (2,8)	0	11 (4,2)
Hypokalämia	11 (2,8)	4 (3,1)	10 (3,8)
Hyperglykämie	9 (2,3)	1 (0,8)	8 (3,1)
Hypokalzämie	6 (1,5)	6 (4,7)	-
Hyperkalämie	5 (1,3)	4 (3,1)	1 (0,4)
Hypermagnesiämie	5 (1,3)	-	5 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort, n (%)	**33 (8,5)**	**17 (13,4)**	**16 (6,1)**
Progression der Erkrankung	11 (2,8)	10 (7,9)	1 (0,4)
Tod	7 (1,8)	1 (0,8)	6 (2,3)
Asthenie	6 (1,5)	3 (2,4)	3 (1,1)
Infektionen, n (%)	**21 (5,4)**	**6 (4,7)**	**15 (5,7)**
Pneumonie	11 (2,8)	2 (1,6)	9 (3,4)
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	**10 (2,6)**	**2 (1,6)**	**8 (3,1)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, n (%)	**10 (2,6)**	**3 (2,4)**	**7 (2,7)**
Gefäßerkrankungen, n (%)	**7 (1,8)**	**2 (1,6)**	**5 (1,9)**
Bluthochdruck	5 (1,3)	2 (1,6)	3 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	**9 (2,3)**	**2 (1,6)**	**7 (2,7)**
Hepatobiliäre Erkrankungen, n (%)	**6 (1,5)**	**0**	**6 (2,3)**
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, n (%)	**7 (1,8)**	**1 (0,8)**	**6 (2,3)**
Datenschnitt 2			
Gesamtrate schwere AE, n (%)	324 (83,3)	87 (68,5)	237 (90,5)
Untersuchungen, n (%)	**196 (50,4)**	**31 (24,4)**	**165 (63,0)**
Neutrophilenzahl verringert	166 (42,7)	23 (18,1)	143 (54,6)
Anzahl der weißen	94 (24,2)	6 (4,7)	88 (33,6)

Blutkörperchen verringert			
Thrombozytenzahl verringert	62 (15,9)	4 (3,1)	58 (22,1)
Lymphozytenzahl verringert	19 (4,9)	2 (1,6)	17 (6,5)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	7 (1,8)	0	7 (2,7)
Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (1,3)	-	5 (1,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	**159 (40,9)**	**49 (38,6)**	**110 (42,0)**
Neutropenie	84 (22,9)	40 (31,5)	49 (18,7)
Anämie	75 (19,3)	15 (11,8)	60 (22,9)
Leukopenie	37 (9,5)	7 (5,5)	30 (11,5)
Thrombozytopenie	29 (7,5)	4 (3,1)	25 (9,5)
Febrile Neutropenie	7 (1,8)	4 (3,1)	3 (1,1)
Granulozytopenie	8 (2,1)	0	8 (3,1)
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung, n (%)	**78 (20,1)**	**21 (16,5)**	**57 (21,8)**
Hyponatriämie	38 (9,8)	16 (12,6)	24 (9,2)
Hypertriglyceridämie	11 (2,8)	0	11 (4,2)
Hypokalämia	13 (3,3)	3 (2,4)	10 (3,8)
Hyperglykämie	9 (2,3)	1 (0,8)	8 (3,1)
Hypokalzämie	7 (1,8)	7 (5,5)	0
Hyperkalämie	6 (1,5)	5 (3,9)	1 (0,4)
Hypermagnesiämie	5 (1,3)	0	5 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort, n (%)	**37 (9,5)**	**20 (15,7)**	**17 (6,5)**
Progression der Erkrankung	12 (3,1)	11 (8,7)	1 (0,4)
Tod	7 (1,8)	1 (0,8)	6 (2,3)
Asthenie	7 (1,8)	4 (3,1)	3 (1,1)
Infektionen, n (%)	**26 (6,7)**	**9 (7,1)**	**17 (6,5)**
Pneumonie	13 (3,3)	3 (2,4)	10 (3,8)
COVID-19	5 (1,3)	5 (3,9)	-
Gastrointestinale	**16 (4,1)**	**5 (3,9)**	**11 (4,2)**

Erkrankungen, n (%)			
Erbrechen	5 (1,3)	1 (0,8)	4 (1.5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, n (%)	**12 (3,1)**	**4 (3,1)**	**8 (3,1)**
Gefäßerkrankungen, n (%)	**8 (2,1)**	**3 (2,4)**	**5 (1,9)**
Bluthochdruck	5 (1,3)	2 (1,6)	3 (1,1)
Hepatobiliäre Erkrankungen, n (%)	**7 (1,8)**	**0**	**7 (2,7)**
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	**10 (2,6)**	**3 (2,4)**	**7 (2,7)**
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, n (%)	**7 (1,8)**	**1 (0,8)**	**6 (2,3)**
Nieren- und Harnwegserkrankungen, n (%)	**5 (1,3)**	**2 (1,6)**	**3 (1,1)**
Datenschnitt 3[b]			
Datenschnitt 1: 22. Oktober 2021 Datenschnitt 2: 13. Juni 2022 Datenschnitt 3: 07. Mai 2024 a Carboplatin und Etoposid b Die Analysen liegen für den dritten Datenschnitt nicht vor Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred term); SAF: Safety Analysis Set; SAE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Severe adverse events); SOC: Systemorganklasse (System organ class)			

Die Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sind in der Tabelle 4-49 dargestellt.

Datenschnitt 1

Schwere AE traten zum ersten Datenschnitt am häufigsten in der SOC **Untersuchungen** auf. In der SAF-Population wurden bei 191 (49,1 %), in der nicht-asiatischen Population bei 27 (21,3 %) und in der asiatischen Population bei 164 (62,6) Patienten schwere AE festgestellt. Innerhalb dieser SOC wurden häufig die PT **Neutrophilenzahl verringert** und **Anzahl der weißen Blutkörperchen verringert** gemeldet. Für die SOC **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** wurde in der SAF-Population bei 158 (40,6 %) Patienten ein schweres AE berichtet. In der nicht-asiatischen Population lag die entsprechende Anzahl bei 48 (37,8 %) und in der asiatischen Population bei 110 (42,0 %). Zu den häufigsten PT innerhalb dieser SOC gehörten für alle Analysepopulationen **Neutropenie**, **Anämie**, **Leukopenie** und **Thrombozytopenie**.

Datenschnitt 2

Auch zum zweiten Datenschnitt traten schwere AE am häufigsten in der SOC Untersuchungen auf. Die Anzahl lag für die SAF-Population bei 196 (50,4 %), in der nicht-asiatischen Population bei 31 (24,4 %) und in der asiatischen Population bei 165 (63,0 %). Zu den häufigsten PT innerhalb dieser SOC gehörten **Neutrophilenzahl verringert** und **Anzahl der weißen Blutkörperchen verringert.** Weitere schwere AE traten häufig in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems auf. Es wurden bei 159 (40,9 %) Patienten der SAF-Population schwere AE gemeldet, in der nicht-asiatischen Population bei 49 (38,6 %) Patienten und in der asiatischen Population bei 110 (42,0 %) Patienten. Die häufigsten PT innerhalb dieser SOC waren, wie bereits zum ersten Datenschnitt, **Neutropenie**, **Anämie**, **Leukopenie** und **Thrombozytopenie.**

Gesamtschau der Ergebnisse

Schwere AE traten in allen Analysepopulation auf; am häufigsten in den SOC Untersuchungen und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Insgesamt wurden für nicht-asiatische Patienten im Vergleich zu asiatischen Patienten weniger schwere AE berichtet. Damit konnten die Ergebnisse für die Gesamtrate der AE auch für die schweren AE bestätigt werden.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	**Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)**	**Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)**
Datenschnitt 1			
Gesamtrate SAE, n (%)	136 (35,0)	30 (23,6)	106 (40,5)
Untersuchungen, n (%)	**44 (11,3)**	**2 (1,6)**	**42 (16,0)**
Thrombozytenzahl verringert	25 (6,4)	1 (0,8)	24 (9,2)
Neutrophilenzahl verringert	17 (4,4)	1 (0,8)	16 (6,1)
Anzahl der weißen Blutkörperchen verringert	17 (4,4)	0	17 (6,5)
Alanin-Aminotransferase erhöht	6 (1,5)	0	6 (2,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	**24 (6,2)**	**4 (3,1)**	**20 (7,6)**
Neutropenie	11 (2,8)	-	11 (4,2)
Anämie	6 (1,5)	2 (1,6)	4 (1,5)
Leukopenie	9 (2,3)	0	9 (3,4)
Thrombozytopenie	11 (2,8)	1 (0,8)	10 (3,8)

Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung, n (%)	**13 (3,3)**	**1 (0,8)**	**12 (4,6)**
Hyperglykämie	5 (1,3)	0	5 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort, n (%)	**26 (6,7)**	**13 (10,2)**	**13 (5,0)**
Progression der Erkrankung	10 (2,6)	9 (7,1)	1 (0,4)
Tod	7 (1,8)	1 (0,8)	6 (2,3)
Infektionen, n (%)	**24 (6,2)**	**7 (5,5)**	**17 (6,5)**
Pneumonie	11 (2,8)	2 (1,6)	9 (3,4)
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	**8 (2,1)**	**1 (0,8)**	**7 (2,7)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, n (%)	**9 (2,3)**	**3 (2,4)**	**6 (2,3)**
Erkrankungen des Nervensystems	**9 (2,3)**	**2 (1,6)**	**7 (2,7)**
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, n (%)	**7 (1,8)**	**1 (0,8)**	**6 (2,3)**
Datenschnitt 2			
Gesamtrate SAE, n (%)	146 (37,5)	35 (27,6)	111 (42,4)
Untersuchungen, n (%)	**44 (11,3)**	**2 (1,6)**	**42 (16,0)**
Neutrophilenzahl verringert	17 (4,4)	1 (0,8)	16 (6,1)
Anzahl der weißen Blutkörperchen verringert	17 (4,4)	0	17 (6,5)
Thrombozytenzahl verringert	25 (6,4)	1 (0,8)	24 (9,2)
Alanin-Aminotransferase erhöht	6 (1,5)	0	6 (2,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	**23 (5,9)**	**3 (2,4)**	**20 (7,6)**
Neutropenie	11 (2,8)	0	11 (4,2)
Anämie	6 (1,5)	2 (1,6)	4 (1,5)
Leukopenie	9 (2,3)	0	9 (3,4)
Thrombozytopenie	11 (2,8)	1 (0,8)	10 (3,8)
Störungen des Stoffwechsels und der	**14 (3,6)**	**1 (0,8)**	**13 (5,0)**

Ernährung, n (%)			
Hyperglykämie	5 (1,3)	0	5 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort, n (%)	**29 (7,5)**	**15 (11,8)**	**14 (5,3)**
Progression der Erkrankung	11 (2,8)	10 (7,9)	1 (0,4)
Tod	7 (1,8)	1 (0,8)	6 (2,3)
Infektionen, n (%)	**29 (7,5)**	**10 (7,9)**	**19 (7,3)**
Pneumonie	14 (3,6)	3 (2,4)	11 (4,2)
COVID-19	5 (1,3)	5 (3,9)	0
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	**11 (2,8)**	**2 (1,6)**	**9 (3,4)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, n (%)	**11 (2,8)**	**4 (3,1)**	**7 (2,7)**
Erkrankungen des Nervensystems	**10 (2,6)**	**3 (2,4)**	**7 (2,7)**
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, n (%)	**7 (1,8)**	**1 (0,8)**	**6 (2,3)**
Hepatobiliäre Erkrankungen, n (%)	**5 (1,3)**	**0**	**5 (1,9)**
Datenschnitt 3			
Gesamtrate SAE, n (%)	155 (39,8)	41 (32,3)	114 (43,5)
Untersuchungen, n (%)	46 (11,8)	2 (1,6)	44 (16,8)
Neutrophilenzahl verringert	17 (4,4)	1 (0,8)	16 (6,1)
Anzahl der weißen Blutkörperchen verringert	17 (4,4)	0	17 (6,5)
Thrombozytenzahl verringert	26 (6,7)	1 (0,8)	25 (9,5)
Alanin-Aminotransferase erhöht	7 (1,8)	0	7 (2,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	23 (5,9)	3 (2,4)	20 (7,6)
Neutropenie	11 (2,8)	0	11 (4,2)
Anämie	6 (1,5)	2 (1,6)	4 (1,5)
Leukopenie	9 (2,3)	0	9 (3,4)
Thrombozytopenie	11 (2,8)	1 (0,8)	10 (3,8)

Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung, n (%)	15 (3,9)	1 (0,8)	14 (5,3)
Hyperglykämie	5 (1,3)	0	5 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort, n (%)	32 (8,2)	18 (14,2)	14 (5,3)
Progression der Erkrankung	15 (3,9)	13 (10,2)	2 (0,8)
Tod	7 (1,8)	1 (0,8)	6 (2,3)
Infektionen, n (%)	32 (8,2)	9 (7,1)	23 (8,8)
Pneumonie	13 (3,3)	2 (1,6)	11 (4,2)
COVID-19	5 (1,3)	5 (3,9)	0
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	12 (3,1)	3 (2,4)	9 (3,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, n (%)	12 (3,1)	5 (3,9)	7 (2,7)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (2,8)	3 (2,4)	8 (3,1)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, n (%)	7 (1,8)	1 (0,8)	6 (2,3)
Hepatobiliäre Erkrankungen, n (%)	7 (1,8)	1 (0,8)	6 (2,3)

Datenschnitt 1: 22, Oktober 2021

Datenschnitt 2: 13, Juni 2022

Datenschnitt 3: 07. Mai 2024

a Carboplatin und Etoposid

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred term); SAF: Safety Analysis Set; SAE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Severe adverse events); SOC: Systemorganklasse (System organ class)

Die Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sind in der Tabelle 4-50 dargestellt.

Datenschnitt 1

Schwerwiegende AE traten zum ersten Datenschnitt am häufigsten in der SOC **Untersuchungen** auf. In der SAF-Population wurden bei 44 (11,3 %), in der nicht-asiatischen Population bei 2 (1,6 %) und in der asiatischen Population bei 42 (16,0) Patienten ein SAE berichtet. In der SOC **Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort** traten in der SAF-Population bei 26 (6,7 %), in der nicht-asiatischen Population bei 13 (10,2 %) und in der asiatischen Population bei 13 (5,0 %) der Patienten schwerwiegende AE auf.

Entsprechende AE in der SOC **Infektionen** wurden für 24 (6,2 %), bei 7 (5,5 %) Nicht-Asiaten und bei 17 (6,5 %) gemeldet. Für die SOC **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** wurde in der SAF-Population bei 24 (6,2 %) Patienten ein schwerwiegendes AE berichtet. In der nicht-asiatischen Population lag die entsprechende Rate bei 4 (3,1 %) und in der asiatischen Population bei 20 (7,6 %). Eine detaillierte Auflistung aller schwerwiegender AE nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-50.

Datenschnitt 2

Auch zum zweiten Datenschnitt traten schwerwiegende AE am häufigsten in der SOC **Untersuchungen** auf. Die Anzahl an Patienten mit einem SAE blieb unverändert im Vergleich zum ersten Datenschnitt. In der SOC **Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort** traten in der SAF-Population bei 29 (7,5 %), in der nicht-asiatischen Population bei 15 (11,8 %) und in der asiatischen Population bei 14 (5,3 %) der Patienten schwerwiegende AE auf. Entsprechende AE in der SOC **Infektionen** wurden für 29 (7,5 %), bei 10 (7,9 %) Nicht-Asiaten und bei 19 (7,3 %) asiatischen Patienten gemeldet. Weitere schwerwiegende AE traten häufig in der SOC **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** auf. Es wurden bei 23 (5,9 %) Patienten der SAF-Population schwere AE gemeldet, in der nicht-asiatischen Population bei 3 (2,4 %) Patienten und in der asiatischen Population bei 20 (7,6 %) Patienten. Eine detaillierte Auflistung aller schwerwiegender AE nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-50.

Datenschnitt 3

Die Ergebnisse zum dritten Datenschnitt bestätigen die Ergebnisse der ersten beiden Erhebungszeitpunkte. Am häufigsten traten SAE in der SOC Untersuchungen auf. Bei 46 (11,8) Patienten der SAF-Population wurde ein entsprechendes Ereignis gemeldet. Weitere SAE traten am häufigsten in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort und Infektionen auf.

Gesamtschau der Ergebnisse

Schwerwiegende AE traten über die Studiendauer in allen Analysepopulationen auf. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass schwerwiegende AE in der nicht-asiatischen Population im Vergleich zur asiatischen Population weniger häufig berichtet wurden. Die Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen zur Gesamtraten der AE und zu den schweren AE nach SOC und PT.

Tabelle 4-51: Abbruchgründe von Serplulimab aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Datenschnitt 1			
Gesamtrate, n (%)	**27 (6,9)**	**10 (7,9)**	**17 (6,5)**

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort, n (%)	**5 (1,3)**	**4 (3,1)**	**1 (0,4)**
Progresseion der Erkrankung	2 (0,5)	2 (1,6)	0
Fatigue	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Pyrexie	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Tod	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	**5 (1,3)**	**1 (0,8)**	**4 (1,5)**
Zerebraler Infarkt	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Kognitive Störung	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Diabetisches hyperosmolares Koma	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Immunvermittelte Enzephalitis	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Periphere Neuropathie	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Periphere sensomotorische Neuropathie	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Untersuchungen, n (%)	**3 (0,8)**	**1 (0,8)**	**2 (0,8)**
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Neutrophilenzahl verringert	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Troponin erhöht	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	**3 (0,8)**	**0**	**3 (1,1)**
Diarrhö	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Immunvermittelte Pankreatitis	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Erbrechen	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Infektionen, n (%)	**2 (0,5)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
COVID-19	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Meningoenzephalitis herpetisch	1 (0,3)	0	1 (0,4)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	**2 (0,5)**	**0**	**2 (0,8)**
Anämie	2 (0,5)	0	2 (0,8)
Thrombozytopenie	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Leukopenie	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Neutropenie	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	**2 (0,5)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Bullöse Dermatitis	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Ekzem	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Ausschlag	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Gefäßerkrankungen, n (%)	**2 (0,5)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Syndrom der oberen Hohlvene	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, n (%)	**1 (0,3)**	**0**	**1 (0,4)**
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung, n (%)	**1 (0,3)**	**0**	**1 (0,4)**
Diabetes Mellitus	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Diabetische Ketoazidose	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Endokrine Erkrankungen, n (%)	**1 (0,3)**	**1 (0,8)**	**0**
Hypophysitis	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Augenerkrankungen, n (%)	**1 (0,3)**	**0**	**1 (0,4)**
Verschwommene Sicht	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Datenschnitt 2			
Gesamtrate, n (%)	**34 (8,7)**	**14 (11,0)**	**20 (7,6)**
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort, n (%)	**5 (1,3)**	**4 (3,1)**	**1 (0,4)**
Progression der Erkrankung	2 (0,5)	2 (1,6)	0

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Fatigue	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Pyrexie	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Tod	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	**6 (1,5)**	**2 (1,6)**	**4 (1,5)**
Zerebraler Infarkt	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Kognitive Störung	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Diabetisches hyperosmolares Koma	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Immunvermittelte Enzephalitis	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Periphere Neuropathie	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Periphere sensomotorische Neuropathie	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Monoparese	1 (0,8)	1 (0,8)	0
Untersuchungen, n (%)	**4 (1,0)**	**1 (0,8)**	**3 (1,1)**
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Kortisol verringert	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Neutrophilenzahl verringert	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Troponin erhöht	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	**4 (1,0)**	**1 (0,8)**	**3 (1,1)**
Diarrhö	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Immunvermittelte Pankreatitis	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Erbrechen	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
Nausea	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Infektionen, n (%)	**2 (0,5)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
COVID-19	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Meningoenzephalitis herpetisch	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	**2 (0,5)**	**0**	**2 (0,8)**

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Anämie	2 (0,5)	0	2 (0,8)
Thrombozytopenie	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Leukopenie	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Neutropenie	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	**3 (0,8)**	**1 (0,8)**	**2 (0,8)**
Bullöse Dermatitis	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Ekzem	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Ausschlag	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Makulopapulöser Ausschlag	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Gefäßerkrankungen, n (%)	**2 (0,5)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Syndrom der oberen Hohlvene	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, n (%)	**1 (0,3)**	**0**	**1 (0,4)**
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung, n (%)	**2 (0,5)**	**0**	**2 (0,8)**
Diabetes Mellitus	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Diabetische Ketoazidose	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Hypoglyckämie	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Endokrine Erkrankungen, n (%)	**1 (0,3)**	**1 (0,8)**	**0**
Hypophysitis	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Augenerkrankungen, n (%)	**1 (0,3)**	**0**	**1 (0,4)**
Verschwommene Sicht	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, n (%)	**3 (0,8)**	**2 (1,6)**	**1 (0,4)**
Immunvermittelte Lungenerkrankung	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
Pleuraerguss	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Datenschnitt 3			

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Gesamtrate, n (%)	39 (10,0)	16 (12,6)	23 (8,8)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort, n (%)	6 (1,5)	5 (3,9)	1 (0,4)
Progression der Erkrankung	2 (0,5)	2 (1,6)	0
Fatigue	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
Pyrexie	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Tod	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	7 (1,8)	3 (2,4)	4 (1,5)
Zerebraler Infarkt	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Kognitive Störung	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Diabetisches hyperosmolares Koma	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Immunvermittelte Enzephalitis	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Periphere Neuropathie	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Periphere sensomotorische Neuropathie	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Monoparese	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Zerebrale Ischämie	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Untersuchungen, n (%)	6 (1,5)	1 (0,8)	5 (1,9)
Alanin-Aminotransferase erhöht	2 (0,5)	0	2 (0,8)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Kortisol verringert	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Neutrophilenzahl verringert	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Troponin erhöht	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Gewicht verringert	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	5 (1,3)	1 (0,8)	4 (1,5)
Diarrhö	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Immunvermittelte Pankreatitis	1 (0,3)	0	1 (0,4)

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Erbrechen	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
Nausea	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Magengeschwür	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Infektionen, n (%)	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
COVID-19	1 (0,3)	1 (0,8)	
Meningoenzephalitis herpetisch	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	2 (0,5)	0	2 (0,8)
Anämie	2 (0,5)	0	2 (0,8)
Thrombozytopenie	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Leukopenie	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Neutropenie	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	3 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Bullöse Dermatitis	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Ekzem	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Ausschlag	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Makulopapulöser Ausschlag	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Gefäßerkrankungen, n (%)	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
Syndrom der oberen Hohlvene	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung, n (%)	2 (0,5)	0	2 (0,8)
Diabetes Mellitus	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Diabetische Ketoazidose	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Hypoglyckämie	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Endokrine Erkrankungen, n (%)	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Hypophysitis	1 (0,3)	1 (0,8)	0

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Augenerkrankungen, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Verschwommene Sicht	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, n (%)	3 (0,8)	2 (1,6)	1 (0,4)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
Pleuraerguss	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Hepatobiliäre Erkrankungen, n (%)	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Hepatische Funktion abnormal	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Gutartige, bösartige und nicht näher bezeichnete Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (0,3)	1 (0,8)	0
Bauchspeicheldrüsenkrebs	1 (0,3)	1 (0,8)	0

Datenschnitt 1: 22. Oktober 2021

Datenschnitt 2: 13. Juni 2022

Datenschnitt 3: 07. Mai 2024

a Carboplatin und Etoposid

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred term); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (System organ class)

Die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruchgründe von Serplulimab aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in der Tabelle 4-51 dargestellt.

Zum ersten Datenschnitt traten bei 27 (6,9 %) der Patienten in der SAF-Population AE auf, die zum Abbruch der Serplulimab-Behandlung führten. Für die nicht-asiatische Population wurde ein entsprechendes AE bei 10 (7,9 %) Patienten und für die asiatische Population bei 17 (6,5 %) Patienten gemeldet. Zum zweiten Datenschnitt trat dieses Ereignis bei 34 (8,7 %) Patienten in der SAF-Population auf, bei 14 (11,0 %) der nicht-asiatischen Patienten und bei 20 (7,6 %) der asiatischen Patienten. Zum dritten Datenschnitt traten bei 39 (10,0) der SAF-Population, 16 (12,6) Nicht-Asiaten und 23 (8,8) Asiaten AE auf, die zum Abbruch der Serplulimab-behandlung führten. Eine detaillierte Übersicht der Abbruchgründe nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-51.

Gesamtschau der Ergebnisse

In allen Analysepopulation traten AE auf, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten. Die Anzahl der entsprechenden AE ist für die nicht-asiatische und asiatische Population in einem vergleichbaren Ausmaß.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für AESI nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	SAF-Population Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Nicht-Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 127)	Asiaten Serplulimab + Chemo[a] (N = 262)
Datenschnitt 1			
Infusionsbedingte unerwünschte Reaktion (IRR)			
Alle AE, die eine Infusionsreaktion waren, n (%)	7 (1,8)	0	7 (2,7)
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	4 (1,0)	0	4 (1,5)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen, n (%)	3 (0,8)	0	3 (1,1)
Immunbedingte unerwünschte Ereignisse (irAE)			
Gesamtrate irAE, n (%)	**144 (37,0)**	**31 (24,4)**	**113 (43,1)**
Endokrine Störungen, n (%)	71 (18,3)	15 (11,8)	56 (21,4)
Untersuchungen, n (%)	35 (9,0)	8 (6,3)	27 (10,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	27 (6,9)	4 (3,1)	23 (8,8)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort, n (%)	22 (5,7)	4 (3,1)	18 (6,9)
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung, n (%)	14 (3,6)	1 (0,8)	13 (5,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	10 (2,6)	1 (0,8)	9 (3,4)
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	11 (2,8)	2 (1,6)	9 (3,4)
Erkrankungen des	7 (1,8)	1 (0,8)	6 (2,3)

Nervensystems, n (%)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, n (%)	7 (1,8)	1 (0,8)	6 (2,3)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, n (%)	8 (2,1)	2 (1,6)	6 (2,3)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, n (%)	6 (1,5)	1 (0,8)	5 (1,9)
Infektionen, n (%)	5 (1,3)	1 (0,8)	4 (1,5)
Hepatobiliäre Erkrankungen, n (%)	2 (0,5)	0	2 (0,8)
Psychiatrische Störungen, n (%)	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
Nieren- und Harnwegserkrankungen, n (%)	2 (0,5)	0	2 (0,8)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Augenerkrankungen, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Gefäßerkrankungen, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Datenschnitt 2			
Infusionsbedingte unerwünschte Reaktion (IRR)			
Alle AE, die eine Infusionsreaktion waren, n (%)	7 (1,8)	0	7 (2,7)
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	4 (1,0)	0	4 (1,5)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen, n (%)	3 (0,8)	0	3 (1,1)
Immunbedingte unerwünschte Ereignisse (irAE)			
Gesamtrate irAE, n (%)	**147 (37,8)**	**31 (24,4)**	**116 (44,3)**
Endokrine Störungen, n	73 (18,8)	15 (11,8)	58 (22,1)

(%)			
Untersuchungen, n (%)	37 (9,5)	8 (6,3)	29 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	28 (7,2)	4 (3,1)	24 (9,2)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort, n (%)	22 (5,7)	4 (3,1)	18 (6,9)
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung, n (%)	15 (3,9)	1 (0,8)	14 (5,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	12 (3,1)	1 (0,8)	11 (4,2)
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	12 (3,1)	2 (1,6)	10 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	7 (1,8)	1 (0,8)	6 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, n (%)	10 (2,6)	2 (1,6)	8 (3,1)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, n (%)	8 (2,1)	2 (1,6)	6 (2,3)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, n (%)	6 (1,5)	1 (0,8)	5 (1,9)
Infektionen, n (%)	7 (1,8)	1 (0,8)	6 (2,3)
Hepatobiliäre Erkrankungen, n (%)	3 (0,8)	0	3 (1,1)
Psychiatrische Störungen, n (%)	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
Nieren- und Harnwegserkrankungen, n (%)	3 (0,8)	0	3 (1,1)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Augenerkrankungen, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)

Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Gefäßerkrankungen, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Datenschnitt 3			
Infusionsbedingte unerwünschte Reaktion (IRR)			
Alle AE, die eine Infusionsreaktion waren, n (%)	8 (2,1)	0	8 (2,1)
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	5 (1,3)	0	5 (1,3)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen, n (%)	3 (0,8)	0	3 (0,8)
Immunbedingte unerwünschte Ereignisse (irAE)			
Gesamtrate irAE, n (%)	**148 (38,0)**	**32 (25,2)**	**116 (44,3)**
Endokrine Störungen, n (%)	76 (19,5)	16 (12,6)	60 (22,9)
Untersuchungen, n (%)	37 (9,5)	8 (6,3)	29 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	29 (7,5)	4 (3,1)	25 (9,5)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort, n (%)	22 (5,7)	4 (3,1)	18 (6,9)
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung, n (%)	16 (4,1)	1 (0,8)	15 (5,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	12 (3,1)	1 (0,8)	11 (4,2)
Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)	13 (3,3)	2 (1,6)	11 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	7 (1,8)	1 (0,8)	6 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, n (%)	12 (3,1)	2 (1,6)	10 (3,8)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, n (%)	8 (2,1)	2 (1,6)	6 (2,3)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems	7 (1,8)	2 (1,6)	5 (1,9)

und des Bindegewebes, n (%)			
Infektionen, n (%)	6 (1,5)	1 (0,8)	5 (1,9)
Hepatobiliäre Erkrankungen, n (%)	4 (1,0)	0	4 (1,5)
Psychiatrische Störungen, n (%)	2 (0,5)	1 (0,8)	1 (0,4)
Nieren- und Harnwegserkrankungen, n (%)	3 (0,8)	0	3 (1,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Augenerkrankungen, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Gefäßerkrankungen, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,4)

Datenschnitt 1: 22. Oktober 2021

Datenschnitt 2: 13. Juni 2022

Datenschnitt 3: 07. Mai 2024

a Carboplatin und Etoposid

Abkürzungen: AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse event); irAE: Immunbedingte unerwünschte Ereignisse (Immune-related adverse events); IRR: Infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (Infusion-related adverse reactions); N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred term); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (System organ class)

Die Ergebnisse für den Endpunkt Ergebnisse für AESI nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in der Tabelle 4-52 dargestellt. In der Studie ASTRUM-005 waren infusionsbedingte Reaktionen und immunbedingte unerwünschte Ereignisse als AESI präspezifiziert.

Datenschnitt 1

Zum ersten Datenschnitt wurde in der SAF-Population bei 7 (1,8 %) Patienten ein infusionsbedingtes AE und bei 144 (37,0 %) ein immunbedingtes AE dokumentiert. Ein infusionsbedingtes AE trat in der nicht-asiatischen Population nicht auf, alle entsprechenden AESI wurden in der asiatischen Population festgestellt. Immunbedingte AE traten bei 31 (24,4 %) nicht-asiatischen Patienten auf und bei 113 (43,1 %) asiatischen Patienten. Eine detaillierte Auflistung der AESI findet sich in Tabelle 4-52.

Datenschnitt 2

Zum zweiten Datenschnitt wurde im Hinblick auf die infusionsbedingten AE keine Veränderung für keine der Analysepopulationen zum ersten Datenschnitt festgestellt. Immunbedingte AE wurden in der SAF-Population bei 147 (37,8 %) Patienten berichtet. Ein entsprechendes AESI hatten in der nicht-asiatischen Population 31 (24,4 %) Patienten und in

der asiatischen Population 116 (44,3 %) Patienten. Eine detaillierte Auflistung der AESI findet sich in Tabelle 4-52.

Datenschnitt 3

Zum ersten Datenschnitt wurde in der SAF-Population bei 8 (2,1 %) Patienten ein infusionsbedingtes AE und bei 148 (38,0 %) ein immunbedingtes AE dokumentiert. Ein infusionsbedingtes AE trat in der nicht-asiatischen Population nicht auf, alle entsprechenden AESI wurden in der asiatischen Population festgestellt. Immunbedingte AE traten bei 32 (25,2 %) nicht-asiatischen Patienten auf und bei 116 (44,3 %) asiatischen Patienten. Eine detaillierte Auflistung der AESI findet sich in Tabelle 4-52.

Gesamtschau der Ergebnisse

In der nicht-asiatischen Population wurden keine infusionsbedingten AE festgestellt. Im Hinblick auf die immunbedingten AE wurden in allen Analysepopulationen Ereignisse berichtet. Die Rate an immunbedingten AE ist in der nicht-asiatischen Population niedriger als in der asiatischen Population.

Studie ASTRIDE

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (AE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ASTRIDE

	Serplulimab + Chemo[a] N = 99	**Atezolizumab + Chemo[a] N = 100**
AE n (%)	97 (98,0)	99 (99,0)
AE nach CTCAE Grad, n (%)		
Grad 1	5 (5,1)	3 (3,0)
Grad 2	17 (17,2)	21 (21,0)
Grad 3	31 (31,3)	35 (35,0)
Grad 4	23 (23,2)	19 (19,0)
Grad 5[b]	9 (9,1)	8 (8,0)
≥Grad 3[b]	73 (73,7)	73 (73,0)
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation		
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	63 (63,6)	68 (68,0)
Schwere AE (≥ Grad 3) in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	20 (20,2)	25 (25,0)

	Serplulimab + Chemo[a] N = 99	**Atezolizumab + Chemo[a] N = 100**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	9 (9,1)	7 (7,0)
AE, die zur Unterbrechung der der Studienmedikation führten, n (%)	22 (22,2)	22 (22,0)
AE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	5 (5,1)	4 (4,0)
AE, die zum Tod führten	2 (2,0)	2 (2,0)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	23 (23,2)	23 (23,0)
Infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (IRR)	4 (4,0)	3 (3,0)
TEAE der immunbedingten unerwünschten Ereignisse (irAE)	21 (21,2)	23 (23,0)

a Carboplatin und Etoposid

b AE mit Ausnahme des Todes infolge des Fortschreitens einer Erkrankung oder eines bösartigen Tumors

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse; AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse events of special interest); CTCAE: Common Terminal Criteria for Adverse Events; irAE: Immunbedingte unerwünschte Ereignisse (Immune-related adverse events); IRR: Infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (Infusion-related adverse reactions); N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen SAE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen sind in Tabelle 4-53 dargestellt.

In der Gesamtpopulation (N = 99 vs. N = 100) traten unter Serplulimab + Chemotherapie bei 97 Patienten (98,0 %) und unter Atezolizumab + Chemotherapie bei 99 Patienten (99,0 %) unerwünschte Ereignisse (AE) auf. Bezogen auf den Schweregrad wurden unter Serplulimab + Chemotherapie AE vom Grad 1 bei 5,1 %, Grad 2 bei 17,2 %, Grad 3 bei 31,3 %, Grad 4 bei 23,2 % und Grad 5 bei 9,1 % der Patienten beobachtet. Im Atezolizumab-Arm lagen die entsprechenden Anteile bei 3,0 %, 21,0 %, 35,0 %, 19,0 % und 8,0 %. TEAEs ≥ Grad 3 traten bei 73 Patienten (73,7 %) unter Serplulimab bzw. bei 73 Patienten (73,0 %) unter Atezolizumab auf.

Bei 63 Patienten (63,6 %) im Serplulimab-Arm und bei 68 Patienten (68,0 %) im Atezolizumab-Arm wurden die AE mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht. Schwere AE (≥ Grad 3) in Abhängigkeit der Studienmedikation wurden bei 20 Patienten (20,2 %) bzw. 25 Patienten (25,0 %) Patienten berichtet, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) in Abhängigkeit der Studienmedikation bei 9 Serplulimab-Patienten (9,1 %) bzw. 7 Atezolizumab-Patienten (7,0 %).

AE, die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation führten, traten bei jeweils 22 Patienten auf; während Therapieabbrüche bei 5 Patienten (5,1 %) im Serplulimab-Arm und bei 4

Patienten (4,0 %) im Atezolizumab-Arm beobachtet wurden. Todesfälle im Zusammenhang mit TEAEs wurden in beiden Armen bei jeweils 2,0 % der Patienten berichtet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) traten bei 23,2 % der Patienten im Serplulimab-Arm und bei 23,0 % im Atezolizumab-Arm auf. Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 4,0 % bzw. 3,0 % der Patienten beobachtet. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse kamen bei 21 Patienten (21,2 %) im Serplulimab-Arm und bei 23 Patienten (23,0 %) im Atezolizumab-Arm vor.

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.

Der in der Studie ASTRUM-005 durchgeführte direkte Vergleich zwischen Serplulimab und Placebo im Anwendungsgebiet von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid in der Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aus dem Grund wurde mit diesen Daten keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie detailliert im Abschnitt 4.2 aufgeführt, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext der Studien ASTRUM-005 und ASTRIDE ausgegangen werden.

4.3.1.3.9 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0. [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.

[16] unbesetzt

- 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.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 0 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 -54 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen: Studie ASTRUM-005

	Alter[a]	Geschlecht[b]	Rasse[c]	Ethnizität[d]	ECOG Performance Status[e]	Raucher-status[f]	Gehirn-metastasen[g]	PDL-1 Expressions-level (TPS) [h]	PDL-1 Expressions-level (CPS) [i]
Mortalität									
Gesamt-überleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität									
Progressions-freies Überleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Tumoran-sprechen	n. d.	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	n. d.	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13	n. d.	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheits-zustand anhand des EQ-5D-5L VAS	n. d.	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Lebensqualität									
Lebensqua-lität anhand des EORTC-QLQ C30	n. d.	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

	Alter[a]	Geschlecht[b]	Rasse[c]	Ethnizität[d]	ECOG Performance Status[e]	Raucher-status[f]	Gehirn-metastasen[g]	PDL-1 Expressions-level (TPS) [h]	PDL-1 Expressions-level (CPS) [i]
Sicherheit									
Unerwünsch-te Ereignisse	n. d.	n. d.	●	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse; n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt

a Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)

b Geschlecht (männlich; weiblich)

c Rasse (asiatisch; nicht-asiatisch)

d Ethnizität (hispanisch oder lateinamerikanisch; nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)

e ECOG Performance Status (0; 1)

f Raucherstatus (Raucher; ehemaliger Raucher; Nichtraucher)

g Gehirnmetastasen (ja; nein)

h PDL-1 Expressionslevel (TPS < 1 %; TPS ≥ 1 %; nicht auswertbar oder nicht verfügbar)

i PDL-1 Expressionslevel (CPS < 1 %; CPS ≥ 1 %; nicht auswertbar oder nicht verfügbar)

Abkürzungen: CPS: Kombinierte positive Bewertung (Combined positive score); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs - Fragebogen zur Lebensqualität - Kern 30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30); EORTC QLQ-LC13: Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs - Fragebogen zu Lungenkrebs Modul 13 (European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13); EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index; VAS: Visuelle Analogskala (Visual analogue scale); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TPS: Tumoranteilswert (Tumor Proportion Score)

Bei der noch laufenden Studie ASTRIDE liegen keine konkreten Angaben vor, zu welchen Endpunkten Subgruppenanalysen durchgeführt wurden. Um die Konsistenz der in der Studie ermittelten PFS- und OS-Werte zu bewerten, wurden folgende Subgruppen berücksichtigt:

- Demografische Merkmale (z. B. Alter, Geschlecht sowie Region/Rasse/Ethnizität usw.)
- Prognostische Merkmale zu Studienbeginn (z. B. ECOG-Leistungsstatus, Raucherstatus, Vorliegen von Hirnmetastasen usw.)

Um die Wirksamkeit bei unterschiedlichen PD-L1-Expressionsniveaus zu untersuchen, werden die folgenden Untergruppen betrachtet.

- PD-L1-Expressionsniveau basierend auf den Tumor-Proportions-Scores (positiver TPS ≥ 1 % vs. negativer TPS < 1 %)
- PD-L1-Expressionsniveau basierend auf dem kombinierten positiven Score (positiver CPS ≥ 1 % vs. negativer CPS < 1 %)

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-55 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 4-55: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmodifikator-a>**	**<Effektmodifikator-b>**	**<Effektmodifikator-c>**	**<Effektmodifikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Der in der Studie ASTRUM-005 durchgeführte direkte Vergleich zwischen Serplulimab und Placebo im Anwendungsgebiet von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid in der Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aus dem Grund wurden für die Subgruppenanalysen der Studie keine Interaktionsterme je Endpunkt berechnet.

Für die noch laufende Studie ASTRIDE liegen derzeit keine Interaktionsterme je Endpunkt der Subgruppen-Analysen vor.

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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.2.1.1.1 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 4-56: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ASTRUM-005 (HLX10-005-SCLC301)	ja	nein[a]	abgeschlossen	1. Datenschnitt: 22. Oktober 2021 2. Datenschnitt: 13. Juni 2022 3. Datenschnitt: 16.08.2024	Arm A: Serplulimab + Chemo (Carboplatin und Etoposid); Arm B: Placebo + Chemo (Carboplatin und Etoposid)
ASTRIDE (HLX10-005-SCLC301-E)	nein	nein[a]	laufend	Interimsdatenschnitt	Arm A: Serplulimab + Chemo (Carboplatin und Etoposid); Arm B: Atezolizumab + Chemo (Carboplatin und Etoposid)
a: Studiensponsor ist Shanghai Henlius Biotech. Accord ist eine Zusammenarbeit mit Henlius zur Vermarktung von HETRONIFLY® eingegangen. Accord ist nicht der Sponsor der Studie, aus Gründen der Transparenz wird die Studie an dieser Stelle dennoch genannt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-10 wurde letztmalig am 23. Juni 2026 aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

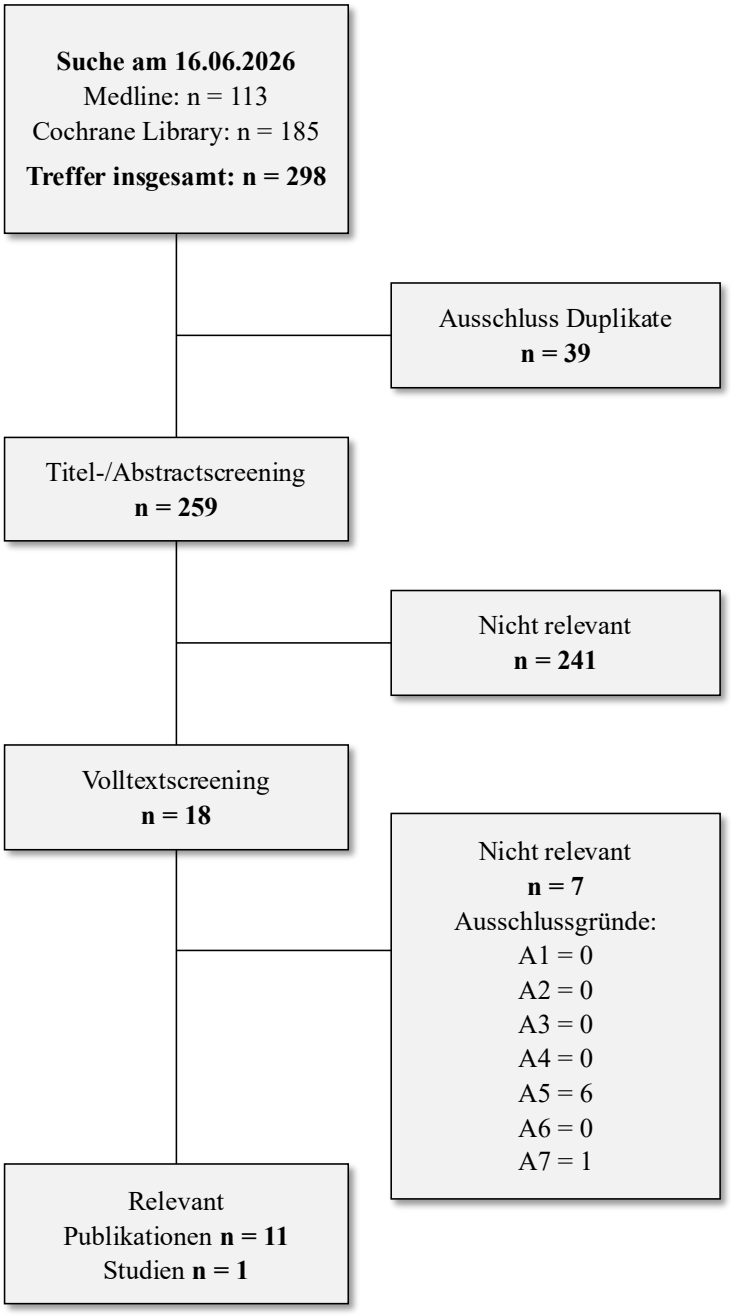


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche wurde am 16.06.2026 in den Datenbanken Medline und der Cochrane Library durchgeführt. Mit der in 0 dargestellten Suchstrategie wurden insgesamt 298 Suchtreffer erzielt. Nach Ausschluss von 39 Duplikaten wurden 259 Suchtreffer im Title-/Abstractscreening gesichtet. Im Title-/Abstractscreening wurden 241 Treffer als nicht relevant eingestuft, sodass 18 Suchtreffer im Volltext gesichtet wurden. Bei der Sichtung der Volltexte wurden 7 Treffer ausgeschlossen. Als relevant wurden 11 Suchtreffer eingestuft (34-44). Bei allen eingeschlossenen Treffern handelt es sich um Paper bzw. Registereinträge zur Studie IMpower133. Somit wurde die Studie IMpower133 als relevante RCT für einen indirekten Vergleich eingeschlossen.

4.3.2.1.1.3 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 (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche 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 4-58: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche

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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
IMpower133	Clinicaltrials.gov: NCT02763579 (45) EU-CTR: 2019-003301-97 (46)	nein	ja	Abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studiensuche nach RCT für indirekte Vergleiche in den Registern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS wurde am 22. Juni 2026 durchgeführt. Die für die Register verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Im Rahmen der Studienregistersuche wurde die Studie IMpower133 als relevante RCT für einen indirekten Vergleich identifiziert. Die Studie wurde ebenfalls im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche eingeschlossen.

Über die Suche im Suchportal Clinical Data der EMA wurden keine weiteren Einträge oder Ergebnisberichte zur Studie IMpower133 gefunden.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. 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 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. 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 4-59: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
IMpower133	Modul 4: (47) IQWiG Nutzenbewertung: (48) Addendum zur Nutzenbewertung: (49)	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA wurde am 22. Juni 2026 durchgeführt. Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche für Studien, die in einem indirekten Vergleich nach Bucher mit der Studie ASTRUM-005 verglichen werden können, wurde die Studie IMpower133 als relevante RCT identifiziert.

Für die Suchbegriffe „Serplulimab“ bzw. „Hetronifly“ bzw. „ASTRUM-005“ wurden keine relevanten Einträge oder Ergebnisberichte auf der Internetseite des G-BA gefunden. Für die Suchbegriffe „Atezolizumab“ bzw. „Tecentriq“ bzw. „IMpower133“ wurde ein Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Es liegt sowohl ein Ergebnisbericht in Form des Modul 4 des Herstellers als auch die IQWiG Nutzenbewertung vor.

4.3.2.1.1.5 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, 0 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt ***Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.*** *a uf. 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 ggf. 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.

Tabelle 4-60: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
ASTRUM-005 (HLX10	ja	nein	ja	ja (6)	ja Clinicaltrials.gov:	ja (30)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
-005-SCLC301)					(26)	
RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
IMpower133	ja	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov: (45) EU-CTR: (46)	ja Publikationen: (34-38, 40-44) Modul 4 des Herstellers: (47)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 0 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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.

Die folgende Studie IMpower133 wurde zur Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) vorgelegt (47). Die nachfolgenden Angaben wurden aus dem Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen.Tabelle 4-61: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zei der Durchfi**
IMpower133	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungen-karzinom im Stadium Extensive Stage (ES-SCLC) in der ersten Therapielinie	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid (Chemo) (Induktionsphase) gefolgt von Atezolizumab Erhaltungsphase (N = 201) Placebo + Carboplatin + Etoposid (Chemo) (Induktionsphase) gefolgt von Placebo Erhaltungsphase (N = 202)	Laufend, Patienten-rekrutierung beendet. Randomisierung erster Patient: 6. Juni 2016 Randomisierung letzter Patient: 31. Mai 2017 Konfirmatorische Analyse des PFS nach 360 (geplant 295) Ereignissen parallel zur als Interim Analyse geplanten, durch das Erreichen der prä-spezifizierten statistischen Stoppregel und der geplanten Eventzahlen, jedoch als konfirmatorisch geltenden OS-Analyse nach 238 (geplant 240) Ereignissen am 24. April 2018. Von der EMA geforderte explorative OS-Analyse am 24.01.2019 nach 302 OS (geplant 306) Ereignissen	106 Zentren 21 Ländern: Australien 1 Brasilien 4 (6 (2), China Deutschland Frankreich 7 Griechenlan Italien 15 (6) 42 (13), Mex (1), Österrei (4), Polen 45 Russland 30 Serbien 15 (Spanien 25 (Südkorea 17 Taiwan 9 (3) Tschechisch Republik 17 Ungarn 19 (Vereinigte S von Amerika Vereinigtes Königreich 1 Beginn 06/2 Fertigstellun 07/2022

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (Adverse event); Chemo: Carboplatin únd Etoposid; DOR: Dauer des objektiven A response); EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Canc Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for the Research and Treatment of Cancer – Quality of Lif Module 13; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Gesundheitsfragebogen; ES-SCLC: Fortgeschrittenes kleinzelliges Lu

small cell lung cancer); N: Anzahl der Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective response), OS: Gesamtüberleben (Ov
Progressionsfreies Überleben (Progression free survival); PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: Randomisierte kontrolliert
Evaluation Criteria in Solid Tumors

Tabelle 4-62: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Atezolilzumab + Carboplatin + Etoposid**	**Placebo + Carboplatin + Etoposid**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
IMpower133	**Induktionsphase** Atezolizumab 1.200 mg intravenös + Carboplatin AUC von 5 mg/mL/min intravenös + Etoposid 100 mg/m^2 intravenös	**Induktionsphase** Placebo intravenös + Carboplatin AUC von 5 mg/mL/min intravenös + Etoposid 100 mg/m^2 intravenös	**Induktionsphase** Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid Behandlung in vier 21-tägigen Zyklen: Tag 1: 1.200 mg Atezolizumab intravenös verabreicht alle 21 Tage gefolgt von intravenös Carboplatin AUC von 5 mg/mL/min, gefolgt von 100 mg/m^2 Etoposid intravenös Tag 2 und 3: 100 mg/m^2 Etoposid intravenös vs. Placebo + Carboplatin + Etoposid Behandlung in 21-tägigen Zyklen: Tag 1: Placebo intravenös verabreicht alle 21 Tage gefolgt von intravenös Carboplatin AUC von 5 mg/mL/min, gefolgt von 100 mg/m2 Etoposid intravenös Tag 2 und 3: 100 mg/m^2 Etoposid intravenös
	Erhaltungsphase Atezolizumab 1.200 mg intravenös	**Erhaltungsphase** Placebo intravenös	**Erhaltungsphase** Atezolizumab 1.200 mg intravenös verabreicht alle 21 Tage vs. Placebo intravenös verabreicht alle 21 Tage
			Vor Erhalt der ersten Atezolizumab/Placebo Dosis war keine Prämedikation erlaubt. Ab Zyklus ≥ 2 war auf Anweisung des behandelnden Arztes eine Prämedikation mit Antihistaminen möglich. Dosisanpassungen waren nur für Carboplatin + Etoposid, nicht aber Atezolizumab/Placebo zulässig. Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression (RECIST v1.1) oder inakzeptabler Toxizität

Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve (Area under the curve; m: Meter; mg: Milligramm; min: Minute; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

In die Studie IMpower133 wurden erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) - mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) eingeschlossen, die für eine

Erstlinientherapie infrage kommen. Eine detaillierte Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Anhang 4-E.

Alle randomisierten Patienten der Studie IMpower133 sind der FAS Population (FAS: Full analysis set) zugeordnet und wurden basierend auf dieser dem Atezolizumab-Arm bzw. Placebo-Arm zugeteilt. In der Tabelle 4-17 sind die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der globalen-Population aufgeführt.

Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische und allgemeine Charakteristika sowie Krankheitscharakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus der RCT IMpower133 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, globale Studienpopulation, konfirmatorische Datenanalyse vom 24. April 2018

Studie IMpower133	**Placebo + Carboplatin + Etoposid N = 202**	**Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid N = 201**	**Total N = 403**
Alter (in Jahren):			
n	202	201	403
MW (SD)	63,6 (9,0)	63,8 (8,8)	63,7 (8,9)
Median (Q1; Q3)	64,0	64,0	64,0
Min; Max	26 – 87	28 – 90	26 – 90
Altersgruppen, n (%):			
n	202	201	403
<65	106 (52,5)	111 (55,2)	217 (53,8)
≥65	96 (47,5)	90 (44,8)	186 (46,2)
Geschlecht, n (%):	202	201	403
Männlich	132 (65,3)	129 (64,2)	261 (64,8)
Weiblich	70 (34,7)	72 (35,8)	142 (35,2)
Ethnie, n (%):	202	201	403
Weiß	159 (78,7)	163 (81,1)	322 (79,9)
Asiatisch	36 (17,8)	33 (16,4)	69 (17,1)
Andere	7 (3,5)	5 (2,5)	12 (3,0)
Geografische Region, n (%):			
n	202	201	403
Europa	107 (53,0)	116 (57,7)	223 (55,3)
Amerika	55 (27,2)	45 (22,4)	100 (24,8)
Asien-Pazifik oder Australien	40 (19,8)	40 (19,9)	80 (19,9)
Baseline ECOG-PS, n (%):			
n	202	201	403
0	67 (33,2)	73 (36,3)	140 (34,7)
1	135 (66,8)	128 (63,7)	263 (65,3)
Raucherstatus, n (%):			

Studie IMpower133	Placebo + Carboplatin + Etoposid N = 202	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid N = 201	Total N = 403
n	202	201	403
Niemals	3 (1,5)	9 (4,5)	12 (3,0)
Aktuell	75 (37,1)	74 (36,8)	149 (37,0)
Früher	124 (61,4)	118 (58,7)	242 (60,0)
Hirnmetastasen zu Baseline, n (%):			
n	202	201	403
Ja	18 (8,9)	17 (8,5)	35 (8,7)
Nein	184 (91,1)	184 (91,5)	368 (91,3)
bTMB Biomarker Expression, n (%):			
n	178	173	351
<10	68 (38,2)	71 (41,0)	139 (39,6)
>=10	110 (61,8)	102 (59,0)	212 (60,4)
bTMB Biomarker Expression, n (%):			
n	178	173	351
<16	138 (77,5)	133 (76,9)	271 (77,2)
>=16	40 (22,5)	40 (23,1)	80 (22,8)
SLD zu Baseline			
n	202	201	403
Mittelwert (SD)	116,58 (58,28)	120,90 (58,88)	118,73 (58,55)
Median	105,50	113,00	111,00
Min; Max	15,0; 353,0	12,0; 325,0	12,0; 353,0

Abkürzungen: bTMB: Tumor Mutationslast im Blut; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Population; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SD: Standardabweichung; SLD: Sum of Longest Diameters

Die Patienten der globalen Studienpopulation im Atezolizumab + Chemotherapie-Arm und im Placebo + Chemotherapie-Arm waren hinsichtlich der demografischen und allgemeinen Charakteristika vergleichbar. Das mittlere Alter betrug 63,8 bzw. 63,6 Jahre. Der Anteil der männlichen Patienten betrug im Atezolizumab + Chemotherapie-Arm 64,2 % und im Placebo + Chemotherapie-Arm 65,3 %. Hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit bestanden kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, und die FAS Population bestand zu ca. 80 % aus weißen Patienten. Über die Hälfte der Patienten kamen aus Europa, ca. ein Viertel aus Amerika und rund ein Fünftel aus der Region Asien-Pazifik oder Australien. Der Raucherstatus war ebenfalls vergleichbar mit 36,8 % aktuellen Rauchern und 58,7% ehemaligen Rauchern im Atezolizumab + Chemotherapie-Arm gegenüber 37,1 % aktuellen Rauchern und 61,4 % ehemaligen Rauchern im Placebo + Chemotherapie-Arm.

Auch die krankheitsspezifischen Merkmale waren im Atezolizumab + Chemotherapie-Arm und im Placebo + Chemotherapie-Arm ähnlich. Bezüglich des ECOG-PS ergaben sich kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: Die Mehrheit der Patienten hatte einen ECOG-PS von 1 (65,3 %); einen ECOG-PS von 0 wiesen 34,7 % der Patienten auf. Hirnmetastasen zu Studienbeginn hatten ca. 9 % der Patienten. Auch die Verteilung der Patienten hinsichtlich ihrer bTMB-Biomarker-Expression war in beiden Armen vergleichbar. Eine Expression von <16/Megabase wiesen insgesamt ca. 77 % der Patienten auf, während eine Expression von ≥16/Megabase bei ca. 23 % der Patienten dokumentiert wurde. Die SLD betrug insgesamt zu Baseline im Mittel 111,0 cm.

Studie IMpower133

Studiendesign

Die Studie IMpower133 ist eine zweiarmige doppelblinde randomisierte und multizentrische internationale Phase-I/III-Studie. Primäres Ziel dieser Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid) bei erwachsenen Patienten mit SCLC im Stadium Extensive Stage. Die Studienteilnehmer durften zuvor noch keine systemische Therapie gegen das SCLC im Extensive Stage erhalten haben. Eingeschlossene Patienten mussten einen ECOG-PS von 0 oder 1 vorweisen. Sofern Patienten eine Radiochemotherapie im Extensive Stage SCLC erhalten hatten, musste dies in einem kurativen Therapieansatz erfolgt sein. Das behandlungsfreie Intervall bis zur Verabreichung der ersten Studienmedikation musste mindestens sechs Monate betragen. Patienten mit Hirnmetastasen konnten nur dann (unter bestimmten Voraussetzungen) eingeschlossen werden, wenn diese vorbehandelt und aktuell asymptomatisch waren (siehe Anhang 4-E).

Randomisierung und Stratifizierung

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab + Chemotherapie-Arm (201 Patienten) bzw. den Placebo + Chemotherapie-Arm (202 Patienten) der Studie. Hierbei wurde eine Stratifizierung nach ECOG-PS (0 vs. 1), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Vorhandensein von Hirnmetastasen (IxRS, ja vs. nein) vorgenommen.

Studienmedikation

Zu Beginn (Induktionsphase) erhielten Patienten in einem 21-Tage-Zyklus Atezolizumab (1.200 mg) bzw. Placebo gefolgt von Carboplatin (AUC von 5 mg/ml/min gemäß Calvert formula dosing) und Etoposid (100 mg/m^2). Etoposid wurde an Tag 2 und 3 eines Zyklus in gleicher Dosierung nochmals verabreicht. Dieser Zyklus wiederholte sich viermal bevor Atezolizumab (1.200 mg) bzw. Placebo jeweils als Monotherapie in der Erhaltungsphase verabreicht wurden. Beim Auftreten von Toxizitäten wurde keine Dosisreduktion von Atezolizumab bzw. Placebo zugelassen. Patienten durften hingegen bis zu 105 Tage nach der

letzten Gabe des Studienmedikaments aussetzen. Nach dieser Periode wurde die Behandlung mit dem Studienmedikament abgebrochen, wenn weiterhin unerwünschte Ereignisse eintraten. Dosisanpassungen für Carboplatin und Etoposid infolge von Toxizitäten waren möglich. Zur Vermeidung von Hirnmetastasen war eine prophylaktische Schädelbestrahlung im Rahmen der Studie erlaubt. Patienten, die eine Thoraxbestrahlung mit kurativem Therapieansatz hätten bekommen können, waren von der Studie ausgeschlossen, eine palliative Thoraxbestrahlung war hingegen erlaubt.

Studiendisposition

526 Patienten wurden zum Einschluss in die Studie gescreent. 123 wurden dabei ausgeschlossen, mehrheitlich aufgrund aktiver oder unbehandelter Hirnmetastasen, der Rücknahme der Einverständniserklärung des Patienten oder aufgrund des Vorliegens eines anderen Stadiums als Extensive Stage. Insgesamt wurden 403 Patienten aus 21 Ländern und 106 Zentren in die Studie randomisiert: 201 Patienten im Atezolizumab + Chemotherapie-Arm und 202 Patienten im Placebo + Chemotherapie-Arm. Der erste Patient wurde am 6. Juni 2016 randomisiert, der letzte am 31. Mai 2017.

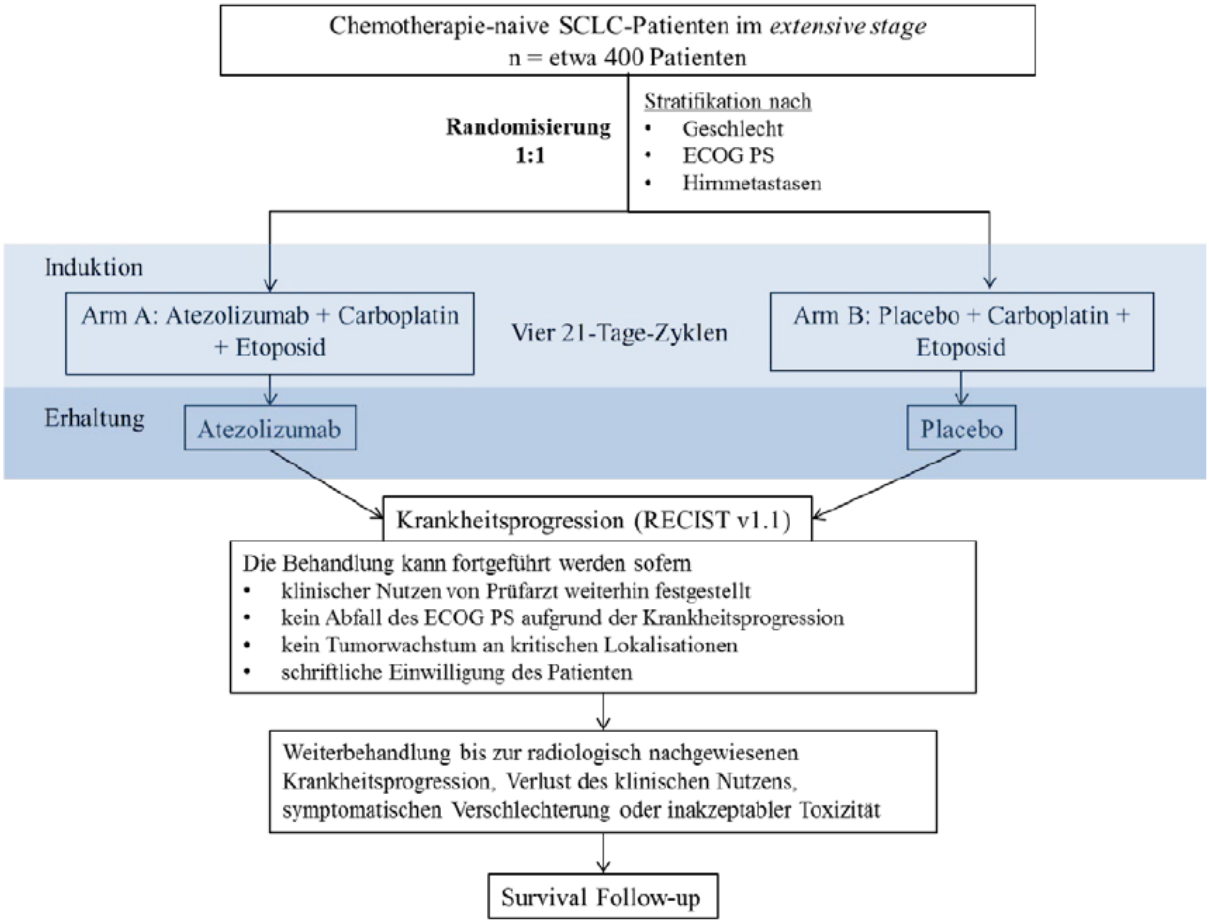


Abbildung 4-5: Geplantes Design der Studie IMpower133
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom (47)

Im Rahmen einer integrierten Phase-I-Studie („safety run-in-period“) wurde die Verträglichkeit der Studienmedikation untersucht. Nachdem in jedem Studienarm zwölf Patienten die Studienmedikation in zwei Zyklen erhalten hatten, wurden die dazugehörigen Daten unverblindet von einem unabhängigen Datenüberwachungskomitee (iDMC = Independent data monitoring committee) begutachtet. Die Sicherheit wurde vom iDMC im weiteren Studienverlauf ungefähr alle sechs Monate beurteilt.

Die Phase-III-Studie bestand aus einer Screeningphase, Induktionsphase, Erhaltungsphase und Nachbeobachtungsphase.

Screeningphase: Die Screeningphase dauerte von Tag 28 bis Tag 1 vor Studienbeginn.

Induktionsphase: Die Behandlungsphase begann mit dem Tag, an dem die Patienten die erste Studienmedikation erhielten. An Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus wurde die Studienmedikation in der Reihenfolge Atezolizumab bzw. Placebo, Carboplatin und Etoposid verabreicht. An beiden darauffolgenden Tagen wurde Etoposid allein gegeben.

Erhaltungsphase: Nachdem die Patienten vier Zyklen der initialen Studienmedikation bestehend aus Carboplatin, Etoposid und Atezolizumab bzw. Placebo erhalten hatten, wurde entweder Atezolizumab oder Placebo in der Monotherapie alle drei Wochen gegeben. Eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels war in dieser Phase erlaubt, wohingegen eine Thoraxbestrahlung mit kurativem Therapieansatz nicht möglich war. Eine palliative Thoraxbestrahlung war hingegen erlaubt.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zum radiologisch dokumentierten Progress oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme oder dem Tod, je nachdem welches Ereignis früher auftrat. Eine Behandlung nach Progression („treatment beyond progression“) war aufgrund der Tatsache, dass Patienten mit Progress im Anwendungsgebiet nur noch wenige therapeutische Optionen haben, unter bestimmten Voraussetzungen erlaubt.

Nachbeobachtungsphase (Survival Follow-up): Nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation wurden alle Patienten weiterbeobachtet. Die mediane Dauer des Survival Follow-up zum 24. April 2018 (konfirmatorische Analyse) betrug im Atezolizumab + Chemotherapie-Arm 13,9 Monate und im Placebo + CE-Arm 13,2 Monate. Zum Zeitpunkt der explorativen OS-Analyse am 24. Januar 2019 betrug die mediane Dauer des Survival Follow-up im Atezolizumab + Chemotherapie-Arm 23,1 Monate und im Placebo + Chemotherapie-Arm 22,6 Monate.

Geplante Analysen und Datenschnitte: Die konfirmatorische Analyse des progressionsfreien Überlebens war zu dem Zeitpunkt geplant, an dem circa 295 PFS-Ereignisse in der gesamten Studienpopulation eingetreten waren, das heißt voraussichtlich 25 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten.

Dies bot eine statistische Power von 99 %, um auf dem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,005 eine Verbesserung des PFS mit einem HR von 0,55 identifizieren zu können. Eine Interimanalyse für das PFS war im Zuge dieser Studie nicht geplant.

Eine OS-Interimanalyse sollte erfolgen, wenn in der gesamten Studienpopulation circa 240 OS-Ereignisse beobachtet worden waren. Dieser Zeitpunkt sollte Schätzungen zufolge circa 25 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten erreicht sein.

Die finale OS-Analyse war für den Zeitpunkt vorgesehen, an dem in der gesamten Studienpopulation circa 306 OS-Ereignisse zu beobachten gewesen waren. Dieser Zeitpunkt wurde auf circa 36 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten geschätzt. Der exakte Analysezeitpunkt sollte an die tatsächliche Anzahl an OS-Ereignissen geknüpft werden.

Endpunkte und Erhebung

Das primäre Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid vs. Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid anhand der ko-primären Endpunkte:

- progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-basiert, gemäß RECIST v1.1) und

- Gesamtüberleben.

Weitere Endpunkte waren:

- Objektive Ansprechrate, Prüfarzt - basiert gemäß RECIST v1.1
- Dauer des objektiven Ansprechens, Prüfarzt - basiert gemäß RECIST v1.1
- Progressionsfreie Überlebensrate nach sechs bzw. zwölf Monaten
- Gesamtüberlebensrate nach ein bzw. zwei Jahren
- Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der validierten Fragenbögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13
- Sicherheit und Verträglichkeit
- Gesundheitsstatus anhand des EuroQol 5 Dimensionen 5 Level Gesundheits-fragebogens (EQ-5D-5L)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da der Zusatznutzen basierend auf der globalen Studienpopulation abgeleitet wird, wird die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nur für diese Population diskutiert.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der globalen Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend anhand derjenigen Merkmale geprüft, die von deutschen und internationalen Guidelines als wesentlich für die Behandlung von SCLC-Patienten identifiziert wurden. Neben den grundlegenden Aspekten wie Alter, Geschlecht und Ethnie wird auch auf Krankheitscharakteristika wie den Raucherstatus eingegangen.

Die Daten des Studienkollektivs der vorgelegten Studie IMpower133 beruhen größtenteils auf weißen Patienten (ca. 80 %) und sind somit zu einem überwiegenden Prozentsatz auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Gemäß dem Tumorregister München lag der Anteil männlicher Patienten am Gesamtkollektiv der SCLC-Patienten in den Jahren 1998-2016 bei 63,6 % (47), und das iOMEDICO Tumorregister gibt für das palliative Patientenkollektiv bei SCLC einen Anteil von 61,5 % männlichen Patienten an (47). Diese Verteilung wird damit in beiden Studienarmen (insgesamt ca. 65 % männliche Patienten) gut abgebildet.

Das mittlere Alter der im Tumorregister München erfassten Patienten lag bei 66,6 Jahren (47), die Daten des iOMEDICO Tumorregisters zeigen ein Alter von im Mittel 63,5 Jahren bei Frauen und 66,1 Jahren bei Männern (47), in der Studie IMpower133 beträgt das mittlere Alter 63,7 Jahre, was somit als repräsentativ für den deutschen Versorgungsalltag angesehen werden kann.

Etwa 97 % der Studienpopulation weisen eine Raucheranamnese auf und entsprechen damit dem typischen SCLC-Kollektiv – ebenfalls gestützt durch die Daten des iOMEDICO Tumorregisters, in dem 95,4 % der Patienten eine Raucheranamnese hatten (47).

Eine Bestrahlung des Gehirns wird leitliniengemäß für Patienten empfohlen, die auf die Erstlinientherapie angesprochen haben (47). 10,9 % aller Patienten erhielten während der Erhaltungsphase eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI = Prophylactic cranial irradiation). Die Daten einer Sonderauswertung des iOMEDICO Tumorregisters dokumentieren 338 ES-SCLC Erstlinienbehandlungen. Insgesamt erhielten 19,5 % der Patienten eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung nach Erstlinienbehandlung (47). Somit entspricht der Anteil derer, die auf eine Erstlinientherapie angesprochen haben und in der Studie IMpower133 eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung erhielten, annäherungsweise dem deutschen Versorgungskontext.

Das in der Studie IMpower133 gewählte Background-Therapieschema bestehend aus Carboplatin und Etoposid entspricht zusammen mit Cisplatin und Etoposid den in Deutschland mit dem höchsten Empfehlungsgrad empfohlenen Therapien (Evidenzgrad 1b) (47). Die Daten des iOMEDICO Tumorregisters dokumentieren 446 SCLC Erstlinienbehandlungen und beschreiben dabei die Kombination aus Carboplatin und Etoposid als das mit insgesamt 45 % am häufigsten angewendete Therapieschema (47). Weiterhin wird eine mittlere Anzahl von 4,7 Behandlungszyklen dokumentiert (47). Somit entspricht die in der Studie IMpower133 festgeschriebene Zyklenzahl für die Chemotherapie der deutschen Versorgungsrealität.

Zusammenfassend entspricht die globale Studienpopulation der IMpower133 sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Ethnie als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie Raucherstatus und Behandlungsrealität weitestgehend dem deutschen Versorgungskontext von Patienten mit ES-SCLC.

4.3.2.1.2.1 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-64: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
IMpower133	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung der Studie IMpower133 erfolgte mittels eines IxRS. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung

ausgegangen werden. Die Studie IMpower133 war doppelblind, sowohl der Patient als auch die behandelnde Person waren hinsichtlich der Prüfmedikation verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.2.1.3 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 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Kategorie	Endpunkt	ASTRUM-005	IMpower133 (Globale Kohorte)	IMpower133 (China Erweiterungs-kohorte)
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)	Ja[a, b]	Ja	Ja[c]
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Ja[a, b]	Ja	-
	Tumoransprechen	Ja[a]	Ja	-
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (AE)	Ja	Ja	-

a: Der erste Datenschnitt wurde herangezogen: ASTRUM-005 (22.10.2021), IMpower133 (Globale Kohorte) (24.04.2018)

b: Der zweite Datenschnitt wurde herangezogen: ASTRUM-005 (13.06.2022) IMpower133 (Globale Kohorte) (24.01.2019)

d: Für dem Vergleich mit der China-Erweiterungskohorte wurde der erste Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 vom 22.10.2021 und der zweite Datenschnitt der Studie IMpower133 (China-Erweiterungskohorte) vom 24.01.2019 herangezogen.

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (Adverse events); OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)

4.3.2.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – 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 0.**

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

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl der Studien	Studie	Serplulimab + Chemo[a]	Azetolizumab + Chemo[a]	Placebo + Chemo[a]
1	ASTRUM-005	●		●
1	IMpower133		●	●
a Carboplatin und Etoposid				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Serplumimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ↔ Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ↔ Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

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 4-67: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
Studienüber-greifend	**Definition** Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus beliebiger Ursache.
ASTRUM-005	Dargestellt in Tabelle 4-21.
IMpower133[a]	**Zensierung** Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse

	noch am Leben waren oder deren Überlebensstatus aufgrund von Lost-to-Follow-up nicht bekannt war, wurde zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt zensiert, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert. **Auswertung** Die Analyse des OS war für die FAS-Population geplant. Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden nur Geschlecht und Krankheitsschwere (ECOG-PS=0, ECOG-PS=1) als Stratifikationsvariable verwendet.
Indirekter Vergleich	Es wurde ein verankertes Bucher-Vergleichsverfahren durchgeführt, um die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab + Chemotherapie gegenüber Atezolizumab + Chemotherapie zu bewerten. Der Anker für das (verbundene) Behandlungsnetzwerk war Placebo + Chemotherapie. Bucher-Vergleiche wurden auf der Log-HR-Skala durchgeführt und die Ergebnisse wurden auf die HR-Skala zurücktransformiert (exponentiell). Der p-Wert basierend auf der normalen (Wald-)Approximation wurde auf der Log-Skala berechnet. Für die Vergleiche von Serplulimab gegenüber Placebo und Atezolizumab gegenüber Placebo wurden die HR, die entsprechenden 95 %-KI und die SE der Log-HRs angegeben. Für den Vergleich von Serplulimab mit Atezolizumab wurden die HR, die entsprechenden 95 %-KI, der SE der log-HR und der p-Wert-Test gegen die Nullhypothese, dass kein Behandlungsunterschied besteht, angegeben.
a: Die Angaben zur Operationalisierung basieren auf dem Herstellerdossier (47). Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full analysis set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PD-L1: Programmed Death Ligand-1; SE: Standardfehler; TPS: Tumorproportionswert; TTE: Time-to-event	

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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASTRUM-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IMpower133	niedrig	ja	ja	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 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

In den Studien ASTRUM-005 und IMpower133 waren die Endpunkterheber verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegt für keine der beide Studien Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche, Globale Kohorte (1. Datenschnitt)

	ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**	
	Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	**Placebo + Chemo[a] (N = 196)**	**Atezolizumab + Chemo[a] (N = 201)**	**Placebo + Chemo[a] (N = 202)**
Anzahl der Patienten mit Werten	389	196	201	202
Anzahl der Todesfälle, n (%)	146 (37,5)	100 (51,0)	104 (51,7)	134 (66,3)
Hazard Ratio[b] (95 %-KI)	0,63 (0,49; 0,9182)		0,70 (0,54; 0,91)	
p-Wert	<0,001		0,0069	
Serplulimab + Chemo[a] vs. Atezolizumab + Chemo[a] [c]				
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,90 (0,62; 1,30)			
Log Hazard Ratio (SE)	-0,11 (0,187)			
p-Wert	0,573			

a Carboplatin und Etoposid

b Die Referenz ist Placebo + Chemo.

c Basierend auf einem verankerten indirekten Vergleich nach Bucher. Die Referenz ist Atezolizumab + Chemo.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SE: Standardfehler

In Tabelle 4-69sind die Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus dem indirekten Vergleich der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 (Globale Kohorte) dargestellt.

In der Studie ASTRUM-005 sind zum ersten Datenschnitt unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 146 (37,5 %) und unter Placebo + Chemo 100 (51,0 %) Todesfälle festgestellt worden. In der Studie IMpower133 sind unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 104 (51,7 %) Patienten und unter Placebo + Chemo 134 (66,3 %) verstorben. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das Gesamtüberleben lag bei 0,90 (95 %-KI: [0,62; 1,30]; p = 0,573).

Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung von Serplulimab + Chemo im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo traten weniger Todesfälle ein. Es liegt keine statistische Signifikanz für den Behandlungsunterschied vor.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche, Globale Kohorte (2. Datenschnitt)

	ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**	
	Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	**Placebo + Chemo[a] (N = 196)**	**Atezolizumab + Chemo[a] (N = 201)**	**Placebo + Chemo[a] (N = 202)**
Anzahl der Patienten mit Werten	389	196	201	202
Anzahl der Todesfälle, n (%)	223 (57,3)	140 (71,4)	142 (70,6)	160 (79,2)
Hazard Ratio[b] (95 %-KI)	0,62 (0,50; 0,76)		0,76 (0,60; 0,949)	
p-Wert	<0,001		0,0154	
Serplulimab + Chemo[a] vs. Atezolizumab + Chemo[a] [c]				
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,88 (0,63; 1,23)			
Log Hazard Ratio (SE)	-0,129 (0,172)			
p-Wert	0,4547			

a Carboplatin und Etoposid

b Die Referenz ist Placebo + Chemo.

c Basierend auf einem verankerten indirekten Vergleich nach Bucher. Die Referenz ist Atezolizumab + Chemo.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von

denen Werte vorlagen; SE: Standardfehler

In Tabelle 4-70Tabelle 4-69 sind die Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus dem indirekten Vergleich der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 (Globale Kohorte) dargestellt.

In der Studie ASTRUM-005 sind zum zweiten Datenschnitt unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 223 (57,3 %) und unter Placebo + Chemo 140 (71,4 %) Todesfälle festgestellt worden. In der Studie IMpower133 sind unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 142 (70,6 %) Patienten und unter Placebo + Chemo 160 (79,2 %) verstorben. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das Gesamtüberleben lag bei 0,88 (95 %-KI: [0,63; 1,23]; p = 0,4547).

Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung von Serplulimab + Chemo im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo traten weniger Todesfälle ein. Es liegt keine statistische Signifikanz für den Behandlungsunterschied vor.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche, China Erweiterungskohorte

	ASTRUM-005		**IMpower133 (China Erweiterungskohorte)**	
	Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	**Placebo + Chemo[a] (N = 196)**	**Atezolizumab + Chemo[a] (N = 57)**	**Placebo + Chemo[a] (N = 53)**
Anzahl der Patienten mit Werten	389	196	57	53
Anzahl der Todesfälle, n (%)	146 (37,5)	100 (51,0)	31 (54,4)	30 (46,6)
Hazard Ratio[b] (95 %-KI)	0,63 (0,49; 0,9182)		1,04 (0,63; 1,73)	
p-Wert	<0,001		0,8646	
Serplulimab + Chemo[a] vs. Atezolizumab + Chemo[a] [c]				
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,61 (0,34; 1,07)			
Log Hazard Ratio (SE)	-0,50 (0,289)			
p-Wert	0,083			

a Carboplatin und Etoposid

b Die Referenz ist Placebo + Chemo.

c Basierend auf einem verankerten indirekten Vergleich nach Bucher. Die Referenz ist Atezolizumab + Chemo.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von

denen Werte vorlagen; SE: Standardfehler

In Tabelle 4-71 sind die Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus dem indirekten Vergleich der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 (China Erweiterungskohorte) dargestellt.

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 223 (57,3 %) und unter Placebo + Chemo 140 (71,4 %) Todesfälle festgestellt worden. In der Studie IMpower133 sind unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 31 (54,4 %) Patienten und unter Placebo + Chemo 30 (46,6 %) verstorben. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das Gesamtüberleben lag bei 0,61 (95 %-KI: [0,34; 1,07]; p = 0,083).

Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung von Serplulimab + Chemo im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo traten weniger Todesfälle ein. Es liegt keine statistische Signifikanz für den Behandlungsunterschied vor.

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.

Die eingeschlossenen Studienpopulationen der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 sind weitestgehend mit ES-SCLC Patienten in Deutschland vergleichbar. Das gewählte Studiendesign entspricht dem deutschen Behandlungsstandard. Somit sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dies wurde im Erstverfahren von Serplulimab in dieser Indikation vom G-BA bestätigt

4.3.2.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl der Studien	Studie	Serplulimab + Chemo[a]	Azetolizumab + Chemo[a]	Placebo + Chemo[a]
1	ASTRUM-005	●		●
1	IMpower133		●	●
a Carboplatin und Etoposid				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Serplumimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ↔ Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ↔ Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

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 4-73: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
Studienüber-greifend	**Definition** Das Progressionsfreie Überleben (PFS) wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten registrierten Progress oder Tod aus beliebiger Ursache (je nachdem, was zuerst eintrat).
ASTRUM-005	Dargestellt in Tabelle 4-25.
IMpower133[a]	**Zensierung** Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstorben waren, wurde zensiert zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung. Das PFS von Patienten, die nach Baseline keine Tumorbeurteilung aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert **Auswertung** Die Analyse des PFS war für die FAS-Population geplant. Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden nur Geschlecht und Krankheitsschwere (ECOG-PS=0, ECOG-PS=1) als Stratifikationsvariable verwendet.
Indirekter Vergleich	Es wurde ein verankertes Bucher-Vergleichsverfahren durchgeführt, um die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab + Chemotherapie gegenüber Atezolizumab + Chemotherapie zu bewerten. Der Anker für das (verbundene) Behandlungsnetzwerk war Placebo + Chemotherapie. Bucher-Vergleiche wurden auf der Log-HR-Skala durchgeführt und die Ergebnisse wurden auf die HR-Skala zurücktransformiert (exponentiell). Der p-Wert basierend auf der normalen (Wald-)Approximation wurde auf der Log-Skala berechnet. Für die Vergleiche von Serplulimab gegenüber Placebo und Atezolizumab gegenüber Placebo wurden die HR, die entsprechenden 95 %-KI und die SE der Log-HRs angegeben. Für den Vergleich von Serplulimab mit Atezolizumab wurden die HR, die entsprechenden 95 %-KI, der SE der log-HR und der p-Wert-Test gegen die Nullhypothese, dass kein Behandlungsunterschied besteht, angegeben.

a: Die Angaben zur Operationalisierung basieren auf dem Herstellerdossier (47).

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full analysis set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival); PD-L1: Programmed Death Ligand-1; SE: Standardfehler; TPS: Tumorproportionswert; TTE: Time-to-event

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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASTRUM-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IMpower133	niedrig	ja	ja	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 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

In den Studien ASTRUM-005 und IMpower133 waren die Endpunkterheber verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegt für keine der beide Studien Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche (1. Datenschnitt)

	ASTRUM-005		IMpower133	
	Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Placebo + Chemo[a] (N = 196)	Atezolizumab + Chemo[a] (N = 201)	Placebo + Chemo[a] (N = 202)
Anzahl der Patienten mit Werten	389	196	201	202

Anzahl der Ereignisse, n (%)	279 (71,7 %)	168 (85,7 %)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Progressionsfreies Überleben (Monate) Median (95 % KI)	5,49 (4,99; 5,68)	4,34 (4,21; 4,44)	5,2 (4,40; 5,60)	4,3 (4,20; 4,50)
Stratifizierte Hazard Ratio (95% KI)[b]	0,58 (0,48; 0,71)		0,77 (0,62; 0,96)	
Stratifizierter p-Wert	<0,001		0,017	
Serplulimab + Chemo[a] vs. Atezolizumab + Chemo[a] [c]				
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,75 (0,56; 1,01)			
p-Wert	0,060			
a Carboplatin und Etoposid b Die Referenz ist Placebo + Chemo c Basierend auf einem verankerten indirekten Vergleich nach Bucher. Die Referenz ist Atezolizumab + Chemo. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SE: Standardfehler				

In Tabelle 4-75: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche (1. Datenschnitt) sind die Ergebnisse für das Progressionsfreie Überleben aus dem indirekten Vergleich der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 für den ersten Datenschnitt dargestellt.

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 279 (71,7 %) Ereignisse und unter Placebo + CE 168 (85,7 %) Ereignisse eingetreten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 171 (85,1 %) und unter Placebo + Chemo 189 (93,6 %) Patienten mit Ereignis gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + CE und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das PFS lag bei 0,75 (95 %-KI: [0,56; 1,01]; p = 0,060).

Es zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung von Serplulimab + Chemo im Hinblick auf das PFS. Im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo konnte das PFS deutlich verlängert werden. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche (2. Datenschnitt)

	ASTRUM-005		**IMpower133**	
	Serplulimab + Chemo[a]	**Placebo + Chemo[a] (N = 196)**	**Atezolizumab + Chemo[a]**	**Placebo + Chemo[a] (N = 202)**

	(N = 389)		**(N = 201)**	
Anzahl der Patienten mit Werten	389	196	201	202
Anzahl der Ereignisse, n (%)	290 (74,6)	178 (90,8)	171 (85,1)	189 (93,6)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	99 (25,4)	18 (9,2)	30 (14,9)	13 (6,4)
Hazard Ratio[b] (95 %-KI)	0,47 (0,39; 0,58)		0,77 (0,62; 0,96)	
Log Hazard Ratio (SE)	-0,749 (0,100)		-0,261 (0,112)	
Serplulimab + Chemo[a] vs. Atezolizumab + Chemo[a c]				
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,61 (0,46; 0,82)			
Log Hazard Ratio (SE)	-0,487 (0,150)			
p-Wert	0,0011			

a Carboplatin und Etoposid

b Die Referenz ist Placebo + Chemo

c Basierend auf einem verankerten indirekten Vergleich nach Bucher. Die Referenz ist Atezolizumab + Chemo.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SE: Standardfehler

In Tabelle 4-76 sind die Ergebnisse für das Progressionsfreie Überleben aus dem indirekten Vergleich der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 für den zweiten Datenschnitt dargestellt.

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 290 (74,6 %) Ereignisse und unter Placebo + CE 178 (90,8 %) Ereignisse berichtet worden. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 171 (85,1 %) und unter Placebo + Chemo 189 (93,6 %) Patienten mit Ereignis gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + CE und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das PFS lag bei 0,61 (95 %-KI: [0,46; 0,82]; p = 0,0011).

Es zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung von Serplulimab + Chemo im Hinblick auf das PFS. Im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo konnte das PFS deutlich verlängert werden. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant.

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 Meta-Analysen 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.

Die eingeschlossenen Studienpopulationen der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 sind weitestgehend mit ES-SCLC Patienten in Deutschland vergleichbar. Das gewählte Studiendesign entspricht dem deutschen Behandlungsstandard. Somit sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.3 Morbidität: Tumoransprechen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl der Studien	Studie	Serplulimab + Chemo[a]	Azetolizumab + Chemo[a]	Placebo + Chemo[a]
1	ASTRUM-005	●		●
1	IMpower133		●	●
a Carboplatin und Etoposid				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Serplumimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ↔ Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ↔ Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

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 4-78: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
Studienüber-greifend	**Definition** Das Gesamtansprechen (ORR) war definiert als der Prozentsatz der Patienten, deren bestes Gesamtansprechen als komplettes Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) bewertet wurde. Die Dauer des Ansprechens (DOR) war definiert als der Zeitraum von der ersten Dokumentation des Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten Dokumentation einer Progression oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat).
ASTRUM-005	Dargestellt in Tabelle 4-29.
IMpower133[a]	**Zensierung** Für Patienten, die noch am Leben waren und nach dem Erreichen eines Ansprechens keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde die DOR auf den Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor der Datenanalyse zensiert. Falls nach dem ersten Erreichen eines CR oder PR keine Tumorbeurteilung erfolgte, wurde die DOR auf den Zeitpunkt des ersten objektiven Ansprechens plus 1 Tag zensiert. **Auswertung** Alle randomisierten Patienten der FAS-Population, deren Erkrankung zur Baseline-Visite messbar war, wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Analyse zum DOR basierte auf einer nicht-randomisierten Teilpopulation von Patienten der FAS-Population mit messbarer Erkrankung zu Baseline und objektivem Ansprechen (CR oder PR). Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden nur Geschlecht und Krankheitsschwere (ECOG-PS=0, ECOG-PS=1) als Stratifikationsvariable verwendet.
Indirekter Vergleich	Es wurde ein verankertes Bucher-Vergleichsverfahren durchgeführt, um die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab + Chemotherapie gegenüber Atezolizumab + Chemotherapie zu bewerten. Der Anker für das (verbundene) Behandlungsnetzwerk war Placebo + Chemotherapie. Bucher-Vergleiche wurden auf der Log-HR-Skala durchgeführt und die Ergebnisse wurden auf die HR-Skala zurücktransformiert (exponentiell). Der p-Wert basierend auf der normalen (Wald-)Approximation wurde auf der Log-Skala berechnet. Für die Vergleiche von Serplulimab gegenüber Placebo und Atezolizumab gegenüber Placebo wurden die HR, die entsprechenden 95 %-KI und die SE der Log-HRs angegeben. Für den Vergleich von Serplulimab mit Atezolizumab wurden die HR, die entsprechenden 95 %-KI, der SE der log-HR und der p-Wert-Test gegen die Nullhypothese, dass kein Behandlungsunterschied besteht, angegeben.
a: Die Angaben zur Operationalisierung basieren auf dem Herstellerdossier (47). Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative	

Oncology Group Performance Status; FAS: Full analysis set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechen; PR: Partielles Ansprechen; SE: Standardfehler; TTE: Time-to-event

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 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASTRUM-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IMpower133	niedrig	ja	ja	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 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

In den Studien ASTRUM-005 und IMpower133 waren die Endpunkterheber verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegt für keine der beide Studien Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesamtansprechen aus RCT für indirekte Vergleiche (1. Datenschnitt)

	ASTRUM-005		**IMpower133**	
	Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	**Placebo + Chemo[a] (N = 196)**	**Atezolizumab + Chemo[a] (N = 201)**	**Placebo + Chemo[a] (N = 202)**
Gesamtansprechen (CR + PR), n (%)	299 (76,9 %)	135 (68,9 %)	149 (74,1 %)	155 (76,7 %)
OR (95 %-KI)	1,51 (1,03; 2,23)		0,87 (0,55; 1,37)	
RR (95 %-KI)	1,12 (1,00; 1,24)		0,97 (0,86; 1,08)	
Serplulimab + Chemo[a] vs. Atezolizumab + Chemo[a] [c]				
OR (95 %-KI)	1,74 (0,95; 3,16)			
p-Wert	0,071			
RR (95 %-KI)	1,15 (0,99; 1,35)			
p-Wert	0,072			

a Carboplatin und Etoposid

b Die Referenz ist Placebo + Chemo

c Basierend auf einem verankerten indirekten Vergleich nach Bucher. Die Referenz ist Atezolizumab + Chemo.

Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; OR: Odds Ratio; PR: Partielles Ansprechen; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler

In Tabelle 4-65 sind die Ergebnisse zum Gesamtansprechen (ORR) aus RCTs für indirekte Vergleiche der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 dargestellt.

Zum ersten Datenschnitt wurden in der Studie ASTRUM-005 unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 299 (76,9 %) Ereignisse und unter Placebo + CE 135 (68,9 %) Ereignisse berichtet. In der Studie IMpower133 traten unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 149 (74,1 %) und unter Placebo + Chemo 155 (76,7 %) Ereignisse ein.

Die für die Studie ASTRUM-005 berichtete Odds Ratio des Gesamtansprechens betrug 1,51 (95 %-KI: [1,03; 2,23]), während sie in der Studie IMpower133 bei 0,87 (95 %-KI: [0,55; 1,37]) lag. Das entsprechende Relative Risiko lag in der Studie ASTRUM-005 bei 1,12 (95 %-KI: [1,00; 1,24]) und in der Studie IMpower133 bei 0,97 (95 %-KI: [0,86; 1,08]).

Die im indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + CE und Atezolizumab + Chemo ermittelte Odds Ratio betrug 1,74 (95 %-KI: [0,95; 3,16]; p = 0,071). Das entsprechende Relative Risiko lag bei 1,15 (95 %-KI: [0,99; 1,35]; p = 0,072).

Es zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Serplulimab + Chemo im Hinblick auf das Gesamtansprechen. Im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo konnte das ORR aus RCTs für indirekte Vergleiche erhöht werden. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus RCT für indirekte Vergleiche (1. Datenschnitt)

	ASTRUM-005		**IMpower133**	
	Serplulimab + Chemo[a] (N = 299)	**Placebo + Chemo[a] (N = 135)**	**Atezolizumab + Chemo[a] (N = 149)**	**Placebo + Chemo[a] (N = 155)**
Anzahl an DOR Ereignissen, n (%)	202 (67,60 %)	116 (85,90 %)	129 (86,60 %)	148 (95,50 %)
DOR (Monate) Median (95 %-KI)	4,37 (4,17; 5,55)	3,02 (2,92; 3,98)	4,1 (3,50; 4,20)	3,1 (2,90; 3,90)
Stratifizierte Hazard Ratio (95 % KI)	0,51 (0,40; 0,65)		0,73 (0,57; 0,94)	
p-Wert	<0,001		0,013	
Serplulimab + Chemo[a] vs. Atezolizumab + Chemo[a] [c]				
HR (95 %-KI)	0,70 (0,49; 0,99)			
p-Wert	0,041			

a Carboplatin und Etoposid

b Die Referenz ist Placebo + Chemo

c Basierend auf einem verankerten indirekten Vergleich nach Bucher. Die Referenz ist Atezolizumab + Chemo.

Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SE: Standardfehler

In Tabelle 4-65 sind die Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus RCTs für indirekte Vergleiche der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 dargestellt.

In der Studie ASTRUM-005 wurden unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 202 (67,6 %) Ereignisse und unter Placebo + CE 116 (85,9 %) Ereignisse zum ersten Datenschnitt berichtet. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 129 (86,6 %) und unter Placebo + Chemo 148 (98,5 %) Patienten mit Ereignis gemeldet.

Die mediane Dauer des Ansprechens (Duration of Response) betrug in der Studie ASTRUM-

005 unter Serplulimab + CP/ET 4,37 Monate (95 %-KI: [4,17; 5,55]) und unter Placebo + CP/ET 3,02 Monate (95 %-KI: [2,92; 3,98]). In der Studie IMpower133 lag die mediane Dauer des Ansprechens unter Atezolizumab + CP/ET bei 4,1 Monaten (95 %-KI: [3,50; 4,20]) und unter Placebo + CP/ET bei 3,1 Monaten (95 %-KI: [2,90; 3,90]).

Die im indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + CE und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio betrug 0,70 (95 %-KI: [0,49; 0,99]; p = 0,041).

Es zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Serplulimab + Chemo im Hinblick auf das ORR. Im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo konnte das ORR aus RCTs für indirekte Vergleiche erhöht werden. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant.

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 Meta-Analysen 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.

Die eingeschlossenen Studienpopulationen der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 sind weitestgehend mit ES-SCLC Patienten in Deutschland vergleichbar. Das gewählte Studiendesign entspricht dem deutschen Behandlungsstandard. Somit sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.4 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl der Studien	Studie	Serplulimab + Chemo[a]	Azetolizumab + Chemo[a]	Placebo + Chemo[a]
1	ASTRUM-005	●		●
1	IMpower133		●	●
a Carboplatin und Etoposid				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Serplumimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ↔ Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ↔ Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

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 4-83: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Studienüber-greifend	**Definition** Ein unerwünschtes Ereignis (AE) ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten nach der Verabreichung eines Arzneimittels in einer klinischen Prüfung auftritt und nicht eindeutig auf die Behandlung zurückzuführen ist.
ASTRUM-005	Dargestellt in Tabelle Tabelle 4-45.
IMpower133[a]	**Zensierung** Patienten ohne ein jeweiliges AE wurden zensiert zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse, falls diese dann noch am Leben waren, oder zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt, an welchem der Patient nachweislich am Leben war, falls deren Überlebensstatus aufgrund von Lost-to-Follow-up nicht bekannt war bzw. zum Zeitpunkt des Todes. In den Analysen zu SUE und AESI wurden Patienten ohne AE 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert, in allen anderen AE-Analysen 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, falls dieser Zeitpunkt vor den zuvor genannten lag. **Auswertung** Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte beruhen auf der SAF-Population. Diese besteht aus allen randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + CE-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“). Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht. Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zum erstmaligen Eintritt eines AE) wurden mittels eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts von Atezolizumab + CE gegenüber Placebo + CE wurden jeweils die HR und das zugehörige 95 %-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests verglichen.
Indirekter Vergleich	Es wurde ein verankertes Bucher-Vergleichsverfahren durchgeführt, um die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab + Chemotherapie gegenüber Atezolizumab + Chemotherapie zu bewerten. Der Anker für das (verbundene) Behandlungsnetzwerk war Placebo + Chemotherapie. Bucher-Vergleiche wurden auf der Log-HR-Skala durchgeführt und die Ergebnisse wurden auf die HR-Skala zurücktransformiert (exponentiell). Der p-Wert basierend auf der normalen (Wald-)Approximation wurde auf der Log-Skala berechnet. Für die Vergleiche von Serplulimab gegenüber Placebo und Atezolizumab gegenüber Placebo wurden die HR, die entsprechenden 95 %-KI und die SE der Log-HRs angegeben. Für den Vergleich von Serplulimab mit Atezolizumab wurden die HR, die entsprechenden 95 %-KI, der SE der log-HR und der p-Wert-Test gegen die Nullhypothese, dass kein Behandlungsunterschied besteht, angegeben.

a: Die Angaben zur Operationalisierung basieren auf dem Herstellerdossier (47).

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse (Adverse event); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; SAF: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler; TPS: Tumorproportionswert; TTE: Time-to-event

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 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASTRUM-005	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IMpower133	niedrig	ja	ja	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 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

In den Studien ASTRUM-005 und IMpower133 waren die Endpunkterheber verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegt für keine der beide Studien Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

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

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.

Häufigkeit von Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-85: Häufigkeit von Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche

	ASTRUM-005		IMpower133	
	Serplulimab + Chemo[a]	Placebo + Chemo[a] (N = 196)	Atezolizumab + Chemo[a]	Placebo + Chemo[a] (N = 196)

	(N = 389)		(N = 198)	
Anzahl der Patienten mit Werten	389	196	198	196
Anzahl der Ereignisse, n (%)	373 (95,9)	191 (97,4)	198 (100,0)	189 (96,4)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	16 (4,1)	5 (2,6)	0 (0,0)	7 (3,6)
Hazard Ratio[b] (95 %-KI)	0,88 (0,74; 1,05)		1,19 (0,97; 1,47)	
Log Hazard Ratio (SE)	-0,124 (0,089)		-0,174 (0,106)	
Serplulimab + Chemo[a] vs. Atezolizumab + Chemo[a c]				
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,74 (0,57; 0,97)			
Log Hazard Ratio (SE)	-0,298 (0,139)			
p-Wert	0,0316			

a Carboplatin und Etoposid

b Die Referenz ist Placebo + Chemo.

c Basierend auf einem verankerten indirekten Vergleich nach Bucher. Die Referenz ist Atezolizumab + Chemo.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SE: Standardfehler

In Tabelle 4-85 sind die Häufigkeit von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen aus dem indirekten Vergleich der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 dargestellt.

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 373 (95,9 %) und unter Placebo + CE bei 191 (97,4 %) Patienten AE aufgetreten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 198 (100 %) und unter Placebo + Chemo bei 189 (96,4 %) Patienten AE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das Auftreten eines AE lag bei 0,74 (95 %-KI: [0,57; 0,97]; p = 0,0316).

Es zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung von Serplulimab + Chemo im Hinblick auf das Auftreten eines AE. Im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo ist das Risiko, dass ein AE auftritt, deutlich geringer. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant.

Zeit bis zum ersten schwerwiegendem behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis

Tabelle 4-86: Häufigkeit von schwerwiegenden behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche

	ASTRUM-005	IMpower133

	Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	Placebo + Chemo[a] (N = 196)	Atezolizumab + Chemo[a] (N = 198)	Placebo + Chemo[a] (N = 196)
Anzahl der Patienten mit Werten	389	196	198	196
Anzahl der Ereignisse, n (%)	146 (37,5)	71 (36,2)	74 (37,4)	68 (34,7)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	243 (62,5)	125 (63,8)	124 (62,6)	128 (65,3)
Hazard Ratio[b] (95 %-KI)	0,89 (0,66; 1,18)		1,12 (0,81; 1,56)	
Log Hazard Ratio (SE)	-0,122 (0,146)		0,113 (0,167)	
Serplulimab + Chemo[a] vs. Atezolizumab + Chemo[ac]				
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,79 (0,51; 1,22)			
Log Hazard Ratio (SE)	-0,235 (0,222)			
p-Wert	0,2897			

a Carboplatin und Etoposid

b Die Referenz ist Placebo + Chemo.

c Basierend auf einem verankerten indirekten Vergleich nach Bucher. Die Referenz ist Atezolizumab + Chemo.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SE: Standardfehler

In Tabelle 4-86 sind die Häufigkeiten von schwerwiegenden behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen aus dem indirekten Vergleich der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 dargestellt.

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 146 (37,5 %) und unter Placebo + Chemo bei 71 (36,2 %) Patienten SAE aufgetreten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 74 (37,4 %) und unter Placebo + Chemo bei 68 (34,7 %) Patienten SAE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chem und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das Eintreten eines SAE lag bei 0,79 (95 %-KI: [0,51; 1,22]; p = 0,2897).

In der Häufigkeit von schwerwiegenden behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen zeigen die Ergebnisse keinen Behandlungsunterschied zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo. Die Häufigkeit von SAE ist vergleichbar zwischen den beiden Therapien. Es liegt keine statistische Signifikanz vor.

Zeit bis zum ersten schweren behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis

Tabelle 4-87: Häufigkeit von schweren behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche

	ASTRUM-005		IMpower133	
	Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	**Placebo + Chemo[a] (N = 196)**	**Atezolizumab + Chemo[a] (N = 198)**	**Placebo + Chemo[a] (N = 196)**
Anzahl der Patienten mit Werten	389	196	198	196
Anzahl der Ereignisse, n (%)	314 (80,7)	153 (78,1)	136 (68,7)	136 (69,4)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	75 (19,3)	43 (21,9)	62 (31,3)	60 (30,6)
Hazard Ratio[b] (95 %-KI)	1,00 (0,82; 1,21)		1,07 (0,84; 1,37)	
Log Hazard Ratio (SE)	-0,001 (0,099)		0,068 (0,125)	
Serplulimab + Chemo[a] vs. Atezolizumab + Chemo[ac]				
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,93 (0,68; 1,27)			
Log Hazard Ratio (SE)	-0,069 (0,159)			
p-Wert	0,6643			

a Carboplatin und Etoposid

b Die Referenz ist Placebo + CE.

c Basierend auf einem verankerten indirekten Vergleich nach Bucher. Die Referenz ist Atezolizumab + CE.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SE: Standardfehler

In Tabelle 4-87 sind die Häufigkeiten von schweren behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen aus dem indirekten Vergleich der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 dargestellt.

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 314 (80,7 %) und unter Placebo + Chemo bei 153 (78,1 %) Patienten schwere AE aufgetreten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 136 (68,7 %) und unter Placebo + Chemo bei 136 (69,4 %) Patienten schwere AE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + CE ermittelte Hazard Ratio für das Auftreten eines schweren AE lag bei 0,93 (95 %-KI: [0,68; 1,27]; p = 0,6643).

In der Häufigkeit der schweren behandlungsbedingten unerwünschten Ereignis zeigen die Ergebnisse keinen Behandlungsunterschied zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab

+ Chemo. Die Häufigkeit schwerer AE ist vergleichbar zwischen den beiden Therapien. Es liegt keine statistische Signifikanz vor.

Häufigkeit von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen, welche zum Abbruch der Studienmedikation führten

Tabelle 4-88: Häufigkeit behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse, welche zum Abbruch der Studienmedikation führten aus RCT für indirekte Vergleiche

	ASTRUM-005		**IMpower133**	
	Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	**Placebo + Chemo[a] (N = 196)**	**Atezolizumab + Chemo[a] (N = 198)**	**Placebo + Chemo[a] (N = 196)**
Anzahl der Patienten mit Werten	389	196	198	196
Anzahl der Ereignisse, n (%)	38 (9,8)	18 (9,2)	22 (11,1)	6 (3,1)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	351 (90,2)	178 (90,8)	176 (88,9)	190 (96,9)
Hazard Ratio[b] (95 %-KI)	0,81 (0,46; 1,43)		3,42 (1,38; 8,48)	
Log Hazard Ratio (SE)	-0,216 (0,291)		1,230 (0,463)	
Serplulimab + Chemo[a] vs. Atezolizumab + Chemo[ac]				
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,24 (0,08; 0,69)			
Log Hazard Ratio (SE)	-1,445 (0,547)			
p-Wert	0,0083			

a Carboplatin und Etoposid

b Die Referenz ist Placebo + Chemo.

c Basierend auf einem verankerten indirekten Vergleich nach Bucher. Die Referenz ist Atezolizumab + Chemo.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SE: Standardfehler

In Tabelle 4-88 sind die Häufigkeiten behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse, welche zum Abbruch der Studienmedikation führten aus dem indirekten Vergleich der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 dargestellt.

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 38 (9,8 %) und unter Placebo + Chemo bei 18 (9,2 %) Patienten AE aufgetreten, die zum Abbruch der

Studienmedikation führten. In der Studie IMpower133 wurde unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 22 (11,1 %) und unter Placebo + Chemo bei 6 (3,1 %) Patienten ein entsprechendes AE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das Auftreten eines AE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, lag bei 0,24 (95 %-KI: [0,08; 0,69]; p = 0,0083).

Es zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung von Serplulimab + Chemo im Hinblick auf die Häufigkeit von AE, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte. Im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo kam es seltener zu einem AE, das zum Abbruch der Gabe der Studienmedikation führte. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant.

Häufigkeit behandlungsbedingter Unerwünschter Ereignisse, die zum Tod führten

Tabelle 3-89: Häufigkeit behandlungsbedingter unerwünschten Ereignisse, welche zum Tod führten aus RCT für indirekte Vergleiche

	ASTRUM-005		**IMpower133**	
	Serplulimab + Chemo[a] (N = 389)	**Placebo + Chemo[a] (N = 196)**	**Atezolizumab + Chemo[a] (N = 198)**	**Placebo + Chemo[a] (N = 196)**
Anzahl der Patienten mit Werten	389	196	198	196
Anzahl der Ereignisse, n (%)	35 (9,0)	22 (11,2)	4 (2,0)	11 (5,6)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	354 (91,0)	174 (88,8)	194 (98,0)	185 (94,4)
Hazard Ratio[b] (95 %-KI)	0,63 (0,37; 1,08)		0,35 (0,11; 1,10)	
Log Hazard Ratio (SE)	-0,460 (0,276)		-1,050 (0,587)	
Serplulimab + Chemo[a] vs. Atezolizumab + Chemo[ac]				
Hazard Ratio (95 %-KI)	1,80 (0,51; 6,43)			
Log Hazard Ratio (SE)	0,589 (0,649)			
p-Wert	0,3638			

a Carboplatin und Etoposid

b Die Referenz ist Placebo + Chemo.

c Basierend auf einem verankerten indirekten Vergleich nach Bucher. Die Referenz ist Atezolizumab + Chemo.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; SE: Standardfehler

In Tabelle 3-89 sind die Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis, welches zum Tod führte aus dem indirekten Vergleich der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 dargestellt.

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 35 (9,0 %) und unter Placebo + Chemo bei 22 (11,2 %) Patienten AE aufgetreten, welche zum Tod führten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 4 (2,0 %) und unter Placebo + Chemo bei 11 (5,6 %) Patienten ein entsprechendes AE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio des Auftretens eines AE mit Todesfolge lag bei 1,80 (95 %-KI: [0,51; 6,43]; p = 0,3638).

Es zeigt sich kein Behandlungsunterschied zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo in Bezug zum Auftreten eines behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisses, welches zum Tod führte. Es liegt keine statistische Signifikanz vor.

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 Meta-Analysen 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.

Die eingeschlossenen Studienpopulationen der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 sind weitestgehend mit ES-SCLC Patienten in Deutschland vergleichbar. Das gewählte Studiendesign entspricht dem deutschen Behandlungsstandard. Somit sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

4.3.2.1.3.5 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 4.3.1.3.9.***

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.

Aufgrund der unterschiedlichen Datenverfügbarkeit wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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 4-90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

Tabelle 4-91: 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 4-92: 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 4-93: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-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 4.3.1.3.9.***

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 4-94: 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 4-95: 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 4.3.1.3.9.***

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 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde eine direkt vergleichende Studie für Serplulimab + Chemo gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab gefunden. Bei der Studie ASTRIDE handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische und kontrollierte Studie. Die Studie entspricht der Evidenzstufe 1b und weist damit eine hohe Ergebnissicherheit auf. Aufgrund der Randomisierung und des kontrollierten Studiendesigns ermöglicht die Studie eine robuste und belastbare Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Serplulimab in Kombination mit der Chemotherapie gegenüber der zVT Atezolizumab.

Mit dem Gesamtüberleben als primärem Endpunkt adressiert ASTRIDE den für Patienten relevantesten Wirksamkeitsparameter. Darüber hinaus werden weitere wichtige Endpunkte wie das Progressionsfreie Überleben, das Gesamtansprechen, die Ansprechdauer sowie unerwünschte Ereignisse erfasst.

In der Studie ASTRIDE wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zwar waren die Endpunkterheber nicht verblindet, jedoch handelt es sich bei erhobenen Endpunkten um objektive Endpunkte. Der Tod eines Patienten, das PFS, das Tumoransprechen oder das Auftreten von unerwünschten Ereignissen stellen eindeutig feststellbare Ereignisse dar, deren Erhebung und Dokumentation nicht durch die Kenntnis der Behandlungszuordnung beeinflusst werden kann. Eine systematische Verzerrung der Endpunkterfassung aufgrund der fehlenden Verblindung ist daher nicht zu erwarten, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteebene als niedrig eingestuft.

Da die Studie noch laufend ist, liegen derzeit nicht alle Studienangaben und Studienergebnisse vor. Lediglich die Interimsanalysen zum Datenschnitt am 18.02.2026 werden im Rahmen des Nutzendossiers dargestellt und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Zulassungsstudie ASTRUM-005 ist eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie und bildet daher die zweckmäßige Vergleichstherapie im Studiendesign nicht adäquat ab. Die Ergebnisse der Studie ASTRUM-005 werden für den Studienarm Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid supportiv dargestellt, um die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet darzulegen. Anhand dieser Ergebnisse wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Um dennoch die bestmögliche Evidenz für Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs

im fortgeschrittenen Stadium zu zeigen, wurde zusätzlich eine Literatur- und Studienregistersuche zu Studien für einen indirekten Vergleich durchgeführt. Die Studie IMpower133 wurde identifiziert und als grundsätzlich für einen indirekten Vergleich geeignet eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). In der Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie IMpower133 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid untersucht. Über den Brückenkomparator Placebo wurde Serplulimab + Chemo (Chemo: Carboplatin und Etoposid) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab + Chemo verglichen. Die Bestimmung eines Zusatznutzens erfolgt somit anhand eines indirekten Vergleichs nach Bucher. Die Eignung der Studie für den indirekten Vergleich wurden im Erstverfahren vom G-BA bereits bestätigt. Laut den Tragenden Gründen des G-BA zum ersten Nutzenbewertungsverfahren von Serplulimab indiziert für erwachsene Patienten mit ES-SCLC, werden die demographischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulationen aus ASTRUM-005 und der gepoolten IMpower133-Kohorte als so hinreichend ähnlich eingeschätzt, dass sie dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zugrunde gelegt werden können (1).

Bei den Studien ASTRUM-005 und IMpower133 handelt es sich um multizentrische randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien. Die Studien entsprechen somit der Evidenzstufe 1b. Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte waren verblindet: Die Randomisierung erfolgte mit dem Interactive Web Response System (IWRS) und Interactive Voice Response System (IVRS). Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für ASTRUM-005 und IMpower133 als niedrig einzustufen.

Der indirekte Vergleich von Serplulimab + Chemo versus Atezolizumab + Chemo liefert Ergebnisse für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Die Operationalisierungen der Endpunkte sind als valide anzusehen. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist demnach auch als niedrig einzustufen.

Die Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs umfassen die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Alle herangezogenen Endpunkte weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird als **Anhaltspunkt** eingestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 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 Ableitung des Zusatznutzens von Serplulimab + Chemo für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium erfolgt primär anhand eines indirekten Vergleichs nach Bucher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab + Chemo (ASTRUM-005 vs. IMpower133). Als Brückenkomparator wurde der Placebo-Arm der Studien eingesetzt. Es wurden mehrere Datenschnitte herangezogen. Sekundär werden die Ergebnisse der Studie ASTRIDE zur Zusatznutzenableitung dargestellt.

Die Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs umfassen die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Alle herangezogenen Endpunkte weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die Aussagekraft der Nachweise wird als **Anhaltspunkt** eingestuft.

Tabelle 4-96: Serplulimab + Chemo versus Atezolizumab + Chemo: Zusammenfassung des Zusatznutzens anhand des indirekten Vergleichs (ASTRUM-005 vs. IMpower133)

ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben (OS), 1. Datenschnitt[b]					Endpunktkategorie:

146/389 (37,5)	100/196 (51,0)	104/201 (51,7)	134/202 (66,3)	0,90 (0,62; 1,30) 0,573	Mortalität Kein Zusatznutzen
Gesamtüberleben (OS), 2. Datenschnitt[c]					
223/389 (57,3)	140/196 (71,4)	104/201 (51,7)	134/202 (66,3)	0,88	
ASTRUM-005		**IMpower133 (China-Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben (OS)[d]					Endpunktkategorie: Mortalität Kein Zusatznutzen
146/389 (37,5)	100/196 (51,0)	31/57 (54,4)	30/53 (56,6)	0,61 (0,34; 1,07) 0,083	
ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben (PFS), 1. Datenschnitt[b]					Endpunktkategorie: Morbidität Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
279/389 (71,7)	168/196 (85,7)	171/201 (85,1)	189/202 (93,6)	0,75 (0,56; 1,01) 0,060	
Progressionsfreies Überleben (PFS), 2. Datenschnitt[c]					
290/389 (74,6)	178/196 (90,8)	171/201 (85,1)	189/202 (93,6)	0,61 (0,46; 0,82) 0,0011	
ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**OR [95 %-KI] p-Wert** **RR [95 %-KI] p-Wert**	
Tumoransprechen					
Gesamtansprechen (ORR), 1. Datenschnitt[b]					Endpunktkategorie: Morbidität
299/389 (76,9)	135/196 (90,8)	149/201 (74,1)	155/202 (76,7)	1,74 (0,95; 3,16)	

				0,071 1,15 (0,99; 1,35) 0,072	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
Dauer des Ansprechens (DoR), 1. Datenschnitt[b]					
202/299 (67,6)	116/135 (85,9)	119/149 (86,6)	148/155 (95,5)	0,70 (0,49; 0,99) 0,041	
ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse					
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingtem Unerwünschten Ereignis					Endpunktkategorie: Sicherheit
373/389 (95,9)	191/196 (97,4)	198/198 (100)	189/196 (96,4)	0,74 (0,57; 0,97) 0,0316	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse					
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis					Endpunktkategorie: Sicherheit
146/389 (37,5)	71/196 (36,2)	74/198 (37,4)	68/196 (34,7)	0,79 (0,51; 1,22) 0,2897	Kein Zusatznutzen
Schwere Unerwünschte Ereignisse					
Zeit bis zum ersten schweren behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis					Endpunktkategorie: Sicherheit
314/389 (80,7)	153/196 (78,1)	136/198 (68,7)	136/196 (69,4)	0,93 (0,68; 1,27) 0,6643	Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten					
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingtem Unerwünschten Ereignis, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte					Endpunktkategorie: Sicherheit
38/389 (9,8)	18/196 (9,2)	22/198 (11,1)	6/196 (3,1)	0,24 (0,08; 0,69) 0,0083	Anhaltspunkt für einen erheblichen

					Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten					
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingtem Unerwünschten Ereignis, welches zum Tod führte					Endpunktkategorie: Sicherheit
35/389 (9,0)	22/196 (11,2)	4/198 (2,0)	11/196 (5,6)	1,80 (0,51; 6,43) 0,3638	Kein Zusatznutzen

Für den indirekten Vergleich wurden die Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt herangezogen.

a: Die Chemotherapie bestand aus Carboplatin und Etoposid.

b: Der erste Datenschnitt war in der Studie ASTRUM-005 am 22.10.2021 und in der Studie IMpower133 (Globale Kohorte) am 24.04.2018.

c: Der zweite Datenschnitt war in der Studie ASTRUM-005 am 13.06.2022 und in der Studie IMpower133 (Globale Kohorte) am 24.01.2019.

d: Für dem Vergleich mit der China-Erweiterungskohorte wurde der erste Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 vom 22.10.2021 und der zweite Datenschnitt der Studie IMpower133 (China-Erweiterungskohorte) vom 24.01.2019 herangezogen.

Abkürzungen: DoR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechen (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PFS: Progressionsfreie Überleben (Progression free survival); RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-97: Serplulimab + Chemo versus Atezolizumab + Chemo: Zusammenfassung des Zusatznutzens anhand des direkten Vergleichs (ASTRIDE)

	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	**Atezolizumab + Chemo[a] N = 100**	**Effektschätzer (95 %-KI)[b, c]**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Kategorie Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)				
Median Follow-Up (in Monate)	14,06		0,82 (0,56; 1,20)	Kein Zusatznutzen
Anzahl der Todesfälle, n (%)	50 (49,5)	58 (58,0)		
OS (in Monate) Median (95 % KI)[d]	12,39 (8,97; 17,87)	10,15 (8,41; 13,21)		
Kategorie Morbidität				
Progressionsfreies Überleben (PFS)				
Anzahl der Ereignisse, n (%)	76 (75,2)	71 (71,0)	0,96 (0,69; 1,32)	Kein Zusatznutzen
PFS (in Monate) Median (95 % KI)[d]	4,96 (4,34; 5,45)	4,67 (4,14; 5,36)		

	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	Atezolizumab + Chemo[a] N = 100	Effektschätzer (95 %-KI)[b, c]	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens
Tumoransprechen				
Gesamtan-sprechen (ORR) % (95 % KI)[e]	72,3 (62,5; 80,7)	67,0 (56,9; 76,1)	1,28 (0,70; 2,35)	Kein Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens (DOR) (Monaten) Median (95% KI)[f]	4,17 (2,89; 4,47)	3,71 (3,02; 4,24)	0,99 (0,67; 1,47)	Kein Zusatznutzen
Kategorie Sicherheit				
AE n (%)	97 (98,0)	99 (99,0)	-	Kein Zusatznutzen
CTCAE Grad 1	5 (5,1)	3 (3,0)	-	
CTCAE Grad 2	17 (17,2)	21 (21,0)	-	
CTCAE Grad 3	31 (31,3)	35 (35,0)	-	
CTCAE Grad 4	23 (23,2)	19 (19,0)	-	
CTCAE Grad 5[g]	9 (9,1)	8 (8,0)	-	
CTCAE ≥Grad 3[g]	73 (73,7)	73 (73,0)	-	
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	63 (63,6)	68 (68,0)	-	
Schwere AE (≥ Grad 3) in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	20 (20,2)	25 (25,0)	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	9 (9,1)	7 (7,0)	-	
AE, die zur Unterbrechung der der Studienmedikation führten, n (%)	22 (22,2)	22 (22,0)	-	

	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	**Atezolizumab + Chemo[a] N = 100**	**Effektschätzer (95 %-KI)[b, c]**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
AE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	5 (5,1)	4 (4,0)	-	
AE, die zum Tod führten	2 (2,0)	2 (2,0)	-	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	23 (23,2)	23 (23,0)	-	
Infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (IRR)	4 (4,0)	3 (3,0)	-	
TEAE der immunbedingten unerwünschten Ereignisse (irAE)	21 (21,2)	23 (23,0)	-	

a Carboplatin und Etoposid

b: OS, PFS, DOR: Das Hazard Ratio (HR) von Serplulimab plus Chemotherapie/Atezolizumab plus Chemotherapie und das entsprechende 95 %-KI wurden mit Hilfe eines COX-Proportional-Hazards-Modells geschätzt.

c: ORR: Für den Behandlungsunterschied wird die Odds Ratio samt 95 %-KI herangezogen.

d: Die mediane Gesamtüberlebenszeit (OS), das Progressionsfrei Überleben jedes Arms wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, und das entsprechende 95 %-KI wird unter Verwendung der Logarithmus-Transformation (basierend auf der Normalverteilungsnäherung) mit Rücktransformation auf die nicht transformierte Skala berechnet.

e: Das 95 %-KI vom DOR wird für jeden Arm nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

f: Die DOR wird anhand der Kaplan-Meier-Methode deskriptiv zusammengefasst.

g: AE mit Ausnahme des Todes infolge des Fortschreitens einer Erkrankung oder eines bösartigen Tumors

Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse; AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse events of special interest); CTCAE: Common Terminal Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of response); irAE: Immunbedingte unerwünschte Ereignisse (Immune-related adverse events); IRR: Infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (Infusion-related adverse reactions); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechen (Overall response rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); SAE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Endpunktkategorie Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung der Lebensdauer steht in direktem Zusammenhang mit der Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

In der Studie ASTRUM-005 sind zum ersten Datenschnitt unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 146 (37,5 %) und unter Placebo + Chemo 100 (51,0 %) Todesfälle festgestellt worden. In der Studie IMpower133 (Globale Kohorte) sind unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 104 (51,7 %) Patienten und unter Placebo + Chemo 134 (66,3 %) verstorben. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das Gesamtüberleben lag bei 0,90 (95 %-KI: [0,62; 1,30]; p = 0,573). Zum zweiten Datenschnitt traten unter Serplulimab + Chemo 223 (57,3 %) und unter Placebo + Chemo 140 (71,4 %) Todesfälle ein. In der Studie IMpower133 (Globale Kohorte) sind unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 142 (70,6 %) Patienten und unter Placebo + Chemo 160 (79,2 %) verstorben. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das Gesamtüberleben lag bei 0,88 (95 %-KI: [0,63; 1,23]; p = 0,4547). Auch im Vergleich zur China Erweiterungskohorte verstarben unter Serplulimab + Chemo weniger Patienten. In der Studie IMpower133 (China Erweiterungskohorte) sind unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 31 (54,4 %) Patienten und unter Placebo + Chemo 30 (46,6 %) verstorben. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das Gesamtüberleben lag bei 0,61 (95 %-KI: [0,34; 1,07]; p = 0,083).

Im direkten Vergleich der Studie ASTRIDE verstarben unter Serplulimab + Chemotherapie 50 Patienten (49,5 %) und unter Atezolizumab + Chemotherapie 58 Patienten (58,0 %). Das mediane Gesamtüberleben betrug 12,39 Monate unter Serplulimab + Chemotherapie und 10,15 Monate unter Atezolizumab + Chemotherapie. Die Hazard Ratio betrug 0,82 (95 %-KI = [0,56; 1,20]).

Zusammenfassend zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung von Serplulimab + Chemo im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo traten weniger Todesfälle ein. Im direkten als auch indirekten Vergleich lag jedoch keine statistische Signifikanz für den Behandlungsunterschied vor.

Endpunktkategorie Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Progressionsfreies Überleben ist bei Erkrankungen wie dem fortgeschrittenem SCLC (ES-SCLC), einer Erkrankung ohne kurative Behandlungsmöglichkeiten, in hohem Maße patientenrelevant, da das Fortschreiten der Erkrankung bestmöglich verhindert werden soll, was wiederum zu einer Symptomverschlechterung und Verschlechterung der Lebensqualität führen

würde.

Zum Datenschnitt 1 sind in der Studie ASTRUM-005 unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 279 (71,7 %) Ereignisse und unter Placebo + CE 168 (85,7 %) Ereignisse eingetreten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 171 (85,1 %) und unter Placebo + Chemo 189 (93,6 %) Patienten mit Ereignis gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + CE und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das PFS lag bei 0,75 (95 %-KI: [0,56; 1,01]; p = 0,060).

Zum Datenschnitt 2 wurden unter Serplulimab + Chemo 290 (74,6 %) Ereignisse und unter Placebo + Chemo 178 (90,8 %) Ereignisse berichtet. Unter Atezolizumab + Chemo traten 171 (85,1 %) und unter Placebo + Chemo 189 (93,6 %) Ereignisse ein. Das im indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das PFS lag bei 0,61 (95 %-KI: [0,46; 0,82]; p = 0,0011).

Im direkten Vergleich der Studie ASTRIDE trat in der Gesamtpopulation (N = 101 vs. N = 100) unter Serplulimab + Chemotherapie bei 76 Patienten (75,2 %) ein Progressionsereignis ein, während unter Atezolizumab + Chemotherapie 71 Patienten (71,0 %) betroffen waren. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 4,96 Monate (95 %-KI = [4,34; 5,45]) unter Serplulimab + Chemotherapie und 4,67 Monate (95 %-KI = [4,14; 5,36]) unter Atezolizumab + Chemotherapie. Die Hazard Ratio betrug 0,96 (95 %-KI = [0,69; 1,32]) in der Gesamtpopulation.

Anhand der deutlichen im indirekten Vergleich ermittelten Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens, zeigte sich unter der Behandlung mit Serplulimab + Chemo gegenüber Atezolizumab + Chemo eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, sodass für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Serplulimab + Chemo abgeleitet wird.

Tumoransprechen – Gesamtansprechen und Dauer des Ansprechens

Das Tumoransprechen ist in der Onkologie ein wichtiger Endpunkt, der die direkte Reduktion der Tumorlast mittels neuer Therapieansätze misst. Ein erfolgreiches Tumoransprechen dient einer schnellen Einschätzung der Therapiewirksamkeit und kann schließlich zu einer Reduktion der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führen.

Gesamtsprechen

Zum ersten Datenschnitt wurden in der Studie ASTRUM-005 unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 299 (76,9 %) Ereignisse und unter Placebo + CE 135 (68,9 %) Ereignisse berichtet. In der Studie IMpower133 traten unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 149 (74,1 %) und unter Placebo + Chemo 155 (76,7 %) Ereignisse ein.

Die für die Studie ASTRUM-005 berichtete Odds Ratio betrug 1,51 (95 %-KI: [1,03; 2,23]), während sie in der Studie IMpower133 bei 0,87 (95 %-KI: [0,55; 1,37]) lag. Das entsprechende

Relative Risiko lag in der Studie ASTRUM-005 bei 1,12 (95 %-KI: [1,00; 1,24]) und in der Studie IMpower133 bei 0,97 (95 %-KI: [0,86; 1,08]).

Die im indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + CE und Atezolizumab + Chemo ermittelte Odds Ratio betrug 1,74 (95 %-KI: [0,95; 3,16]; p = 0,071). Das entsprechende Relative Risiko lag bei 1,15 (95 %-KI: [0,99; 1,35]; p = 0,072).

Im direkten Vergleich der Studie ASTRIDE lag das Gesamtansprechen (ORR) unter Serplulimab + Chemotherapie bei 72,3 % (95 %-KI = [62,5; 80,7]) und unter Atezolizumab + Chemotherapie bei 67,0 % (95 %-KI = [56,9; 76,1]). Die Odds Ratio betrug 1,28 (95 %-KI = [0,70; 2,35]).

Dauer des Ansprechens

In der Studie ASTRUM-005 wurden unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo 202 (67,6 %) Ereignisse und unter Placebo + CE 116 (85,9 %) Ereignisse zum ersten Datenschnitt berichtet. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo 129 (86,6 %) und unter Placebo + Chemo 148 (98,5 %) Patienten mit Ereignis gemeldet.

Die mediane Dauer des Ansprechens (Duration of Response) betrug in der Studie ASTRUM-005 unter Serplulimab + CP/ET 4,37 Monate (95 %-KI: [4,17; 5,55]) und unter Placebo + CP/ET 3,02 Monate (95 %-KI: [2,92; 3,98]). In der Studie IMpower133 lag die mediane Dauer des Ansprechens unter Atezolizumab + CP/ET bei 4,1 Monaten (95 %-KI: [3,50; 4,20]) und unter Placebo + CP/ET bei 3,1 Monaten (95 %-KI: [2,90; 3,90]).

Die im indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + CE und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio betrug 0,70 (95 %-KI: [0,49; 0,99]; p = 0,041).

Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) betrug im direkten Vergleich der Studie ASTRIDE für die Gesamtpopulation 4,17 Monate (95 %-KI = [2,89; 4,47]) unter Serplulimab + Chemotherapie und 3,71 Monate (95 %-KI = [3,02; 4,24]) unter Atezolizumab + Chemotherapie, bei einer Hazard Ratio von 0,99 (95 %-KI = [0,67; 1,47]).

Für die Dauer des Ansprechens zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Serplulimab + Chemo im indirekten Vergleich zu Atezolizumab + Chemo. Gegenüber Atezolizumab zeigt sich somit eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, sodass für den Endpunkt Tumoransprechen ein **geringer Zusatznutzen** von Serplulimab + Chemo abgeleitet werden kann.

Endpunktkategorie Sicherheit

Eine Verbesserung der Kategorie Sicherheit, d.h. die Vermeidung jeglicher unerwünschter Ereignisse ist stets patientenrelevant.

Unerwünschte Ereignisse – indirekter Vergleich

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 373 (95,9 %) und unter Placebo + Chemo bei 191 (97,4 %) Patienten AE aufgetreten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 198 (100 %) und unter Placebo + Chemo bei 189 (96,4 %) Patienten AE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für die Zeit bis zum ersten AE lag bei 0,74 (95 %-KI: [0,57; 0,97]; p = 0,0316).

Es zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung von Serplulimab + Chemo im Hinblick auf die Zeit bis zum ersten Auftreten eines AE. Im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo konnte die Zeit bis zum ersten AE deutlich verlängert werden. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant. In der Gesamtschau der Ergebnisse liegt für den Endpunkt Auftreten eines behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis ein Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen** von Serplulimab + Chemo vor.

Schwerwiegende behandlungsbedingte Unerwünschte Ereignisse – indirekter Vergleich

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 146 (37,5 %) und unter Placebo + Chemo bei 71 (36,2 %) Patienten SAE aufgetreten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 74 (37,4 %) und unter Placebo + Chemo bei 68 (34,7 %) Patienten SAE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für die Zeit bis zum ersten SAE lag bei 0,79 (95 %-KI: [0,51; 1,22]; p = 0,2897).

Für das Auftreten eines schwerwiegenden behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis zeigen die Ergebnisse keinen Behandlungsunterschied zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo. Die Zeit bis zum ersten SAE ist vergleichbar zwischen den beiden Therapien. Es liegt keine statistische Signifikanz vor. Für den Endpunkt „Auftreten eines schwerwiegenden behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis“ kann im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **kein Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Schwere behandlungsbedingte Unerwünschte Ereignisse – indirekter Vergleich

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 314 (80,7 %) und unter Placebo + Chemo bei 153 (78,1 %) Patienten schwere AE aufgetreten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 136 (68,7 %) und unter Placebo + Chemo bei 136 (69,4 %) Patienten schwere AE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für das Auftreten eines schweren AE lag bei 0,93 (95 %-KI: [0,68; 1,27]; p = 0,6643).

Die Analyse zum Auftreten eines schweren behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis zeigt keinen Behandlungsunterschied zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo. Die Ergebnisse sind vergleichbar zwischen beiden Therapien. Es liegt keine statistische Signifikanz vor. Es kann **kein Zusatznutzen** für die das Auftreten eines schweren Unerwünschten Ereignis für Serplulimab + Chemo abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten – indirekter Vergleich

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 38 (9,8 %) und unter Placebo + Chemo bei 18 (9,2 %) Patienten AE aufgetreten, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. In der Studie IMpower133 wurde unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 22 (11,1 %) und unter Placebo + Chemo bei 6 (3,1 %) Patienten ein entsprechendes AE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio für Auftreten eines AE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, lag bei 0,24 (95 %-KI: [0,08; 0,69]; p = 0,0083).

Es zeigt sich ein deutlicher Vorteil für die Behandlung von Serplulimab + CE im Hinblick auf das Auftreten eines AE, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte. Da sich unter der Behandlung mit Serplulimab + Chemo eine erhebliche Risikoreduktion bzgl. des Auftretens eines AE, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte, zeigte, lässt sich für die Patienten im Vergleich zu Atezolizumab + Chemo ein **erheblicher Zusatznutzen** ableiten.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten – indirekter Vergleich

In der Studie ASTRUM-005 sind unter Behandlung mit Serplulimab + Chemo bei 35 (9,0 %) und unter Placebo + Chemo bei 22 (11,2 %) Patienten AE aufgetreten, welche zum Tod führten. In der Studie IMpower133 wurden unter Behandlung mit Atezolizumab + Chemo bei 4 (2,0 %) und unter Placebo + Chemo bei 11 (5,6 %) Patienten ein entsprechendes AE gemeldet. Das im indirekte Vergleich nach Bucher zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo ermittelte Hazard Ratio das Auftreten eines AE mit Todesfolge lag bei 1,80 (95 %-KI: [0,51; 6,43]; p = 0,3638).

Für Auftreten eines behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis, welches zum Tod führte, zeigen die Ergebnisse keinen Behandlungsunterschied zwischen Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo. Es liegt keine statistische Signifikanz vor. Es kann im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **kein Zusatznutzen** von Serplulimab + Chemo abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse – direkter Vergleich

In der Gesamtpopulation (N = 99 vs. N = 100) traten unter Serplulimab + Chemotherapie bei 97 Patienten (98,0 %) und unter Atezolizumab + Chemotherapie bei 99 Patienten (99,0 %) unerwünschte Ereignisse (AE) auf. Bezogen auf den Schweregrad wurden unter Serplulimab + Chemotherapie AE vom Grad 1 bei 5,1 %, Grad 2 bei 17,2 %, Grad 3 bei 31,3 %, Grad 4 bei 23,2 % und Grad 5 bei 9,1 % der Patienten beobachtet. Im Atezolizumab-Arm lagen die entsprechenden Anteile bei 3,0 %, 21,0 %, 35,0 %, 19,0 % und 8,0 %. TEAEs ≥ Grad 3 traten bei 73 Patienten (73,7 %) unter Serplulimab bzw. bei 73 Patienten (73,0 %) unter Atezolizumab auf.

Bei 63 Patienten (63,6 %) im Serplulimab-Arm und bei 68 Patienten (68,0 %) im Atezolizumab-Arm wurden die AE mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht.

Schwere AE (≥ Grad 3) in Abhängigkeit der Studienmedikation wurden bei 20 Patienten (20,2 %) bzw. 25 Patienten (25,0 %) Patienten berichtet, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) in Abhängigkeit der Studienmedikation bei 9 Serplulimab-Patienten (9,1 %) bzw. 7 Atezolizumab-Patienten (7,0 %).

AE, die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation führten, traten bei jeweils 22 Patienten auf; während Therapieabbrüche bei 5 Patienten (5,1 %) im Serplulimab-Arm und bei 4 Patienten (4,0 %) im Atezolizumab-Arm beobachtet wurden. Todesfälle im Zusammenhang mit TEAEs wurden in beiden Armen bei jeweils 2,0 % der Patienten berichtet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) traten bei 23,2 % der Patienten im Serplulimab-Arm und bei 23,0 % im Atezolizumab-Arm auf. Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 4,0 % bzw. 3,0 % der Patienten beobachtet. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse kamen bei 21 Patienten (21,2 %) im Serplulimab-Arm und bei 23 Patienten (23,0 %) im Atezolizumab-Arm vor.

Da bei den vorliegenden Interimsdaten der Studie ASTRIDE zur Kategorie Sicherheit keine weiterführenden statistischen Analysen vorliegen, kann kein quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit für Serplulimab + Chemo im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab + Chemo.

Das Progressionsfreie Überleben konnte unter Serplulimab + Chemo anhand der Ergebnisse des indirekten Vergleichs gegenüber Atezolizumab + Chemo deutlich hinausgezögert werden. Anhand der Ergebnisse zum PFS kann ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich** abgeleitet werden.

Im Endpunkt Tumoransprechen schnitt Serplulimab + Chemo besser ab. Der Unterschied bei der Dauer des Ansprechens war im indirekten Vergleich statistisch signifikant. Gegenüber Atezolizumab zeigt sich somit bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, sodass für den Endpunkt Tumoransprechen ein **geringer Zusatznutzen** von Serplulimab + Chemo abgeleitet werden kann.

Im Hinblick auf die Sicherheit zeigen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs einen **geringen Zusatznutzen** für die Gesamtrate der Unerwünschten Ereignisse. Für die Unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurde eine deutliche Verbesserung für die Behandlung mit Serplulimab + Chemo gezeigt. Es kann ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **erheblich** abgeleitet werden. Es gilt anzumerken, dass unter Serplulimab weniger UE in einer längeren Dauer der Studienbehandlung und Nachbeobachtungszeit auftraten. Da bei den vorliegenden Interimsdaten der Studie ASTRIDE zur Kategorie

Sicherheit keine weiterführenden statistischen Analysen vorliegen, kann kein quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet werden.

Insgesamt zeigt sich für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium mit Serplulimab + Chemo ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 0 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 0 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 4-98: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium; Erstlinienbehandlung	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde mit der Studie ASTRIDE eine direkt vergleichende Studie von Serplulimab + Chemo gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Diese Studie ist derzeit noch laufend und es liegen bisher nur Interimsdaten vor. Für die Bestimmung des Zusatznutzens von Serplulimab + Chemo wird daher ein indirekter Vergleich nach Bucher mit Atezolizumab + Chemo herangezogen. Für den indirekten Vergleich wurden die beiden Studien ASTRUM-005 und IMpower133 eingeschlossen, womit eine bestmögliche Evidenz erreicht wird.

Es handelt sich bei beiden für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien um randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Somit wurde der Brückenkomparator Placebo verwendet, um die beiden Therapien Serplulimab + Chemo und Atezolizumab + Chemo für die Behandlung des kleinzelligen Lungenkrebses im fortgeschrittenen Stadium zu vergleichen. Die Studien werden im Hinblick auf das Studiendesign, der Patientencharakteristika und die Methodik zur Datenerhebung als hinreichend vergleichbar angesehen. Eine detaillierte Übersicht zu den Studiencharakteristika findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1 und Abschnitt 4.3.2.1.2.

Es wurde ein verankerter Bucher-Vergleich durchgeführt, um die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab + Chemo gegenüber Atezolizumab + Chemo zu schätzen. Der Anker für das (verbundene) Behandlungsnetzwerk war Placebo + Chemo. Die Bucher-Methode setzt voraus, dass die Patientenpopulationen in beiden Studien austauschbar (ähnlich) sind und dass die Placebo + Chemo (Carboplatin + Etoposid)-Arme in beiden Studien in Bezug auf jegliche behandlungsmodifizierenden Effekte gleichwertig sind.

Indirekte Behandlungsvergleiche wurden für das Gesamtüberleben, das Progressionsfreie Überleben, Tumoransprechen und Sicherheitsendpunkte durchgeführt, mit Ausnahme von behandlungsbedingten AESIs, bei denen die Definitionen in den Studien nicht als ähnlich genug für einen aussagekräftigen Vergleich angesehen wurden. Etwaige Unterschiede in den Endpunktdefinitionen wurden als geringfügig angesehen und dürften sich nicht auf die Ergebnisse auswirken.

Indirekte Behandlungsvergleiche wurden für den Datenschnitt vom 13.06.2022 durchgeführt.

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 0) 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 0). 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.

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft

[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.

– 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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) Serplulimab (kleinzelliges Lungenkarzinom, in Kombination mit Carboplatin und Etoposid, Erstlinie). 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Serplulimab. 2025.
3. Shanghai Henlius Biotech Inc. Statistical Analysis Plan: A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Study to Compare Clinical Efficacy and Safety of HLX10 (Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Injection) in Combination with Chemotherapy (Carboplatin-Etoposide) in Previously Untreated Patients with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). 2021.
4. Shanghai Henlius Biotech Inc. Clinical Trial Protocol: A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Study to Evaluate HLX10 (Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Injection) in Combination with Chemotherapy (Carboplatin-Etoposide) in Previously Untreated Patients with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). 2022.
5. Shanghai Henlius Biotech Inc. Clinical Study Report: A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Study to Compare Clinical Efficacy and Safety of HLX10 (Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Injection) in Combination with Chemotherapy (Carboplatin-Etoposide) in Previously Untreated Patients with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC); Version 2.0. 2023.
6. Shanghai Henlius Biotech Inc. Clinical Study Report: A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Study to Compare Clinical Efficacy and Safety of HLX10 (Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Injection) in Combination with Chemotherapy (Carboplatin-Etoposide) in Previously Untreated Patients with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC); Version 3.0. 2024.
7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). IQWIG-Berichte - Jahr 2011 Nr. 80 Aussagekraft von Surrogatendpunkt in der Onkologie. 2011.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2020 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Tisagenlecleucel (ALL). 2020.
10. Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. Support Care Cancer. 2014;22(1):181–7.
11. Griebsch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. BMJ Open. 2014;4(10):e005762.
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer. 2009;45(2):228–47.
13. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products. 2023.
14. Bartol A, Dressler K, Kaskel P, Landsberg C, Lechner C, Petschulies M. Ten years of AMNOG from an oncological perspective: new horizons and continuing expansion. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2023;149(6):2637–45.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlusse des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)). 2020.
16. Pazdur R. Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials. The Oncologist. 2008;13(S2):19–21.
17. AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. 2024.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimittel mi tneuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung on Arzneimittel für seltene Leifen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff Ivosidenib. 2023.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimittel mi tneuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung on Arzneimittel für seltene Leifen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff Ripretinib. 2022.
20. Coon CD, Schlichting M, Zhang X. Interpreting Within-Patient Changes on the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-LC13. Patient. 2022;15(6):691–702.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). IQWiG-Berichte – Nr. 1193 Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. 2018.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). IQWiG-Berichte – Nr. 1193 Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. 2021.
23. Keller F. Patientensicherheit und wahrgenommene Risiken für Vermeidbare Unerwünschte Ereignisse (VUEs) aus Sicht von Patienten und Beschäftigten im Gesundheitswesen: Befunde aus zwei Befragungsstudien“, in: „Monitor Versorgungsforschung. 2020.

24. Nct. To Evaluate Efficacy and Safety of Serplulimab + Chemotherapy (Carboplatin-Etoposide) in US Patients With ES-SCLC. https://clinicaltrialsgov/ct2/show/NCT05468489. 2022.
25. A Randomized, Open-label Study of Serplulimab Plus Chemotherapy (Carboplatin-Etoposide) in Comparison With Atezolizumab Plus Chemotherapy in Previously Untreated US Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) (ASTRIDE) [Internet]. 2022. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05468489.
26. Shanghai Henlius Biotech. A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Phase III Study to Investigate Efficacy and Safety of HLX10 + Chemotherapy (Carboplatin- Etoposide) in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC); NCT04063163 2019. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04063163.
27. Shanghai Henlius Biotech Inc. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Study to Compare Clinical Efficacy and Safety of HLX10 (Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Injection) in Combination with Chemotherapy (Carboplatin-Etoposide) in Previously Untreated Patients with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). 2020.
28. Shanghai Henlius Biotech Inc. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Study to Compare Clinical Efficacy and Safety of HLX10 (Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Injection) in Combination with Chemotherapy (Carboplatin-Etoposide) in Previously Untreated Patients with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) (ICTRP). 2020.
29. Biotech SH. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Study to Compare Clinical Efficacy and Safety of HLX10 (Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Injection) in Combination With Chemotherapy (Carboplatin-Etoposide) in Previously Untreated Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). 2019.
30. Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;328(12):1223–32.
31. T. Tzschoppe. Population based study on the progress in survival of primarily metastatic lung cancer patients in Germany. 2024.
32. Reck M. Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography. 2023.
33. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
34. Euctr DE. A Study of Carboplatin plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. https://trialsearchwhoint/Trial2aspx?TrialID=EUCTR2015-004861-97-DE. 2016.
35. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. New England journal of medicine. 2018;379(23):2220–9.
36. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). Journal of clinical oncology. 2021;39(6):619–30.
37. Liu SV, Mok TSK, Nabet BY, Mansfield AS, De Boer R, Losonczy G, et al. Clinical and molecular characterization of long-term survivors with extensive-stage small cell lung cancer treated with first-line atezolizumab plus carboplatin and etoposide. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2023;186:107418.
38. Mansfield AS, Każarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, De Boer R, Andric Z, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-

stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology. 2020;31(2):310–7.
39. Nct. A Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC). https://clinicaltrialsgov/show/NCT02763579. 2016.
40. Nishio M, Sugawara S, Atagi S, Akamatsu H, Sakai H, Okamoto I, et al. Subgroup Analysis of Japanese Patients in a Phase III Study of Atezolizumab in Extensive-stage Small-cell Lung Cancer (IMpower133). Clinical lung cancer. 2019;20(6):469–76.e1.
41. Reck M, Mok TSK, Mansfield A, De Boer R, Losonczy G, Sugawara S, et al. Brief Report: exploratory Analysis of Maintenance Therapy in Patients With Extensive-Stage SCLC Treated First Line With Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide. Journal of thoracic oncology. 2022;17(9):1122–9.
42. Reck M, Dziadziuszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemer F, et al. Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella A extension study. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2024;196:107924.
43. Takada K, Takamori S, Shimokawa M, Pinato DJ, Cortellini A. Prior antibiotics, proton pump inhibitors, and probiotics in patients with extensive stage small cell lung cancer treated with immune checkpoint blockade: a post-hoc analysis of the phase I/III IMpower 133 trial. International journal of cancer. 2025;156(5):914–9.
44. Zhang C, Huo Y, Shang X, Zhang T, Tang N, Wang H. Tumor mutational burden adjusted by neutrophil-to-lymphocyte ratio serves as a potential biomarker for atezolizumab-treated patients with extensive stage small cell lung cancer. Respiratory research. 2024;25(1):253.
45. A Phase I/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With or Without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [Internet]. 2016. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02763579.
46. F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE I/III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF CARBOPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB (ANTIPD-L1 ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER. 2016.
47. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Atezolizumab (Tecentriq®) Modul 4 A Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensice Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC). 2019.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). IQWiG-Berichte – Nr. 868 Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. 2020.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). IQWiG-Berichte – Nr. 894 Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A19-86. 2020.
50. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version: 3.0, Stand: 03/2024. 2024.
51. D. Osoba. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. 1998.

52. IQWIG. IQWiG-Berichte – Nr. 134 Vandetanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012.
53. Blumenthal. 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. 2015.
54. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry. 2018.

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	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	11.06.2026
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Carcinoma, Small Cell/ or Small Cell Lung Carcinoma/ or (((cancer* or neoplasm* or carcinoma* or tumour* or tumor* or lymphoma* or metast* or malignan* or blastoma* or carcinogen* or adenocarcinoma* or angiosarcoma* or sarcoma* or teratoma*) adj4 (((oat* or small* or reserve* or round) adj1 cell*) or microcellular*) adj4 (lung* or pulmonary or bronch*)) or SCLC).mp.	150532
2	(Serplulimab or hansizhuang or "hlx 10" or "hlx10" or "2231029-82-4").mp.	128
3	Carboplatin/ or (carboplat* or "(1,1 cyclobutanedicarboxylato)diammineplatinum" or blastocarb or boplatex or carbosin or carbotec or carplan or CBDCA or "cis diammine 1,1 cyclobutanedicarboxylate platinum" or "cis diammine(1,1 cyclobutanedicarboxylato)platinum" or "cis diamminecyclobutane 1,1 dicarboxylatoplatinum" or "cis(diammino)(1,1 cyclobutanedicarboxylato)platinum" or "cis-diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum" or cycloplatin* or "diammine cyclobutane 1,1 dicarboxylatoplatinum" or "diamminecyclobutane 1,1 dicarboxylatoplatinum" or diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum or erbakar or ercar or ifacap or "jm 8" or "jm-8" or "jm8" or kemocarb or nealorin or neocarbo or platinwas or ribocarbo or "nsc 241240" or "nsc-241240" or "nsc241240" or oncocarbin* or paraplatin* or "platinum cis diammine 1,1 cyclobutanedicarboxylate" or "platinum cyclobutane 1,1 dicarboxylatediammine" or "platinum diamino 1,1 cyclobutanedicarboxylate" or "platinum diammine 1,1 cyclobutanedicarboxylate" or "41575-94-4" or (platinum adj2 etoposid*)).mp.	24436
4	Etoposide/ or ("4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glucopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glucoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glycopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glucopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glucoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glycopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin beta d ethylidene glucoside" or "4' demethylepipodophyllotoxin beta dextro ethylidene glucoside" or "4' norepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glucopyranoside)" or "4' norepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glucopyranoside)" or "4' norepipodophyllotoxin ethylidene beta d glucoside" or "4' norepipodophyllotoxin ethylidene beta dextro glucoside" or "5 [(7,8 dihydroxy 2 methyl 4,4a,6,7,8,8a hexahydropyrano[3,2 d][1,3]dioxin 6 yl)oxy] 9 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 5a,6,8a,9 tetrahydro 5h [2]benzofuro[6,5 f][1,3]benzodioxol 8 one" or "9 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 8 oxo 5,5a,6,8,8a,9 hexahydrofuro[3",4":6,7]naphtho[2,3 d][1,3]dioxol 5 yl 4,6 o [ethylidene] beta dextro glucopyranoside" or "9 [(4,6 o ethylidene beta dextro glucopyranosyl)oxy] 5,8,8a,9 tetrahydro 5 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) furo[3',4':6,7]naphtho[2,3 d] 1,3 dioxol 6(5ah) one" or "9 [(7,8 dihydroxy 2 methylhexahydropyrano[3,2 d][1,3]dioxin 6 yl)oxy] 5 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 5,8,8a,9 tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3 d][1,3]dioxol 6 one" or "9 [(7,8 dihydroxy 2 methylhexahydropyrano[3,2 d][1,3]dioxin 6 yl)oxy] 5 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 5,8,8a,9 tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3 d][1,3]dioxol 6(5ah) one" or "bio 121" or "bio121" or celltop or citodox or eposin* or epsidox or etomedac* or etomedec or etophos or etopoextra* or etopol* or etopos* or	34164

	etoposid* or etopoxan or etosid or lastet* or nexvep or "nk 171" or "nk171" or "nsc 141540" or "nsc141540" or posid or sintopozid* or toposar* or topresid or vepesid* or "vp 16" or "vp 16 213" or "vp 16-213" or "vp 16213" or vp-tec or "vp16" or "vp16 213" or "vp16-213" or "vp16213" or "33419-42-0" or "433304-61-1" or "demethyl epipodophyllotoxin ethylidine glucoside" or eposide or "alpha-d-glucopyranosyl isomeretoposide, alpha d glucopyranosyl isomer" or eto-gry* or exitop or onkoposid or riboposid or 100007-53-2 or "alpha-d-glucopyranosyl isomer" or "89301-95-1" or "(5s)-isomer" or "96554-38-0" or "(5a alpha)-isomer)" or "96554-41-5" or "(5a alpha,9 alpha)-isomer" or vespid*).mp.	
5	2 and 3 and 4	13
6	Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or exp Clinical Trials as topic/ or placebos/	1427494
7	(clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt.	1299191
8	((clinical adj trial$) or ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)) or placebo$ or randomly allocated or (allocated adj2 random$) or (open-label or open label or extension)).mp.	1800214
9	Or/6-8	2434405
10	1 and 5 and 9	5

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	11.06.2026	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	[mh ^"Carcinoma, Small Cell"] or [mh ^"Small Cell Lung Carcinoma"] or ((((cancer* or neoplasm* or carcinoma* or tumour* or tumor* or lymphoma* or metast* or malignan* or blastoma* or carcinogen* or adenocarcinoma* or angiosarcoma* or sarcoma* or teratoma*) near/4 (((oat* or small* or reserve* or round) near/1 cell*) or microcellular*)) near/4 (lung* or pulmonary or bronch*)) or SCLC):ti,ab,kw	21960
2	(Serplulimab or hansizhuang or "hlx 10" or "hlx10" or "2231029-82-4"):ti,ab,kw	109
3	[mh ^"Carboplatin"] or (carboplat* or "(1,1 cyclobutanedicarboxylato)diammineplatinum" or blastocarb or boplatex or carbosin or carbotec or carplan or CBDCA or "cis diammine 1,1 cyclobutanedicarboxylate platinum" or "cis diammine(1,1 cyclobutanedicarboxylato)platinum" or "cis diamminecyclobutane 1,1 dicarboxylatoplatinum" or "cis(diammino)(1,1 cyclobutanedicarboxylato)platinum" or "cis-diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum" or cycloplatin* or "diammine cyclobutane 1,1 dicarboxylatoplatinum" or "diamminecyclobutane 1,1 dicarboxylatoplatinum" or diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum or erbakar or ercar or ifacap or "jm 8" or "jm-8" or "jm8" or kemocarb or nealorin or neocarbo or platinwas or ribocarbo or "nsc 241240" or "nsc-241240" or "nsc241240" or	10171

	oncocarbin* or paraplatin* or "platinum cis diammine 1,1 cyclobutanedicarboxylate" or "platinum cyclobutane 1,1 dicarboxylatediammine" or "platinum diamino 1,1 cyclobutanedicarboxylate" or "platinum diammine 1,1 cyclobutanedicarboxylate" or "41575-94-4" or (platinum adj2 etoposid*)):ti,ab,kw	
4	[mh ^"Etoposide"] or ("4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glucopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glucoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glycopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glucopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glucoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glycopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin beta d ethylidene glucoside" or "4' demethylepipodophyllotoxin beta dextro ethylidene glucoside" or "4' norepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glucopyranoside)" or "4' norepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glucopyranoside)" or "4' norepipodophyllotoxin ethylidene beta d glucoside" or "4' norepipodophyllotoxin ethylidene beta dextro glucoside" or "5 [(7,8 dihydroxy 2 methyl 4,4a,6,7,8,8a hexahydropyrano[3,2 d][1,3]dioxin 6 yl)oxy] 9 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 5a,6,8a,9 tetrahydro 5h [2]benzofuro[6,5 f][1,3]benzodioxol 8 one" or "9 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 8 oxo 5,5a,6,8,8a,9 hexahydrofuro[3",4":6,7]naphtho[2,3 d][1,3]dioxol 5 yl 4,6 o [ethylidene] beta dextro glucopyranoside" or "9 [(4,6 o ethylidene beta dextro glucopyranosyl)oxy] 5,8,8a,9 tetrahydro 5 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) furo[3',4':6,7]naphtho[2,3 d] 1,3 dioxol 6(5ah) one" or "9 [(7,8 dihydroxy 2 methylhexahydropyrano[3,2 d][1,3]dioxin 6 yl)oxy] 5 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 5,8,8a,9 tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3 d][1,3]dioxol 6 one" or "9 [(7,8 dihydroxy 2 methylhexahydropyrano[3,2 d][1,3]dioxin 6 yl)oxy] 5 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 5,8,8a,9 tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3 d][1,3]dioxol 6(5ah) one" or "bio 121" or "bio121" or celltop or citodox or eposin* or epsidox or etomedac* or etomedec or etophos or etopoextra* or etopol* or etopos* or etoposid* or etopoxan or etosid or lastet* or nexvep or "nk 171" or "nk171" or "nsc 141540" or "nsc141540" or posid or sintopozid* or toposar* or topresid or vepesid* or "vp 16" or "vp 16 213" or "vp 16-213" or "vp 16213" or "vp-tec" or "vp16" or "vp16 213" or "vp16-213" or "vp16213" or "33419-42-0" or "433304-61-1" or "demethyl epipodophyllotoxin ethylidine glucoside" or eposide or "alpha-d-glucopyranosyl isomeretoposide, alpha d glucopyranosyl isomer" or eto-gry* or exitop or onkoposid or riboposid or "100007-53-2" or "alpha-d-glucopyranosyl isomer" or "89301-95-1" or "(5s)-isomer" or "96554-38-0" or "5a alpha-isomer" or "96554-41-5" or "5a alpha,9 alpha-isomer" or vespid*):ti,ab,kw	5063
5	#2 and #3 and #4	14
6	[mh "Randomized Controlled Trials as Topic"] or [mh "randomized controlled trial"] or [mh "Random Allocation"] or [mh "Double Blind Method"] or [mh "Single Blind Method"] or [mh "clinical trial"] or [mh "Clinical Trials as topic"] or [mh "placebos"]	300872
7	(clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial):ti,ab,kw	1109477
8	((clinical NEAR/1 trial$) or ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) NEAR/1 (blind$3 or mask$3)) or placebo$ or randomly allocated or (allocated NEAR/2 random$) or (open-label or open label or extension)):ti,ab,kw	888757
9	(50-#8)	1393288
10	#1 and #5 and #9	14

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.06.2026
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Carcinoma, Small Cell/ or Small Cell Lung Carcinoma/ or (((cancer* or neoplasm* or carcinoma* or tumour* or tumor* or lymphoma* or metast* or malignan* or blastoma* or carcinogen* or adenocarcinoma* or angiosarcoma* or sarcoma* or teratoma*) adj4 (((oat* or small* or reserve* or round) adj1 cell*) or microcellular*) adj4 (lung* or pulmonary or bronch*)) or SCLC).mp.	150930
2	(atezolizumab or tecntriq or tecentriq or "mpdl 3280a" or "mpdl3280a" or "rg7446" or "rg 7446" or "ro 5541267" or "ro5541267" or "1380723-44-3").mp.	5327
3	(durvalumab or Imfinzi* or "medi 4736" or "medi4736" or "1428935-60-7").mp.	3031
4	Carboplatin/ or (carboplat* or "(1,1 cyclobutanedicarboxylato)diammineplatinum" or blastocarb or boplatex or carbosin or carbotec or carplan or CBDCA or "cis diammine 1,1 cyclobutanedicarboxylate platinum" or "cis diammine(1,1 cyclobutanedicarboxylato)platinum" or "cis diamminecyclobutane 1,1 dicarboxylatoplatinum" or "cis(diammino)(1,1 cyclobutanedicarboxylato)platinum" or "cis-diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum" or cycloplatin* or "diammine cyclobutane 1,1 dicarboxylatoplatinum" or "diamminecyclobutane 1,1 dicarboxylatoplatinum" or diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum or erbakar or ercar or ifacap or "jm 8" or "jm-8" or "jm8" or kemocarb or nealorin or neocarbo or platinwas or ribocarbo or "nsc 241240" or "nsc-241240" or "nsc241240" or oncocarbin* or paraplatin* or "platinum cis diammine 1,1 cyclobutanedicarboxylate" or "platinum cyclobutane 1,1 dicarboxylatediammine" or "platinum diamino 1,1 cyclobutanedicarboxylate" or "platinum diammine 1,1 cyclobutanedicarboxylate" or "41575-94-4" or (platinum adj2 etoposid*)).mp.	24498
5	Cisplatin/ or ((platinum adj2 etoposid*) or abiplatin* or biocisplatinum* or biocysplatinum* or blastolem* or briplatin* or cddp ti* or cis ddp or cis-diamminedichloroplatinum* or cis-dichlorodiammineplatinum* or diamine dichloroplatinum* or diaminodichloroplatinum* or diamminedichloroplatinum* or dichlorodiamine platinum* or dichlorodiammineplatinum* or cis diaminechloroplatinum* or cis diaminedichloroplatinum* or cis diammine dichloroplatinum* or cis dichloridiammineplatinum or cis dichloroadiamine platinum or cis dichlorodiamineplatinum or "cis dichlorodiammine platinum ii" or cis platinous diamino dichloride or cis platinum* or cis-platinum* or cisplatinum* or cismaplat* or cisplatin* or cisplatyl* or citoplatino* or cytoplatin* or cytosplat* or docistin* or elvecis* or fauldiscipla* or kemoplat* or lederplatin* or liplacis* or lipoplatin* or "mpi 5010" or "mpi5010" or neoplatin* or niyaplat* or "nk 801" or "nk801" or noveldexis* or "nsc 119875" or "nsc-119875" or platamine* or platamine rtu* or platiblastin* or platidiam* or platimine* or platinex* or platinil* or platino* or (platinum adj2 diaminodichloride) or "platinum (ii)diamino dichloride" or platinum diamine dichloride or platinum diaminedichloride or platinum diamminedichloride or platiran* or platistil* or platistin* or platosin* or pronto platamine* or randa* or romcis* or sicatem* or "spi 077" or "spi 77" or "spi077" or "spi77" or tecnoplatin* or "tr 170" or "tr170" or "15663-27-1" or "26035-31-4" or "96081-74-2").mp.	102928

6	Etoposide/ or ("4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glucopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glucoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glycopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glucopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glucoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glycopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin beta d ethylidene glucoside" or "4' demethylepipodophyllotoxin beta dextro ethylidene glucoside" or "4' norepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glucopyranoside)" or "4' norepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glucopyranoside)" or "4' norepipodophyllotoxin ethylidene beta d glucoside" or "4' norepipodophyllotoxin ethylidene beta dextro glucoside" or "5 [(7,8 dihydroxy 2 methyl 4,4a,6,7,8,8a hexahydropyrano[3,2 d][1,3]dioxin 6 yl)oxy] 9 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 5a,6,8a,9 tetrahydro 5h [2]benzofuro[6,5 f][1,3]benzodioxol 8 one" or "9 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 8 oxo 5,5a,6,8,8a,9 hexahydrofuro[3",4":6,7]naphtho[2,3 d][1,3]dioxol 5 yl 4,6 o [ethylidene] beta dextro glucopyranoside" or "9 [(4,6 o ethylidene beta dextro glucopyranosyl)oxy] 5,8,8a,9 tetrahydro 5 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) furo[3',4':6,7]naphtho[2,3 d] 1,3 dioxol 6(5ah) one" or "9 [(7,8 dihydroxy 2 methylhexahydropyrano[3,2 d][1,3]dioxin 6 yl)oxy] 5 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 5,8,8a,9 tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3 d][1,3]dioxol 6 one" or "9 [(7,8 dihydroxy 2 methylhexahydropyrano[3,2 d][1,3]dioxin 6 yl)oxy] 5 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 5,8,8a,9 tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3 d][1,3]dioxol 6(5ah) one" or "bio 121" or "bio121" or celltop or citodox or eposin* or epsidox or etomedac* or etomedec or etophos or etopoextra* or etopol* or etopos* or etoposid* or etopoxan or etosid or lastet* or nexvep or "nk 171" or "nk171" or "nsc 141540" or "nsc141540" or posid or sintopozid* or toposar* or topresid or vepesid* or "vp 16" or "vp 16 213" or "vp 16-213" or "vp 16213" or vp-tec or "vp16" or "vp16 213" or "vp16-213" or "vp16213" or "33419-42-0" or "433304-61-1" or "demethyl epipodophyllotoxin ethylidine glucoside" or eposide or "alpha-d-glucopyranosyl isomeretoposide, alpha d glucopyranosyl isomer" or eto-gry* or exitop or onkoposid or riboposid or 100007-53-2 or "alpha-d-glucopyranosyl isomer" or "89301-95-1" or "(5s)-isomer" or "96554-38-0" or "(5a alpha)-isomer)" or "96554-41-5" or "(5a alpha,9 alpha)-isomer" or vespid*).mp.	34197
7	2 and 4 and 6	226
8	3 and 4 and 6	148
9	3 and 5 and 6	129
10	7 or 8 or 9	321
11	Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or exp Clinical Trials as topic/ or placebos/	1430816
12	(clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt.	1303972
13	((clinical adj trial$) or ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)) or placebo$ or randomly allocated or (allocated adj2 random$) or (open-label or open label or extension)).mp.	1805872
14	Or/11-13	2443308
15	1 and 10 and 14	113

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	16.06.2026
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	[mh ^"Carcinoma, Small Cell"] or [mh ^"Small Cell Lung Carcinoma"] or ((((cancer* or neoplasm* or carcinoma* or tumour* or tumor* or lymphoma* or metast* or malignan* or blastoma* or carcinogen* or adenocarcinoma* or angiosarcoma* or sarcoma* or teratoma*) near/4 (((oat* or small* or reserve* or round) near/1 cell*) or microcellular*)) near/4 (lung* or pulmonary or bronch*)) or SCLC):ti,ab,kw	21960
2	(atezolizumab or tecntriq or tecentriq or "mpdl 3280a" or "mpdl3280a" or "rg7446" or "rg 7446" or "ro 5541267" or "ro5541267" or "1380723-44-3"):ti,ab,kw	1970
3	(durvalumab or Imfinzi* or "medi 4736" or "medi4736" or "1428935-60-7"):ti,ab,kw	1761
4	[mh ^"Carboplatin"] or (carboplat* or "(1,1 cyclobutanedicarboxylato)diammineplatinum" or blastocarb or boplatex or carbosin or carbotec or carplan or CBDCA or "cis diammine 1,1 cyclobutanedicarboxylate platinum" or "cis diammine(1,1 cyclobutanedicarboxylato)platinum" or "cis diamminecyclobutane 1,1 dicarboxylatoplatinum" or "cis(diammino)(1,1 cyclobutanedicarboxylato)platinum" or "cis-diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum" or cycloplatin* or "diammine cyclobutane 1,1 dicarboxylatoplatinum" or "diamminecyclobutane 1,1 dicarboxylatoplatinum" or diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum or erbakar or ercar or ifacap or "jm 8" or "jm-8" or "jm8" or kemocarb or nealorin or neocarbo or platinwas or ribocarbo or "nsc 241240" or "nsc-241240" or "nsc241240" or oncocarbin* or paraplatin* or "platinum cis diammine 1,1 cyclobutanedicarboxylate" or "platinum cyclobutane 1,1 dicarboxylatediammine" or "platinum diamino 1,1 cyclobutanedicarboxylate" or "platinum diammine 1,1 cyclobutanedicarboxylate" or "41575-94-4" or (platinum NEAR/2 etoposid*)):ti,ab,kw	10301
5	[mh ^"Cisplatin"] or ((platinum NEAR/2 etoposid*) or abiplatin* or biocisplatinum* or biocysplatinum* or blastolem* or briplatin* or cddp ti* or cis ddp or cis-diamminedichloroplatinum* or cis-dichlorodiammineplatinum* or diamine dichloroplatinum* or diaminodichloroplatinum* or diamminedichloroplatinum* or dichlorodiamine platinum* or dichlorodiammineplatinum* or cis diaminechloroplatinum* or cis diaminedichloroplatinum* or cis diammine dichloroplatinum* or cis dichloridiammineplatinum or cis dichloroadiamine platinum or cis dichlorodiamineplatinum or "cis dichlorodiammine platinum ii" or cis platinous diamino dichloride or cis platinum* or cis-platinum* or cisplatinum* or cismaplat* or cisplatin* or cisplatyl* or citoplatino* or cytoplatin* or cytosplat* or docistin* or elvecis* or fauldiscipla* or kemoplat* or lederplatin* or liplacis* or lipoplatin* or "mpi 5010" or "mpi5010" or neoplatin* or niyaplat* or "nk 801" or "nk801" or noveldexis* or "nsc 119875" or "nsc-119875" or platamine* or platamine rtu* or platiblastin* or platidiam* or platimine* or platinex* or platinil* or platino* or (platinum NEAR/2 diaminodichloride) or "platinum (ii)diamino dichloride" or (platinum diamine dichloride) or (platinum diaminedichloride) or (platinum diamminedichloride) or platiran* or platistil* or platistin* or platosin* or pronto platamine* or randa* or romcis* or sicatem* or "spi 077" or "spi 77" or "spi077" or "spi77" or tecnoplatin* or "tr 170" or "tr170" or "15663-27-1" or "26035-31-4" or "96081-74-2"):ti,ab,kw	18882

6	[mh ^"Etoposide"] or ("4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glucopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glucoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glycopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glucopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glucoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glycopyranoside)" or "4' demethylepipodophyllotoxin beta d ethylidene glucoside" or "4' demethylepipodophyllotoxin beta dextro ethylidene glucoside" or "4' norepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta d glucopyranoside)" or "4' norepipodophyllotoxin 9 (4,6 o ethylidene beta dextro glucopyranoside)" or "4' norepipodophyllotoxin ethylidene beta d glucoside" or "4' norepipodophyllotoxin ethylidene beta dextro glucoside" or "5 [(7,8 dihydroxy 2 methyl 4,4a,6,7,8,8a hexahydropyrano[3,2 d][1,3]dioxin 6 yl)oxy] 9 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 5a,6,8a,9 tetrahydro 5h [2]benzofuro[6,5 f][1,3]benzodioxol 8 one" or "9 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 8 oxo 5,5a,6,8,8a,9 hexahydrofuro[3",4":6,7]naphtho[2,3 d][1,3]dioxol 5 yl 4,6 o [ethylidene] beta dextro glucopyranoside" or "9 [(4,6 o ethylidene beta dextro glucopyranosyl)oxy] 5,8,8a,9 tetrahydro 5 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) furo[3',4':6,7]naphtho[2,3 d] 1,3 dioxol 6(5ah) one" or "9 [(7,8 dihydroxy 2 methylhexahydropyrano[3,2 d][1,3]dioxin 6 yl)oxy] 5 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 5,8,8a,9 tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3 d][1,3]dioxol 6 one" or "9 [(7,8 dihydroxy 2 methylhexahydropyrano[3,2 d][1,3]dioxin 6 yl)oxy] 5 (4 hydroxy 3,5 dimethoxyphenyl) 5,8,8a,9 tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3 d][1,3]dioxol 6(5ah) one" or "bio 121" or "bio121" or celltop or citodox or eposin* or epsidox or etomedac* or etomedec or etophos or etopoextra* or etopol* or etopos* or etoposid* or etopoxan or etosid or lastet* or nexvep or "nk 171" or "nk171" or "nsc 141540" or "nsc141540" or posid or sintopozid* or toposar* or topresid or vepesid* or "vp 16" or "vp 16 213" or "vp 16-213" or "vp 16213" or vp-tec or "vp16" or "vp16 213" or "vp16-213" or "vp16213" or "33419-42-0" or "433304-61-1" or "demethyl epipodophyllotoxin ethylidine glucoside" or eposide or "alpha-d-glucopyranosyl isomeretoposide, alpha d glucopyranosyl isomer" or eto-gry* or exitop or onkoposid or riboposid or "100007-53-2" or "alpha-d-glucopyranosyl isomer" or "89301-95-1" or "(5s)-isomer" or "96554-38-0" or "5a alpha-isomer" or "96554-41-5" or "5a alpha,9 alpha-isomer" or vespid*):ti,ab,kw	5063
7	#2 and #4 and #6	127
8	#3 and #4 and #6	106
9	#3 and #5 and #6	99
10	#7 or #8 or #9	227
11	[mh "Randomized Controlled Trials as Topic"] or [mh "randomized controlled trial"] or [mh "Random Allocation"] or [mh "Double Blind Method"] or [mh "Single Blind Method"] or [mh "clinical trial"] or [mh "Clinical Trials as topic"] or [mh "placebos"]	300872
12	(clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial):ti,ab,kw	110947
13	((clinical NEAR/1 trial$) or ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) NEAR/1 (blind$3 or mask$3)) or placebo$ or randomly allocated or (allocated NEAR/2 random$) or (open-label or open label or extension)):ti,ab,kw	888757
14	{or #11-#13}	139328
15	#1 and #10 and #14	185

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/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	16.06.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	[Condition/disease]: Extensive Stage Small Cell Lung Cancer [other terms]: serplulimab OR hetronifly OR hlx10 OR hansizhuang OR 2231029-82-4 OR zerpidio
Treffer	**15**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.06.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	extensive stage small cell lung cancer AND (serplulimab OR hetronifly OR hlx10 OR hansizhuang OR 2231029-82-4 OR zerpidio)
Treffer	**1**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/
Datum der Suche	16.06.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search [Contain any of these terms]
Suchstrategie	Serplulimab, hetronifly, hlx10, hansizhuang, 2231029-82-4, zerpidio
Treffer	**1**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	22.06.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	[Condition/disease]: Extensive Stage Small Cell Lung Cancer [other terms]: (atezolizumab AND carboplatin AND etoposide) OR (durvalumab AND carboplatin AND etoposide) OR (durvalumab AND cisplatin AND etoposide)
Treffer	**71**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.06.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Extensive Stage Small Cell Lung Cancer AND ((atezolizumab AND carboplatin AND etoposide) OR (durvalumab AND carboplatin AND etoposide) OR (durvalumab AND cisplatin AND etoposide))
Treffer	**17**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/
Datum der Suche	22.06.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search and Advanced Search [Contain any of these terms; Medical condition]
Suchstrategie	[Contain any of these terms]: atezolizumab, durvalumab, carboplatin, cisplatin, etoposide [Medical condition]: Extensive Stage Small Cell Lung Cancer
Treffer	**18**

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al. Serplulimab, a novel anti-PD-1 antibody, plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: an international randomized phase 3 study. Journal of clinical oncology. 2022;40(16).	A5: Abweichende Vergleichstherapie
2	Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: the ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;328(12):1223–32.	A5: Abweichende Vergleichstherapie
3	Cheng Y, Zhang S, Han L, Wu L, Chen J, Zhao P, et al. First-line serplulimab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: updated results and biomarker analysis from the ASTRUM-005 randomized clinical trial. Cancer communications (London, England). 2025;45(8):990–1009.	A5: Abweichende Vergleichstherapie
4	Dowlati A, Wu E, Puri S, Abughanimeh O, Li J, Velcheti V, et al. PP01.35 Serplulimab vs atezolizumab added to chemotherapy in patients with treatment-naive ES-SCLC in the United States – ASTRIDE Trial in Progress. Journal of thoracic oncology. 2024;19(7):e20–e1.	A7: Abstract
5	Liu J, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al. First-Line Serplulimab in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: Secondary Analysis of the ASTRUM-005 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology. 2026.	A5: Abweichende Vergleichstherapie
6	NCT04063163. A Phase III Study to Investigate Efficacy and Safety of HLX10 + Chemotherapy in Patients With ES-SCLC. https://clinicaltrialsgov/study/NCT04063163. 2019.	A5: Abweichende Vergleichstherapie

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, Özgüroğlu M, Dvorkin M, Trukhin D, et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2020;149:46–52.	A5: Abweichende Vergleichstherapie
2	Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The lancet Oncology. 2021;22(1):51–65.	A5: Abweichende Vergleichstherapie
3	Hotta K, Nishio M, Saito H, Okamoto I, Nakahara Y, Hayashi H, et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: CASPIAN Japan	A5: Abweichende Vergleichstherapie

	subgroup analysis. International journal of clinical oncology. 2021;26(6):1073–82.	
4	Mathieu L, Shah S, Pai-Scherf L, Larkins E, Vallejo J, Li X, et al. FDA Approval Summary: atezolizumab and Durvalumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. Oncologist. 2021;26(5):433–8.	A7: Kein ausführlicher Ergebnisbericht
5	Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet (london, england). 2019;394(10212):1929–39.	A5: Abweichende Vergleichstherapie
6	Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. ESMO open. 2022;7(2):100408.	A5: Abweichende Vergleichstherapie
7	Paz-Ares L, Garassino MC, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Poltoratskiy A, et al. Durvalumab ± Tremelimumab + Platinum-Etoposide in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN): outcomes by PD-L1 Expression and Tissue Tumor Mutational Burden. Clinical cancer research. 2024;30(4):824–35.	A5: Abweichende Vergleichstherapie

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

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT06350162	Zhejiang Cancer Hospital. 2023. Testing the Addition of Radiation Therapy to the Immune Therapy Treatment for ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06350162	A5: Abweichende Vergleichstherapie
2	NCT07141771	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2025. An Umbrella Study of Recurrent, Extensive Stage Small Cell Lung Cancer Based on Molecular Typing. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07141771	A3: Abweichende Patientenpopulation
3	NCT05765825	Sichuan University. 2023. Study of Low-Dose Radiotherapy Concurrent Chemotherapy With Serplulimab for Patients With ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05765825	A1: Abweichender Studientyp
4	NCT04063163	Shanghai Henlius Biotech. 2019. A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Phase III Study to Investigate Efficacy and Safety of HLX10 + Chemotherapy (Carboplatin- Etoposide) in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04063163	A5: Abweichende Vergleichstherapie
5	NCT06497530	Guangzhou Institute of Respiratory Disease. 2024. Maintenance Lurbinectedin in Combination With Serplulimab for Patients With ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06497530	A1: Abweichender Studientyp
6	NCT05882630	Fujian Cancer Hospital. 2023. Surufatinib Combined With Serplulimab Plus Chemotherapy in the Treatment of Extensive-stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05882630	A1: Abweichender Studientyp
7	NCT07583511	Sun Yat-sen University. 2024. Teniposide, Cisplatin and Serplulimab for Treatment of ES-SCLC, a Randomized Controlled Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07583511	A5: Abweichende Vergleichstherapie
8	NCT05354700	Shanghai Henlius Biotech. 2023. A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of HLX07 Combination Therapy in Patients With Extensive Small Cell Lung	A1: Abweichender Studientyp

		Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05354700	
9	NCT06748495	Hunan Cancer Hospital. 2024. Real-world First-line Serplulimab-based Immunochemotherapy for Extensive-stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06748495	A1: Abweichender Studientyp
1ß	NCT07231445	Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co Ltd. 2026. Study of ZG006 in Combination With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors as First-Line Standard Therapy in Participants With Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07231445	A5: Abweichende Vergleichstherapie
11	NCT06462105	Zhou Chengzhi. 2024. Liposomal Irinotecan Combination Regimen for First-line Treatment of Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06462105	A5: Abweichende Vergleichstherapie
12	NCT06812260	Shanghai Henlius Biotech. 2025. A Single-arm, Open-label, Phase II Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of HLX10 + Chemotherapy in Patients with ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06812260	A1: Abweichender Studientyp
13	NCT07172412	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2025. Open-Label, Biomarker-Integrated Umbrella Trial for First-Line Treatment of Extensive-stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07172412	A4: Abweichende Intervention
14	NCT06554535	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2024. Efficacy and Safety of Serplulimab With Chemotherapy and Aspirin in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06554535	A1: Abweichender Studientyp
EU Clinical Trials Register			
15	2019-003063-21	Shanghai Henlius Biotech, Inc. 2020. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Study to Compare Clinical Efficacy and Safety of HLX10 (Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Injection) in Combination with Chemotherapy (Carboplatin-Etoposide) in Previously Untreated Patients with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003063-21/PL	A5: Abweichende Vergleichstherapie
Clinical Trials Information System			
16	2024-515047-31-00	Shanghai Henlius Biotech Inc. 2024. A Randomized, Double-Blind, International Multicenter, Phase III Study to Evaluate the Anti-Tumor Efficacy and Safety of HLX10	A5: Abweichende Patientenpopulation

		(Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Injection) or Placebo in Combination with Chemotherapy (Carboplatin/Cisplatin-Etoposide) and Concurrent Radiotherapy in Patients with Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC). https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515047-31-00	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Registernummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT06077500	Boehringer Ingelheim. 2024. DAREON TM-8: A Study to Test How Well Different Doses of BI 764532 in Addition to Standard of Care Are Tolerated by People With Advanced Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06077500	A1: Abweichender Studientyp
2	NCT06464068	Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica. 2024. AGNOSTIC THERAPY IN A PHASE II SINGLE-ARM STUDY IN FIRST-LINE TREATMENT OF DURVALUMAB IN ASSOCIATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN AND ETOPOSIDE IN PATIENTS AFFECTED BY EXTENSIVE STAGE - EXTRAPULMONARY SMALL CELL CARCINOMA (DURVASCC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06464068	A1: Abweichender Studientyp
3	NCT04712903	AstraZeneca. 2020. Durvalumab Plus Chemotherapy in Untreated Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (CANTABRICO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04712903	A1: Abweichender Studientyp
4	NCT04774380	AstraZeneca. 2021. Study of Durvalumab in Combination With Platinum and Etoposide for the First Line Treatment of Patients With Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (LUMINANCE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04774380	A1: Abweichender Studientyp
5	NCT06717243	Oncology Center of Biochemical Education And Research. 2025. Genomic and Methylation Markers in SCLC and LCNEC for Chemo-Immunotherapy Resistance Prediction (STRATUS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06717243	A1: Abweichender Studientyp
6	NCT04699838	Muhammad Furqan. 2021. Chemo-Immunotherapy Followed by Durvalumab and Ceralasertib in Treatment Naïve Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04699838	A1: Abweichender Studientyp

7	NCT05361395	Amgen. 2022. First-Line Tarlatamab in Combination With Carboplatin, Etoposide, and PD-L1 Inhibitor in Subjects With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05361395	A1: Abweichender Studientyp
8	NCT03043872	AstraZeneca. 2017. Durvalumab ± Tremelimumab in Combination With Platinum Based Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03043872	A5: Abweichende Vergleichstherapie
9	NCT04610684	Jeffrey Clarke. 2021. Chemotherapy and Atezolizumab for Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) With Untreated, Asymptomatic Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04610684	A1: Abweichender Studientyp
10	NCT05484583	Affiliated Cancer Hospital & Institute of Guangzhou Medical University. 2022. Durvalumab Combined With Consolidation Radiotherapy After First-line Treatment in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer With Oligometastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05484583	A1: Abweichender Studientyp
11	NCT05903092	Hirva Mamdani. 2023. MOnaliZumab in Combination with DurvAlumab (MEDI4736) Plus Platinum-based ChemotheRapy for First-line Treatment of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (MOZART). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05903092	A1: Abweichender Studientyp
12	NCT04745689	AstraZeneca. 2021. Study of AZD2811 + Durvalumab in ES-SCLC (TAZMAN). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04745689	A1: Abweichender Studientyp
13	NCT05796089	Trans Tasman Radiation Oncology Group. 2022. Chemotherapy and Immunotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer With Thoracic Radiotherapy (CHEST RT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05796089	A1: Abweichender Studientyp
14	NCT06419179	University of Cologne. 2024. Maintenance Durvalumab (MEDI4736) and Olaparib (AZD2281) After Standard 1st Line Treatment (Carboplatin/Cisplatin, Etoposide, Durvalumab) in HRD Positive Extensive Disease (ED) Small-cell Lung Cancer (SCLC) (GUIDANCE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06419179	A1: Abweichender Studientyp
15	NCT05245994	Li Zhang MD. 2021. An Open Label, Multicenter Phase 2 Study of Durvalumab (MEDI4736) + Olaparib as Maintenance Therapy in Chinese. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05245994	A1: Abweichender Studientyp
16	NCT05092412	You Lu. 2022. Low-dose Radiotherapy Combined With Durvalumab, Chemotherapy(EP) in the Treatment of ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05092412	A1: Abweichender Studientyp
17	NCT04449861	AstraZeneca. 2020. Durvalumab Plus Chemotherapy in ES-SCLC (Oriental). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04449861	A1: Abweichender Studientyp
18	NCT04696575	Roswell Park Cancer Institute. 2021. Lamivudine in Combination With Chemoimmunotherapy for the Treatment of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer.	A1: Abweichender Studientyp

		https://clinicaltrials.gov/study/NCT04696575	
19	NCT05403723	Taofeek Owonikoko. 2025. Adaptive SBRT Plus Chemoimmunotherapy for ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05403723	A1: Abweichender Studientyp
20	NCT04028050	Hoffmann-La Roche. 2019. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Etoposide to Investigate Safety and Efficacy in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (MAURIS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04028050	A1: Abweichender Studientyp
21	NCT02748889	Giuseppe Giaccone. 2016. Carboplatin Plus Etoposide With or Without MPDL3280A in Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02748889	A5: Abweichende Vergleichstherapie
22	NCT05161533	University of Washington. 2023. Hypofractionated Radiation Therapy After Durvalumab and Chemotherapy for the Treatment of Stage IV Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, CASPIAN-RT Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05161533	A1: Abweichender Studientyp
23	NCT04560972	City of Hope Medical Center. 2021. LB-100, Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab for the Treatment of Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04560972	A1: Abweichender Studientyp
24	NCT05668767	Beijing Chest Hospital. 2022. Surufatinib in Combination of Durvalumab and EP/EC in the Firstly-line Treatment of ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05668767	A1: Abweichender Studientyp
25	NCT05223647	Norwegian University of Science and Technology. 2022. Chemo-immunotherapy Plus Thoracic Radiotherapy in Extensive Stage Small-cell Lung Cancer (TRIPLEX). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05223647	A5: Abweichende Vergleichstherapie
26	NCT05468489	Shanghai Henlius Biotech. 2022. To Evaluate Efficacy and Safety of Serplulimab + Chemotherapy (Carboplatin-Etoposide) in US Patients With ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05468489	A5: Abweichende Vergleichstherapie
27	NCT06712355	BioNTech SE. 2025. Safety and Effectiveness of BNT327, an Investigational Therapy in Combination With Chemotherapy for Patients With Untreated Small-cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06712355	A5: Abweichende Vergleichstherapie
28	NCT05856695	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2023. Durvalumab Plus Etoposide-free Chemotherapy in First-line Treatment of Extensive-disease Small-sell Lung Cancer (SCLC) (TAXIO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05856695	A1: Abweichender Studientyp
29	NCT06663098	Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica. 2025. Atezolizumab and Rechallenge Chemotherapy in Relapsed Patients With Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). (CARRY-ON). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06663098	A1: Abweichender Studientyp
30	NCT03041311	G1 Therapeutics Inc. 2017. Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28), a CDK4/6 Inhibitor, in Extensive-Stage SCLC.	A5: Abweichende Vergleichstherapie

		https://clinicaltrials.gov/study/NCT03041311	
31	NCT06646276	Bristol-Myers Squibb. 2025. A Study to Compare the Efficacy and Safety of BMS-986489 (BMS-986012+ Nivolumab Fixed Dose Combination) in Combination With Carboplatin Plus Etoposide to That of Atezolizumab With Carboplatin Plus Etoposide as First-Line Therapy in Participants With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (TIGOS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06646276	A5: Abweichende Vergleichstherapie
32	NCT05068232	University of Chicago. 2022. Durvalumab and Ablative Radiation in Small Cell Lung Cancer (DARES). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05068232	A1: Abweichender Studientyp
33	NCT03059667	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2017. Immunotherapy as Second-line in Patient With Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03059667	A3: Abweichende Patientenpopulation
34	NCT04101357	BioNTech SE. 2020. Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Efficacy Trial of BNT411. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04101357	A1: Abweichender Studientyp
35	NCT04665856	Hoffmann-La Roche. 2020. Study of Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide With or Without Tiragolumab in Participants With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SKYSCRAPER-02C). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04665856	A5: Abweichende Vergleichstherapie
36	NCT05091567	Hoffmann-La Roche. 2021. A Phase III, Open-Label Study of Maintenance Lurbinectedin in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab in Participants With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (Imforte). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05091567	A5: Abweichende Vergleichstherapie
37	NCT03963414	University of Nebraska. 2020. A Study of Durvalumab Plus Tremelimumab With Chemotherapy in Untreated ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03963414	A1: Abweichender Studientyp
38	NCT04472949	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2021. Thoracic Radiotherapy Plus Maintenance Durvalumab After First Line Carboplatin and Etoposide Plus Durvalumab in Extensive-stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04472949	A1: Abweichender Studientyp
39	NCT04631029	National Cancer Institute (NCI). 2021. Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Entinostat, to the Usual Chemotherapy and Immunotherapy Treatment (Atezolizumab, Carboplatin and Etoposide) for Previously Untreated Aggressive Lung Cancer That Has Spread. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04631029	A1: Abweichender Studientyp
40	NCT04256421	Hoffmann-La Roche. 2020. A Study of Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide With or Without Tiragolumab in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SKYSCRAPER-02). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04256421	A5: Abweichende Vergleichstherapie

41	NCT04422210	Hoffmann-La Roche. 2020. A Study Evaluating The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Efficacy Of Venetoclax In Combination With Atezolizumab, Carboplatin, And Etoposide In Participants With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04422210	A1: Abweichender Studientyp
42	NCT04221529	AIO-Studien-gGmbH. 2020. Patients With ES-SCLC and ECOG PS=2 Receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide (SPACE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221529	A1: Abweichender Studientyp
43	NCT05055999	Hunan Province Tumor Hospital. 2019. Tumor Microenvironment Surveillance on Simultaneous Liver Metastases Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05055999	A1: Abweichender Studientyp
44	NCT05055947	Hunan Province Tumor Hospital. 2019. Efficacy Biomarker Investigation on Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05055947	A1: Abweichender Studientyp
45	NCT05224141	Merck Sharp & Dohme LLC. 2022. Pembrolizumab/Vibostolimab (MK-7684A) or Atezolizumab in Combination With Chemotherapy in First Line Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-008, KEYVIBE-008). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05224141	A5: Abweichende Vergleichstherapie
46	NCT05142696	Novartis Pharmaceuticals. 2022. A Study of [177Lu]Lu-DOTA-TATE in Newly Diagnosed ES-SCLC Patients in Combination With Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05142696	A1: Abweichender Studientyp
47	NCT04636762	Second Xiangya Hospital of Central South University. 2020. A Study of Concurrent Chemoradiation With Atezolizumab in Participants With Untreated Extensive-Stage (ES) Small Cell Lung Cancer (SCLC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04636762	A1: Abweichender Studientyp
48	NCT04397003	Washington University School of Medicine. 2022. Personalized Neoantigen Vaccine in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04397003	A1: Abweichender Studientyp
49	NCT05572476	Institut Bergonié. 2023. Lurbinectedin Combined With Durvalumab in Pre-treated Patients With Extensive Stage Small-cell Lung Cancer (LURBIMUNE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05572476	A4: Abweichende Intervention
50	NCT04728230	M.D. Anderson Cancer Center. 2021. Olaparib and Durvalumab With Carboplatin, Etoposide, and/or Radiation Therapy for the Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, PRIO Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04728230	A1: Abweichender Studientyp
51	NCT04622228	Hoffmann-La Roche. 2020. Study of Low-Dose Radiotherapy (LDRT) Concurrent Cisplatin/Carboplatin Plus Etoposide With Atezolizumab for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (Match). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04622228	A1: Abweichender Studientyp

52	NCT04923776	Brian Henick MD. 2021. Liver Directed RT + Chemo-immunotherapy for ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04923776	A1: Abweichender Studientyp
53	NCT04487756	Instituto Oncológico Dr Rosell. 2021. Combination of Atezolizumab With Dendritic Cell Vaccine in Patients With Lung Cancer (VENEZO-LUNG). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04487756	A1: Abweichender Studientyp
54	NCT06110572	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. 2024. Phase I/II Trial in ES-SCLC to Enhance Response to Atezolizumab Plus Chemotherapy With Total Body Irradiation (TESSERACT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06110572	A1: Abweichender Studientyp
55	NCT05595460	RayzeBio Inc. 2022. Study of RYZ101 in Combination with SoC in Subjects with SSTR+ ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05595460	A1: Abweichender Studientyp
56	NCT05588388	Kamya Sankar. 2024. Study of Bevacizumab in Combination with Chemoimmunotherapy and Atezolizumab in Patients with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer and Liver Metastases (BELIEVE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05588388	A1: Abweichender Studientyp
57	NCT06768307	Peking University Cancer Hospital & Institute. 2025. Assessment of Adebelizumab Combined with Chemotherapy in Concurrent Radiotherapy Versus Sequential Radiotherapy As First-Line Treatment for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06768307	A1: Abweichender Studientyp
58	NCT06826677	AstraZeneca 2025 REAL-WORLD DURVALUMAB IN EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER (ARAL) https://clinicaltrials.gov/study/NCT06826677	A1: Abweichender Studientyp
59	NCT05683977	AstraZeneca 2022 A French Real-life Study: EvaluatioN of durvALumab Utilization and Effectiveness for First Line Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. (ARSENAL) https://clinicaltrials.gov/study/NCT05683977	A1: Abweichender Studientyp
60	NCT07172412	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital 2025 Open-Label, Biomarker-Integrated Umbrella Trial for First-Line Treatment of Extensive-stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07172412	A1: Abweichender Studientyp
61	NCT05745350	Xiaorong Dong, 2023 First Line Pembrolizumab, Plinabulin Plus Etoposide and Platinum (EP) for ES-SCLC https://clinicaltrials.gov/study/NCT05745350	A1: Abweichender Studientyp
62	NCT05761977	Hellenic Cooperative Oncology Group 2023 Durvalumab in Combination With Standard Chemotherapy of Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (DRIVE) https://clinicaltrials.gov/study/NCT05761977	A1: Abweichender Studientyp
63	NCT06769126	SWOG Cancer Research Network 2025 Using Biomarker Tests to Select and Test New, Personalized Treatments for Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, PRISM Study https://clinicaltrials.gov/study/NCT06769126	A5: Abweichende Vergleichstherapie
64	NCT07005128	Amgen 2025 A Study Comparing Tarlatamab, Durvalumab, Carboplatin, and Etoposide Versus Durvalumab,	A5: Abweichende Vergleichstherapie

		Carboplatin, and Etoposide in First-line Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer (ES-SCLC) (DeLLphi-312) https://clinicaltrials.gov/study/NCT07005128	
65	NCT07625644	SystImmune Inc. 2026 Evaluate BL-M14D1 Plus Atezolizumab vs Standard of Care in First-Line Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT07625644	A5: Abweichende Vergleichstherapie
66	NCT07472517	Boehringer Ingelheim 2026 DAREON ® -Lung-1: A Study in People With Advanced Small Cell Lung Cancer to Compare Obrixtamig Plus Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide Treatment With Standard Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/study/NCT07472517	A5: Abweichende Vergleichstherapie
67	NCT05703997	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano 2022 FASTing-like Approach and Maintenance IMMunotherapy in ES-SCLC Patients Not Progressing on Chemoimmunotherapy Induction (FASTIMMUNE) https://clinicaltrials.gov/study/NCT05703997	A1: Abweichender Studientyp
68	NCT07155174	AbbVie 2025 A Study to Evaluate the Optimal Dose, Adverse Events and Change in Disease Activity of Intravenous ABBV-706 in Combination With Atezolizumab Versus Standard of Care as First-Line Treatment in Adult Participants With Previously Untreated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SEZanne) https://clinicaltrials.gov/study/NCT07155174	A5: Abweichende Vergleichstherapie
69	NCT07227597	Merck Sharp & Dohme LLC 2025 A Clinical Study of Gocatamig (MK-6070) and Infinatamab Deruxtecan (MK-2400) in People With Small Cell Lung Cancer (MK-6070-003) https://clinicaltrials.gov/study/NCT07227597	A4: Abweichende Intervention
70	NCT04462276	Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest 2020 Thoracic RadiothErapy With Atezolizumab in Small Cell lUng canceR Extensive Disease (TREASURE) https://clinicaltrials.gov/study/NCT04462276	A5: Abweichende Vergleichstherapie
EU Clinical Trials Register			
71	2016-001203-23	AstraZeneca AB. 2017. A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001203-23	A5: Abweichende Vergleichstherapie
72	2020-002328-35	AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A.. 2020. A Phase IIIB, Single Arm Study, of Durvalumab in Combination with Platinum-Etoposide for Untreated Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer reflecting Real World Clinical Practice in Spain (CANTABRICO). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002328-35	A1: Abweichender Studientyp

73	2020-005537-32	AstraZeneca AB. 2021. A Phase IIIb, Single-arm, Multi-center, International Study of Durvalumab in Combination with Platinum and Etoposide for the First Line Treatment of Patients with Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (LUMINANCE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005537-32	A1: Abweichender Studientyp
74	2019-003301-97	F. Hoffmann-La Roche Ltd. 2020. A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB PLUS CARBOPLATIN AND ETOPOSIDE WITH OR WITHOUT TIRAGOLUMAB (ANTI-TIGIT ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003301-97	A5: Abweichende Vergleichstherapie
75	2016-003795-49	IFCT. 2016. A randomized multicenter, open label, controlled and non-comparative phase II study of anti–PDL1 ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A) or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer (SCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003795-49	A3: Abweichende Patientenpopulation
76	2019-001707-21	AIO-Studien-gGmbH. 2019. Single-Arm Phase II-Study in Patients with extensive stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) with Poor Performance Status receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001707-21	A1: Abweichender Studientyp
77	2019-001146-17	ROCHE SPA. 2019. A PHASE IIIB, SINGLE ARM, MULTICENTER STUDY OF ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN PLUS ETOPOSIDE TO INVESTIGATE SAFETY AND EFFICACY IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001146-17	A1: Abweichender Studientyp
78	2021-004155-16	Novartis Pharma AG. 2022. A Phase Ib/II Dose Finding Study Assessing Safety and Efficacy of [177Lu]Lu-DOTA-TATE in Newly Diagnosed Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) in Combination with Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab in Induction and with Atezolizumab in Maintenance Phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004155-16	A1: Abweichender Studientyp
79	2022-001114-19	Institut Bergonié. 2023. Lurbinectedin combined with durvalumab (MEDI 4736) in pre-treated patients with extensive stage small-cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001114-19	A4: Abweichende Intervention
80	2021-001930-20	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2022. A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY OF LURBINECTEDIN IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB COMPARED WITH ATEZOLIZUMAB AS MAINTENANCE THERAPY IN PARTICIPANTS WITH EXTENSIVE-STAGE SMALL-	A5: Abweichende Vergleichstherapie

		CELL LUNG CANCER (ES-SCLC) FOLLOWING FIRST-LINE INDUCTION THERAPY WITH CARBOPLATIN, ETOPOSIDE AND ATEZOLIZUMAB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001930-20	
81	2019-003916-29	Frankfurter Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest. 2020. - TREASURE-Thoracic RadiothErapy with Atezolizumab in Small cell lUng canceR Extensive disease: a randomized, open-label, multicenter phase II study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003916-29	A5: Abweichende Vergleichstherapie
82	2019-002784-10	Roche Farma S.A. 2019. A PHASE IIIb, SINGLE ARM STUDY OF CARBOPLATIN OR CISPLATIN PLUS ETOPOSIDE WITH ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN PATIENTS WITH UNTREATED EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002784-10	A1: Abweichender Studientyp
83	2019-003593-17	BioNTech SE. 2021. Phase 1/2a, first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and preliminary efficacy of BNT411 as a monotherapy in patients with solid tumors and in combination with atezolizumab, carboplatin and etoposide in patients with chemotherapy-naïve extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003593-17	A1: Abweichender Studientyp
84	2017-000358-20	G1 Therapeutics. 2017. Phase 2 Study of Carboplatin, Etoposide, and Atezolizumab With or Without Trilaciclib (G1T28) in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000358-20	A5: Abweichende Vergleichstherapie
85	2021-005034-42	Merck Sharp and Dohme LLC. 2022. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684A in Combination with Etoposide and Platinum Followed by MK-7684A vs Atezolizumab in Combination with Etoposide and Platinum Followed by Atezolizumab for the First-Line Treatment of Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (KEYVIBE-008). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005034-42	A5: Abweichende Vergleichstherapie
86	2019-003798-25	GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA CLINICA. 2020. A phase II, single arm study of CarbopLatin plus Etoposide with Bevacizumab and Atezolizumab in patients with exTEnded-disease small-cell lung cancer (SCLC) – CeLEBrATE trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003798-25	A1: Abweichender Studientyp

CTIS			
87	2025-522288-13-00	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2026. 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. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522288-13-00	A3: Abweichende Patientenpopulation
88	2025-523522-41-00	Pfizer Inc. 2026. C6461004 - A GLOBAL PHASE 2/3 INTERVENTIONAL STUDY OF PF-08634404 IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2025-523522-41-00?lang=en	A5: Abweichende Vergleichstherapie
89	2024-515765-34-00	BioNTech SE. 2026. A Phase III, multisite, double-blinded randomized trial of BNT327 in combination with chemotherapy (etoposide/carboplatin) compared to atezolizumab in combination with chemotherapy (etoposide/carboplatin) in participants with first-line extensive-stage small-cell lung cancer. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515765-34-00?lang=en	A5: Abweichende Vergleichstherapie
90	2024-520050-38-00	Amgen Inc. 2025. 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). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-520050-38-00?lang=en	A5: Abweichende Vergleichstherapie
91	2024-515740-23-00	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company. 2025. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 3 Trial of BMS-986489 (BMS-986012 + Nivolumab Fixed Dose Combination) in Combination with Carboplatin plus Etoposide vs Atezolizumab in Combination with Carboplatin plus Etoposide as First-line Therapy in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515740-23-00?lang=en	A5: Abweichende Vergleichstherapie
92	2024-517937-41-00	Universitaet Des Saarlandes. 2024. Durvalumab (MEDI4736) in combination with consolidative radiochemotherapy and ablative stereotactic radiotherapy in extensive stage SCLC. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-517937-41-00?lang=en	A4: Abweichende Intervention
93	2024-513185-19-00	Novartis Pharma AG. 2022. A Phase Ib/II Dose Finding Study Assessing Safety and Efficacy of [177Lu]Lu-DOTA-TATE in Newly Diagnosed Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) in Combination with Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab in Induction and with Atezolizumab in Maintenance Treatment Phase. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513185-19-00?lang=en	A1: Abweichender Studientyp

94	2024-511021-58-00	Amgen Inc. 2022. 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). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511021-58-00?lang=en	A1: Abweichender Studientyp
95	2023-509629-36-00	Daiichi Sankyo Inc. 2025. A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of Ifinatamab Deruxtecan (I-DXd), a B7-H3 Antibody-Drug Conjugate (ADC), in Combination with Atezolizumab with or without Carboplatin as First-line Induction or Maintenance, in Subjects with Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) (IDeate-Lung03). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509629-36-00?lang=en	A5: Abweichende Vergleichstherapie
96	2024-514666-39-00	Istituto Romagnolo Per Lo Studio Dei Tumori Dino Amadori IRST S.r.l. 2023. Phase 2 trial of Translational approach to first line cHemoimmunotherapy followed by maintenance with pembrOlizumab and olaparib in Extensive-Stage Small-Cell Lung CanceR (THOR trial). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514666-39-00?lang=en	A4: Abweichende Intervention
97	2024-510700-36-00	Bristol Myers Squibb International Corporation. 2021. A Randomized, Open Label Phase II Clinical Trial of BMS-986012 in Combination with Carboplatin, Etoposide and Nivolumab as First-line Therapy in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510700-36-00?lang=en	A4: Abweichende Intervention
98	2023-505989-29-00	Amgen Inc. 2024. 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). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505989-29-00?lang=en	A5: Abweichende Vergleichstherapie
99	2024-511824-15-00	Bristol Myers Squibb International Corporation. 2016. A Phase 1/2 Randomized Trial of BMS-986012 in Combination with Platinum and Etoposide as First-line Therapy in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511824-15-00?lang=en	A4: Abweichende Intervention
100	2024-511412-25-00	Fundacion GECP. 2022. A Phase II study of pembrolizumab, lenvatinib and chemotherapy combination in first line extensive-stage small cell lung cancer (PEERS). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511412-25-00?lang=en	A1: Abweichender Studientyp
101	2023-506538-56-00	Merck Sharp & Dohme LLC. 2021. A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Investigational Agents in Combination with Etoposide and Cisplatin or Carboplatin for the First-Line Treatment of Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-B99). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506538-	A4: Abweichende Intervention

		56-00?lang=en	
102	2023-509800-14-00	Celgene Corp. 2019. A clinical study to test the safety (any good or bad effects) of CC-90011 in combination with standard of care (cisplatin and etoposide), on how long the drug can stay in the body and if it can control the disease of people diagnosed with extensive small cell lung cancer and have not had any previous treatment for the disease. CC-90011, single agent, will be also given in consolidation after completion of the 4 to 6 cycles of chemotherapy. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509800-14-00?lang=en	A1: Abweichender Studientyp
103	2023-505514-15-00	Norwegian University Of Science And Technolology. 2022. Randomized phase III trial investigating the survival benefit of adding thoracic radiotherapy to durvalumab (MEDI4736) immunotherapy plus chemotherapy in extensive stage small-cell lung cancer. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505514-15-00?lang=en	A5: Abweichende Vergleichstherapie
104	2023-503517-30-00	Merck Sharp & Dohme LLC. 2022. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684A in Combination with Etoposide and Platinum Followed by MK-7684A vs Atezolizumab in Combination with Etoposide and Platinum Followed by Atezolizumab for the First-Line Treatment of Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (KEYVIBE-008). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503517-30-00?lang=en	A5: Abweichende Vergleichstherapie

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 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-99 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 4-99 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASTRUM-005

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab (rekombinante humanisierte monoklonale Anti-PD-1-Antikörper-Injektion) in Kombination mit der Chemotherapie Carboplatin und Etoposid bei unbehandelten Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC, Extensive stage small cell lung cancer)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 (Serplulimab + Carboplatin-Etoposid vs. Placebo + Carboplatin-Etoposid)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	Amendment 2 (27. März 2019) • Spezifizierung: PFS wurde vom Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 und iRECIST bewertet: Die statistische Methode ist dieselbe wie für primäre Wirksamkeitsendpunkte. • Spezifizierung: Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach PD-L1-Expressionsniveau (negativ: Tumorproportionswerte [TPS] <1 %, positiv: TPS ≥1 % oder nicht auswertbar/nicht verfügbar), Hirnmetastasen (ja oder nein) und Alter (≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre) • Aktualisierung: Das Körpergewicht wird vor der Verabreichung des Medikaments bei jedem Behandlungszyklus gemessen. Wenn die Veränderung des Körpergewichts der Versuchsperson während der Studie ≤10 % beträgt, ist keine Dosisanpassung des Studienmedikaments erforderlich. Beträgt die Gewichtsveränderung >10 %, muss die Dosis des Studienmedikaments neu berechnet werden. • Aktualisierung: Die Patienten müssen Tumorgewebe bereitstellen, das die Anforderungen für die Bestimmung der PD-L1-Expressionsniveaus erfüllt. Es wird empfohlen, formalinfixierte Tumorgewebeproben, paraffineingebettete Tumorproben (bevorzugt), formalinfixierte paraffineingebettete (FFPE), Tumorproben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder neu angefertigte ungefärbte serielle Gewebeschnitte (vorzugsweise adhäsive Objektträger) innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation bereitzustellen. Für die oben genannten Proben muss außerdem ein entsprechender pathologischer Bericht vorgelegt werden. • Eingefügter Abschnitt 4.4 Definition und Beschreibung des Studienendes, beginnend mit „Das Ende der Studie ist definiert als die abschließende Analyse des progressionsfreien Überlebens, die durchgeführt wird, wenn eine Zielanzahl von Ereignissen des progressionsfreien Überlebens (ca. 336) ... usw.“ • Spezifizierung der Einschlusskriterien: Männlich oder weiblich, zwischen 18 und 75 (einschließlich) Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung des ICF. • Definition der Dauer der Behandlung: Die Infusion des Studienmedikaments ist nach 30 bis 90 Minuten abgeschlossen, wenn keine Infusionsreaktion auftritt. • Abschnitt 7.2 und 7.3 eingefügt. 7.2 Ausscheiden/Rückzug von Teilnehmern aus der Studie 7.3 Verlust von Teilnehmern für die Nachbeobachtung • Aktualisierung: Bei der Untersuchung müssen Blutproben und Tumorgewebeproben für die Erkennung von Biomarkern entnommen werden. Die eingefügte Beschreibung begann mit: „Die Patienten müssen Tumorgewebe bereitstellen, das die Anforderungen für die Bestimmung der PD-L1-Expressionsniveaus erfüllt ... usw.“ <u>Amendment 3 (08. April 2020)</u> • Wenn ein Proband das erste Fortschreiten der Krankheit aufweist und klinisch stabil ist und dazu neigt, anschließend eine Zweitlinien-Chemotherapie zu erhalten (die Auswahl der Zweitlinien-Chemotherapie kann sich auf die NCCN-Richtlinien oder die ESMO-Richtlinien beziehen), liegt es im Ermessen des Prüfers, den Probanden zusätzlich zur Zweitlinien-Chemotherapie gemäß Protokoll mit verblindeter HLX10- oder Placebo-Zuordnung weiterzubehandeln, bis das zweite Fortschreiten der Krankheit den klinischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nutzen verloren hat, eine unerträgliche Toxizität aufweist, Tod, Widerruf der Einwilligung oder Verlust der Nachverfolgung. Probanden, die die Erstbehandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, des Widerrufs der Einwilligung oder aus einem anderen Grund als dem Fortschreiten der Krankheit dauerhaft abbrechen, sind nicht für die Behandlung nach dem Fortschreiten der Erkrankung berechtigt. Probanden, die alle folgenden Bedingungen erfüllen, können die Behandlung fortsetzen, nachdem sie mit dem Probanden angemessen besprochen wurden und die ergänzende Einwilligungserklärung eingeholt wurde. 1. Probanden, die HLX10 oder Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben und von einer Fortsetzung der HLX10/Placebo-Behandlung trotz Fortschreiten der Erkrankung profitieren könnten, können in der Post-PD-Behandlung eine HLX10- oder Placebo-Therapie erhalten. 2. Probanden, die nach Einschätzung des Prüfers für eine fortgesetzte Behandlung in der Post-PD-Behandlungsphase in Frage kommen. 3. Der Proband sollte die ergänzende Einverständniserklärung zum Erhalt des Prüfpräparats mit Zweitlinien-Chemotherapie unterzeichnen. 4. Der Proband ist klinisch stabil, definiert als: a) ohne klinische Anzeichen und/oder Symptome (einschließlich einer Verschlechterung der Laborbefunde), die auf ein Fortschreiten der Krankheit hindeuten könnten. b) mit einem stabilen Leistungsstatus nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). c) ohne rasches Fortschreiten der Krankheit oder des Tumors, das eine dringende alternative medizinische Intervention an kritischen anatomischen Stellen (z. B. Rückenmarkkompression) erfordert. • Anpassung der Behandlungszeiträume aufgrund der zusätzlichen post-PD-Behandlung. • Anpassung: Carboplatin: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) = 5, intravenöse Infusion, an Tag 1 jedes Zyklus bis zu einer Dosis von 750 mg. An Tag 1 wird

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Etoposid nach der Infusion von Carboplatin verabreicht. • Spezifizierung: Klinische Phase-I-Studie zu HLX10: Eine prospektive, offene Dosis-Eskalations-Studie zu HLX10 bei Patienten mit metastasierenden oder rezidivierenden soliden Tumoren, bei denen die Standardtherapie versagt hat. Das Bayes'sche Optimalintervall-Design (BOIN) wurde verwendet, um die maximal verträgliche Dosis (MTD) von HLX10 zu bestimmen. Das Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit, die PK-Eigenschaften, Biomarker, PD-Marker, Immunogenität und vorläufige Wirksamkeit des Studienmedikaments zu bewerten. Geeignete Probanden, die die Einschlusskriterien im Screening-Zeitraum erfüllen, erhalten alle zwei Wochen eine Infusion von HLX10 in einer im Protokoll festgelegten Dosis, bis die Krankheit fortschreitet, oder bis zu einem Jahr, bis sie aus der Studie ausscheiden oder bis sie sterben, je nachdem, was zuerst eintritt. Jeder Behandlungszyklus besteht aus zwei Dosen des Studienmedikaments, einmal alle zwei Wochen. Die Studie läuft derzeit. Die Aufnahme von Patienten in die Gruppen mit 0,3, 1 und 3 mg/kg ist abgeschlossen und die Sicherheitsbewertung läuft noch. • Hinzufügen des Status der anschließenden Krebstherapie: 6.5.3 Status der anschließenden Krebstherapie Der Prüfarzt oder sein qualifizierter Beauftragter überprüft alle neuen Krebstherapien, die nach dem Abbruch der Studienbehandlung eingeleitet werden. Wenn der Proband die Behandlung nach dem Abbruch fortsetzt, muss er sich für eine Zweitlinien-Chemotherapie entscheiden. Die bevorzugte Zweitlinien-Chemotherapie wurde von den Prüfärzten gemäß den NCCN-/oder ESMO-Richtlinien festgelegt und den Probanden, die sich für die Fortsetzung der Post-PD-Behandlung entschieden haben, mitgeteilt. Andere Anti-PD1- und Anti-PD-L1-Therapien sind nicht zulässig. • Aktualisierte Pharmakovigilanz-Vorschriften Amendment 4 (05. Februar 2021)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Entfernung des Myoglobin-Tests. Es wird empfohlen, dass der für die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts verwendete Biomarker aufgrund seiner Empfindlichkeit und Genauigkeit kardiales Troponin ist. Myoglobin bleibt im Vergleich zu Troponin-Bewertungen ein Biomarker von sekundärer Bedeutung und wurde daher entfernt. • Hinzufügen von Tuberkulose-Tests bei der Untersuchung und Hinzufügen von latenter Tuberkulose zu den Ausschlusskriterien, wie von der bulgarischen Arzneimittelbehörde für bulgarische Probanden gefordert • <u>Amendment 5 (22. April 2022)</u> • Es wurde ein exploratives Zielkriterium hinzugefügt, um SCLC-Subtypen zu bestimmen, die mit dem Behandlungsergebnis von SCLC in Zusammenhang stehen, und um Immunparameter zu erforschen, die potenzielle HLX10-Ansprech-Biomarker sind.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> 1. Freiwillige Teilnahme an klinischen Studien; vollständige Kenntnis und Information über die Studie und hat die Einwilligungserklärung (ICF) unterzeichnet; Bereitschaft und Fähigkeit, alle Studienverfahren durchzuführen. 2. Männlich oder weiblich, Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der ICF. 3. Histologisch oder zytologisch diagnostizierter ES-SCLC (gemäß der Veterans Administration Lung Study Group [VALG] Staging-System). 4. Keine vorherige systemische Therapie für ES-SCLC (einschließlich systemischer Chemotherapie, molekularer zielgerichteter Therapie, biologischer Therapie und andere Studienmedikation). 5. Patienten, die zuvor eine Chemoradiotherapie für SCLC in einem begrenzten Stadium erhalten hatten, mussten mit kurativer Absicht behandelt worden sein und ein behandlungsfreies Intervall von mindestens sechs Monaten nach der letzten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Chemotherapie, Strahlentherapie oder Radiochemotherapie bis zur Diagnose eines ES-SCLC aufweisen. 6. Mindestens eine messbare Läsion, bewertet durch das IRRC (Immune related response criteria) gemäß RECIST 1.1-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung. Hinweis: Messbare Läsionen stammen nicht von zuvor bestrahlten Stellen. Wenn eine Läsion an der zuvor bestrahlten Stelle die einzige auswählbare Zielläsion war, musste eine radiologische Beurteilung, die ein signifikantes Fortschreiten der bestrahlten Läsion zeigte, vom Prüfer vorgelegt werden. 7. Das Tumorgewebe musste die Anforderungen für die Bestimmung der Programmed-Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-Expressionswerte erfüllen. Die Patienten wurden vom Zentrallabor für die Randomisierung in eine auswertbare PD-L1-Expressionskategorie eingestuft (negativ: TPS < 1 %, positiv: TPS ≥ 1 %, oder nicht auswertbar/nicht verfügbar; TPS: Tumor Proportion Score). Hinweis: Es wurde empfohlen, formalin-fixierte Tumorgewebeproben, in Paraffin eingebettete Tumorproben (bevorzugt), formalin-fixierte, in Paraffin eingebettete (FFPE) Tumorproben oder neu angefertigte, ungefärbte serielle Gewebeschnitte (vorzugsweise Klebeschnitte) innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation einzureichen. Für die oben genannten Proben musste auch ein entsprechender pathologischer Bericht vorgelegt werden. Zulässig waren frisch entnommene Proben, radikale Resektionen, Kernnadelbiopsien, Exzisionen, Inzisionen, Stanz- oder Klemmbiopsien (neu gewonnene Gewebe sind vorzuziehen). Feinnadelaspirationen (d. h. Proben, die keine vollständige Gewebestruktur aufwiesen und nur eine Zellsuspension und/oder einen Zellausstrich lieferten), Bürstenbiopsien und Zellpelletproben aus Pleura- oder Peritonealergüssen waren nicht akzeptabel. 8. Die vorangegangene antineoplastische Therapie musste ≥ zwei Wochen vor der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ersten Dosis in dieser Studie mit behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (AE) nach National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≤ 1 abgeklungen (mit Ausnahme von Grad 2 Alopezie). 9. Ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) Score von 0 oder 1. 10. Eine erwartete Überlebenszeit ≥ zwölf Wochen. 11. Patienten mit vorheriger Denosumab-Behandlung, mussten in der Lage und bereit sein, vor der Randomisierung und während der gesamten Behandlung auf eine Bisphosphonattherapie zur Behandlung von Knochenmetastasen umgestellt zu werden. 12. Normale Hauptorganfunktionen gemäß den folgenden Kriterien (keine Bluttransfusionen oder Behandlung mit Albumin, rekombinantem humanem Thrombopoietin oder koloniestimulierendem Faktor innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis in dieser Studie). 13. Weibliche Patienten mussten eine der folgenden Bedingungen erfüllen: a. Menopause (definiert als Ausbleiben der Menstruation seit mindestens einem Jahr und keine andere bestätigte Ursache als die Menopause), oder b. Chirurgisch sterilisiert (Entfernung der Eierstöcke und/oder der Gebärmutter), oder c. Patienten im gebärfähigen Alter mussten folgende Bedingungen erfüllen: i. Negativer Serumschwangerschaftstest innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisierung, und ii. Einwilligung zur Anwendung von Verhütungsmethoden mit einer jährlichen Versagensrate von < 1 % oder Aufrechterhaltung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abstinenz (Vermeidung von heterosexuellem Geschlechtsverkehr) (von der Unterzeichnung des ICF bis mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments) (zu den Verhütungsmethoden mit einer jährlichen Versagensrate von < 1 % gehören die bilaterale Tubenligatur, die Sterilisation des Mannes, die ordnungsgemäße Anwendung von hormonellen Verhütungsmitteln, die den Eisprung hemmen, hormonfreisetzende intrauterine Verhütungsmittel und kupferhaltige intrauterine Verhütungsmittel oder Kondome), und iii. Nicht stillen. 14. Männliche Patienten mussten sich zur Abstinenz verpflichten (Vermeidung von heterosexuellem Geschlechtsverkehr) oder Verhütungsmaßnahmen wie folgt ergreifen: Männliche Patienten mit einer schwangeren Partnerin oder einer Partnerin im gebärfähigen Alter mussten abstinent bleiben oder ein Kondom verwenden, um eine embryonale Exposition während der Studienbehandlung und für mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments zu verhindern. Regelmäßige Abstinenz (z. B. Verhütungs-methoden, die auf dem Kalendertag, dem Eisprung, der Basaltemperatur oder der Postovulation beruhen) und externe Ejakulation sind keine zulässigen Verhütungsmethoden. <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Histologisch oder zytologisch bestätigter gemischter SCLC.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Andere aktive bösartige Erkrankungen innerhalb von fünf Jahren oder zur gleichen Zeit. Lokalisierte Tumore, die geheilt wurden, wie Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächliches Blasenkarzinom, Prostatakarzinom in situ, Gebärmutterhalskrebs in situ und Brustkrebs in situ waren akzeptabel. 3. Patienten, die sich auf eine Organ- oder Knochenmarktransplantation vorbereiteten oder eine solche erhalten haben. 4. Pleura- oder Perikarderguss, der einen klinischen Eingriff erfordert, oder Aszites. 5. Patienten mit bekannten oder dokumentierten aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöser Meningitis zum Zeitpunkt des Screenings. Die folgenden Patienten durften jedoch in die Studie aufgenommen werden: 1) Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen (d. h. keine progressiven ZNS-Symptome aufgrund von Hirnmetastasen, kein Bedarf an Kortikosteroiden und eine Läsionsgröße ≤ 1,5 cm) konnten eingeschlossen werden, mussten jedoch regelmäßig eine Bildgebung des Gehirns als Ort der Läsion erhalten. 2) Patienten mit behandelten Hirnmetastasen, die seit mindestens zwei Monaten stabil waren (bestätigt durch zwei radiologische Untersuchungen im Abstand von mindestens vier Wochen nach der Behandlung der Hirnmetastasen), bei denen es keine Anzeichen für neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen gab und bei denen drei Tage vor der Verabreichung des Studienmedikaments die Steroide abgesetzt wurden. (Stabile Hirnmetastasen mussten vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bestätigt werden.) 6. Patientenen mit einer Rückenmarkskompression, die nicht radikal durch eine Operation und/oder Strahlentherapie behandelt worden war. 7. Patienten mit Myokardinfarkt innerhalb eines halben Jahres vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, schlecht kontrollierten Herzrhythmusstörungen (einschließlich QTc-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Intervallen ≥ 450 ms bei Männern und ≥ 470 ms bei Frauen) (QTc-Intervalle wurden nach der Fridericia-Formel berechnet). 8. Herzinsuffizienz der Klassen III bis IV gemäß der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation oder eine linksventrikuläre Auswurffraktion < 50 % mittels Herz-Farbdoppler. 9. Der Patient hatte eine unkontrollierte oder symptomatische Hyperkalzämie (> 1,5 mmol/L ionisiertes Kalzium oder Kalzium > 12 mg/dL oder korrigiertes Serumkalzium > ULN) (ULN: obere Grenze der Norm). 10. Patient mit peripherer Neuropathie ≥ Grad 2 nach CTCAE. 11. Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), positiver Test auf HIV-Antikörper. 12. Aktive oder latente Lungentuberkulose. 13. Patienten mit früherer oder gleichzeitiger interstitieller Lungenentzündung, Pneumokoniose, Strahlenpneumonitis, arzneimittelbedingter Pneumonitis und schwerwiegender Beeinträchtigung der Lungenfunktion, die nach Einschätzung des Prüfers die Erkennung und Behandlung einer vermuteten arzneimittelbedingten Lungentoxizität beeinträchtigen könnte. 14. Hepatitis B (positiver Test auf HBsAg oder HBcAb und positiver Test auf HBV-DNA) oder Hepatitis C (positiver Test auf HCV-Antikörper und HCV-RNA). Koinfektion mit Hepatitis B und C (positiver Test auf HBsAg oder HBcAb und positiver Test auf HCV-Antikörper). 15. Bekannte aktive oder vermutete Autoimmunkrankheiten. Patienten, die sich in einem stabilen Zustand befanden und keine systemische immunsuppressive Therapie benötigten, wurden zur Teilnahme zugelassen. 16. Behandlung mit Lebendimpfstoffen und allen COVID-19-Impfstoffen (vollständig verabreicht in der erforderlichen Anzahl von Dosen) innerhalb von 28 Tagen vor der Verabreichung des Studienmedikaments; inaktivierte Virusimpfstoffe für die saisonale Grippe waren erlaubt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		17. Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis oder während der Studie eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (> 10 mg/Tag Prednison-Wirkdosis) oder anderen immunsuppressiven Arzneimitteln benötigen. Bei Fehlen einer aktiven Autoimmunerkrankung durften die Patienten jedoch topische oder inhalative Steroide und eine Nebennieren-Hormonersatztherapie in einer Dosis von ≤ 10 mg/Tag Prednison-Wirkung anwenden. 18. Jede aktive Infektion, die innerhalb von 14 Tagen vor der Verabreichung des Studienmedikaments eine systemische Antiinfektiva-Therapie erforderte, oder Patienten mit einem positiven Reverse-Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR)-Test für eine SARS-CoV-2-Infektion bei der Randomisierung. Patienten mit einer COVID-19-Infektion in der Vorgeschichte mussten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments einen negativen RT-PCR-Test aufweisen. 19. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, definiert als: Operationen, die eine mindestens dreiwöchige Erholungszeit erfordern, um die Behandlung in dieser Studie erhalten zu können. 20. Radikale Strahlentherapie innerhalb von drei Monaten vor der Einnahme des Studienmedikaments. Anmerkung: Eine palliative Strahlentherapie an Knochen oder eine palliative Strahlentherapie an oberflächlichen Läsionen war gemäß den lokalen Standards 14 Tage vor der ersten Dosis erlaubt. Eine Strahlentherapie, die mehr als 30 % des Knochenmarkbereichs abdeckte, war innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis nicht erlaubt. 21. Der Patient hatte zuvor andere Antikörper/Arzneimittel gegen Immun-Checkpoints, wie Programmed Cell Death-1 (PD-1), PD-L1, Zytotoxische T-Lymphozyten assoziiertes Protein-4 (CTLA4), erhalten. 22. Teilnahme an anderen laufenden klinischen Studien oder weniger als 14 Tage zwischen dem Ende der vorherigen klinischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienbehandlung und dem Beginn dieser Studie. 23. Bekannte schwere Allergie gegen einen monoklonalen Antikörper in der Vorgeschichte. 24. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Carboplatin oder Etoposid. 25. Schwangere oder stillende Frauen. 26. Bekannter Missbrauch von Psychopharmaka oder Drogen in der Vorgeschichte. Nach dem Urteil des Prüfers lagen bei der Versuchsperson andere Faktoren vor, die zu einer Frühgeburt führen könnten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt 105 Standorte in sechs Ländern nahmen an der Studie teil: China (61 Zentren), Russland (zwölf Zentren), Türkei (elf Zentren), Ukraine (zehn Zentren), Georgien (zehn Zentren) und Polen (ein Zentrum).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	In jedem dreiwöchigen Zyklus sollten die Patienten eine intravenöse Infusion von Serplulimab (Arm A) oder Placebo (Arm B) erhalten, gefolgt von einer intravenösen Infusion von Carboplatin und dann Etoposid am ersten Tag der Verabreichung unter genauer Überwachung der Vitalparameter. Nach Abschluss von vier Chemotherapiezyklen wurde die Chemotherapie nicht fortgesetzt, auch wenn der Patient die unten genannten Kriterien nicht erfüllte. Die Verabreichung von Serplulimab/Placebo erfolgte verblindet, während Carboplatin und Etoposid offen verabreicht wurden. An den Tagen 2 und 3 erhielten die Patienten weiterhin Etoposid. Die Behandlung wurde so lange fortgesetzt, bis die Krankheit fortschritt, eine unverträgliche Toxizität auftrat, der Patient oder der Prüfarzt den Abbruch der Behandlung beschloss, der Tod eintrat, die Einwilligung nach Aufklärung zurückgezogen wurde, eine Schwangerschaft eintrat, die Anforderungen des Prüfplans oder des Verfahrens nicht eingehalten wurden, verwaltungstechnische Gründe vorlagen oder andere im Prüfplan genannte Gründe vorlagen, je nachdem, was zuerst eintrat. Das Dosierungsfenster betrug ± drei Tage ab dem geplanten Verabreichungsdatum (ab dem Datum der ersten Dosis). Medikamente, die außerhalb des Dosierungsfensters verabreicht wurden, galten als verspätete Dosis, und die nachfolgenden Dosen waren entsprechend dem tatsächlichen Datum der letzten Verabreichung zu verabreichen. Wurde die Chemotherapie aufgrund von Toxizität oder aus anderen Gründen in einem bestimmten Zyklus nicht eingesetzt, so wurde dieser Zyklus nicht als Anzahl der kombinierten Chemotherapiezyklen gezählt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Serplulimab Serplulimab (4,5 mg/kg) wurde als intravenöse (i. v.) Infusion über 30 – 90 min an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht, und zwar einmal alle drei Wochen (21 Tage). Placebo Placebo wurde als i. v. Infusion über 30 – 90 min an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht, und zwar einmal alle drei Wochen (21 Tage). Carboplatin Carboplatin (AUC = 5, bis 750 mg) wurde als i. v. Infusion, an Tag 1 jedes Zyklus nach Serplulimab verabreicht (AUC: Fläche unter der Kurve). Die Carboplatin-Dosis wurde nach der folgenden Calvert-Formel berechnet: • Carboplatin-Dosis (mg) = Ziel-AUC × [(CrCl (mL/min) + 25)] (CrCL: Kreatinin Clearance) • Die CrCl wurde nach der Cockroft-Gault-Formel auf der Grundlage des letzten Serumkreatinins und des Körpergewichts des Patienten berechnet. Hinweis: Wenn die nach der Cockroft-Gault-Formel berechnete CrCl > 125 mL/min war, musste die CrCl nach einer alternativen Formel gemäß dem Standard des Studienorts berechnet oder auf 125 mL/min begrenzt werden. Etoposid Etoposid (100 mg/m^2) wurde als i. v. Infusion an den Tagen 1, 2, und 3 eines jeden Zyklus verabreicht. An Tag 1 wurde Etoposid nach Carboplatin verabreicht.
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	Primäres Zielkriterium: Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie bei zuvor unbehandelten Patienten mit ES-SCLC. • Primärer Endpunkt: o Gesamtüberlebens (OS) • Sekundärer Endpunkt: o Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch den unabhängigen radiologischen Prüfungsausschuss

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(IRRC) auf der Grundlage der Response Evaluation Criteria in Solid Tumoren (RECIST) 1.1 o PFS Bewertung durch den Prüfer auf der Grundlage von RECIST 1.1 und dem modifizierten RECIST 1.1 für immunbasierte Therapien (iRECIST) o PFS2, bewertet durch den Prüfer auf der Grundlage von RECIST 1.1 o Objektive Ansprechrate (ORR), bewertet durch das IRRC und Prüfer auf der Grundlage von RECIST 1.1 o Dauer des Ansprechens (DOR), bewertet durch das IRRC und der Prüfer auf der Grundlage von RECIST 1.1 <u>Sekundäres Zielkriterium:</u> Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Serplulimab in Kombination mit einer Chemotherapie mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie bei bisher unbehandelten Patienten mit ES-SCLC und Bewertung der Pharmakokinetik (PK), Immunogenität und Biomarker. • Sicherheitsendpunkte o Vergleich der unerwünschten Ereignisse (AE) (einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse [SAE]), Laboruntersuchungen (Routine-Blutuntersuchung, Blutchemie, Gerinnungsfunktion, Urinanalyse, Herzmuskelfunktion und Schilddrüsenfunktion), 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), Vitalparameter und körperliche Untersuchung, usw.) von Arm 1 vs. Arm 2. • PK Endpunkt o Konzentration von Serplulimab im Serum • Immunogenitätsendpunkt o Serplulimab-Anti-Drug-Antikörper (ADA)-Positiv-Rate • Biomarker-Endpunkt o Beziehung zwischen PD-L1-Expression, MSI,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tumormutationslast (TMB) im Tumorgewebe und Wirksamkeit • Lebensqualität o EQ-5D-5L-Skala (5-stufige EQ-5D-Skala), Skala der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs zur Lebensqualität (EORTC QLQC30) und Skala der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs zur Lebensqualität Fragebogen Lungenkrebs 13 (EORT CQLQ-LC13) <u>Exploratives-Zielkriterium:</u> • Zur Bestimmung des Zusammenhangs zwischen SCLC-Subtypen und dem Behandlungsergebnis, um Biomarker zu bestimmen, die potenziell auf die Behandlung mit Serplulimab ansprechen. Screening von Biomarkern: Achaete-Scute-Homolog 1 (ASCL1), Neurogene Differenzierung 1 (NEUROD1), Pan Cytokeratin (Pan-CK), Cluster of Differentiation 8 (CD8), Forkhead Box P3 (FOXP3), PD-L1 Auffinden von Panels neuartiger Proteinmarker in zirkulierenden Proteinen im Blut mit der ultrasensitiven Olink Proteomik-Plattform. Diese Studie konzentriert sich auf (ist aber nicht darauf limitiert) 14 Protein-Biomarker: Leukämie hemmender Faktor (LIF), Interleukin-6 (IL6), Interleukin-8 (IL8), melanomhemmende Aktivität (MIA), Wachstums-Differenzierungsfaktor 15 (GDF-15), PD-L1, mesenchymal-epithelialer Übergangsfaktor, (MET), epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR), B-Zell Lymphom-2 (BCL2), Tumorprotein p53 (TP53), L-Serin/L-Threonin-Kinase 11 (STK11), Stromal zellabgeleiteter Faktor-1 (CXCL12), Matrix Metallopeptidase 9 (MMP9) und SLIT2-verwandtes Protein (SLIT2).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Amendment 5 (22. April 2022)</u> Es wurde ein exploratives Zielkriterium hinzugefügt, um SCLC-Subtypen zu bestimmen, die mit dem Behandlungsergebnis von SCLC in Zusammenhang stehen, und um Immunparameter zu erforschen, die potenzielle HLX10-Ansprech-Biomarker sind.
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Insgesamt wurden 894 Patienten für die Teilnahme an der Studie gescreent, 309 Patienten fielen aus dem Screening, so dass 585 in Frage kommende Patienten in die Studie randomisiert wurden. Von diesen Patienten wurden 389 nach dem Zufallsprinzip der Serplulimab + Carboplatin und Etoposid-Gruppe (im Folgenden als Serplulimab-Gruppe bezeichnet) und 196 der Placebo + Carboplatin- und Etoposid-Gruppe (im Folgenden als Placebo-Gruppe bezeichnet) zugeteilt (Verhältnis 2:1).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Zwischenanalyse wurde geplant. Für die Zwischenanalyse wurde ein Independent Data Monitoring Committee (IDMC) eingerichtet. Die Alpha-Spending-Funktion vom Typ O'Brien-Fleming (unter Verwendung der Lan-DeMets-Methode zur approximiert) wurde zur Kontrolle der Gesamtfehlerrate vom Typ I verwendet. Die Zwischenanalyse sollte durchgeführt werden, wenn 66 % (etwa 226) der OS-Ereignisse beobachtet wurden, und sollte die Sicherheit und Wirksamkeit in den Behandlungsgruppen bewerten. Das α für die Zwischenanalyse war 0,012 (zweiseitiger Test), basierend auf der Alpha-Spending-Funktion vom Typ O'Brien Fleming. Die finale OS-Analyse wurde durchgeführt, wenn eine Zielzahl von OS-Ereignissen (etwa 342) beobachtet wurde. Das α für die finale Analyse betrug 0,046 (zweiseitiger Test) auf der Grundlage der Alpha-Spending-Funktion vom Typ O'Brien-Fleming. Sobald das IDMC bekannt gab, dass das Ergebnis der Zwischenanalyse erfolgreich war und die vordefinierte Abbruchgrenze erreicht wurde, wurde die Zwischenanalyse Database lock (DBL), die Entblindung und die Datenanalyse für die Einreichung vom Sponsor übernommen. Die abschließende OS-Analyse wurde durchgeführt, wenn alle eingeschlossenen Patienten die Sicherheitsnachbeobachtung 90 Tage nach dem Ende der Behandlung abgeschlossen haben (abschließende DBL), um ein besseres Verständnis der langfristigen Sicherheits- und Wirksamkeitsinformationen zu erhalten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Alle Patienten wurden zentral mit dem Interactive Web Response System (IWRS) und Interactive Voice Response System (IVRS) randomisiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Jedem Patienten wurde eine eindeutige Nummer (Randomisierungsnummer) zugewiesen, die die Zuordnung des Patienten zu einem der beiden Studienarme gemäß dem von Medidata mit Hilfe eines validierten Computerprogramms erstellten Randomisierungsplan verschlüsselte. Bei dieser Studie handelte es sich um ein randomisiertes, doppelblindes Studiendesign. Die in Frage kommenden Patienten wurden anhand des IWRS/IVRS im Verhältnis 2:1 nach dem Zufallsprinzip den folgenden beiden Gruppen zugewiesen: • Arm A (Serplulimab): Serplulimab + Chemotherapie (Carboplatin-Etoposid) • Arm B (Kontrolle): Placebo + Chemotherapie (Carboplatin-Etoposid) Eine Stratifizierung erfolgte nach dem PD-L1-Expressionsniveau (negativ: TPS < 1 %, positiv: TPS ≥ 1 % oder nicht auswertbar/nicht verfügbar), dem Vorliegen von Hirnmetastasen (ja versus nein) und dem Alter (≥ 65 Jahre versus < 65 Jahre).
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	Alle Patienten wurden zentral mit dem IWRS/IVRS randomisiert. Die Verblindung wurde von der Statistikabteilung während der Studienbehandlung durchgeführt. Die Patienten, der Prüfer, der Sponsor und das benannte Personal hatten keine Kenntnis von der Randomisierung und der Behandlungszuweisung.
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?	Alle Patienten wurden zentral mit dem IWRS/IVRS randomisiert.
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?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Bei dem Placebo handelte es sich um eine Injektionslösung, die äußerlich nicht erkennbar war und keinen aktiven Wirkstoff enthielt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analyse Sets** Intent-to-treat (ITT): Die Intent-to-Treat (ITT)-Population umfasste alle Patienten, die randomisiert wurden. Die statistischen Analysen basierten auf den Studieninterventionsgruppen gemäß der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Studienintervention. Die ITT-Population diente als primäre Population für die Wirksamkeitsbewertung in dieser Studie. Die ITT-Population wurde auf der Grundlage der geplanten Behandlungsarme analysiert. Per Protokoll Set (PPS): Das Per Protocol Set (PPS) umfasste eine Teilmenge der ITT. Die PPS umfasste alle randomisierten Patienten ohne größere Protokollabweichungen, die sich signifikant auf die primäre Wirksamkeit auswirkten. Die PPS wurde verwendet, um die Robustheit der Ergebnisse für den primären Wirksamkeitsendpunkt zu demonstrieren. Die Protokollabweichungen, die sich signifikant auf die Bewertung der primären Wirksamkeit auswirkten, wurden auf der Grundlage einer verblindeten Datenprüfung vor der vorläufigen/endgültigen Sperrung der Datenbank ermittelt. Die Analysen für das PPS basierten auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Safety Set: Das Safety Set wurde definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhielten. Die Patienten des Safety Sets wurden nach der tatsächlich erhaltenen Studienintervention analysiert. Das Safety Set war die primäre Population für die Analyse der Sicherheitsendpunkte. Pharmakokinetik Set (PKS): Das Pharmakokinetik-Set (PKS) bestand aus allen Teilnehmern, die mindestens eine Dosis Serplulimab erhalten hatten und bei denen zu den vorgesehenen PK-Zeitpunkten mindestens eine messbare Konzentration nach der Dosis vorlag, ohne dass es zu größeren Protokollabweichungen kam, die die PK-Bewertung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erheblich beeinträchtigen könnten. Das PKS wurde für die PK-Analyse verwendet. Protokollabweichungen Zu den Protokollabweichungen gehörten die Abweichungen vom Protokoll, die als „erheblich“ (erheblich COVID-19) oder „gering“ (gering COVID-19) eingestuft wurden. **Zielkriterien** Analyse primärer Zielkriterien: • **OS**: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das OS. OS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus beliebiger Ursache. Patienten, bei denen kein Todesfall festgestellt wurde, wurden zum letzten bekannten Überlebensdatum zensiert. Patienten, die während des Studienzeitraums keine Angaben zur Nachbeobachtung machten, wurden am Tag der Randomisierung zensiert. Wenn das Todesjahr und die Todesmonate verfügbar waren, aber das Datum fehlte, wurde der erste Tag des Monats oder das letzte bekannte Überlebensdatum zur Imputation des Todesdatums verwendet, je nachdem, welches Datum später lag. Wenn sowohl Monat als auch Tag für das Sterbedatum fehlten oder ein Sterbedatum vollständig fehlte, wurde dieses nicht imputiert und die Person am letzten bekannten Lebenddatum zensiert. Der Vergleich des OS zwischen den beiden Gruppen wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test bei $\alpha = 0,05$ mit den folgenden Stratifikationsfaktoren durchgeführt: PD-L1-Expressionsniveau (negativ: TPS < 1 %, positiv: TPS ≥ 1 %, oder nicht auswertbar/nicht verfügbar), Hirnmetastasen (ja vs. nein), Alter (≥ 65 Jahre vs. < 65 Jahre). Das mediane OS und die OS-Kurve wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Brookmeyer-Crowley-Methode wurde verwendet, um das 95 %ige CI für das mediane OS zu berechnen. Der Standardfehler der Quartilsschätzungen nach Kaplan-Meier wurde anhand der Greenwood-Formel geschätzt. Die HR und ihr 95 %-KI wurden mit dem stratifizierten Cox-Proportional-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hazard-Modell geschätzt. Für die Behandlung von Gleichheit wurde die Efron-Methode verwendet. Für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts wurde die ITT-Population verwendet und die PPS als unterstützende Analyse wiederholt. Die folgenden Zusammenfassungen wurden vorgelegt: o Eine Zusammenfassung des medianen OS mit entsprechendem zweiseitigem 95 %-KI nach Studienbehandlung (Analyseset: ITT, PPS) o Eine Zusammenfassung der OS-Rate nach drei, sechs und neun Monaten mit entsprechendem zweiseitigem 95 %-KI nach Studienbehandlung (Analyseset: ITT, PPS) o Eine Zusammenfassung der OS-HR auf der Grundlage des stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und desp -Werts für den stratifizierten Long-Rank-Test (Analyseset: ITT, PPS) o Eine Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit zweiseitigem 95 %-KI nach Studienbehandlung (Analyseset: ITT, PPS) Eine Auflistung der primären Wirksamkeitsdaten nach Patienten wurde vorgelegt (Auflistung Analyseset: ITT). • **PFS bewertet durch IRRC und RECIST 1.1**: Die statistischen Methoden für das PFS waren dieselben wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Analyseset: ITT, PPS). • **PFS bewertet durch iRECIST**: Die statistischen Methoden waren dieselben wie beim PFS auf der Grundlage von RECIST 1.1 (Analyseset: ITT, PPS). • **PFS2**: Das PFS2 wurde nach der gleichen Methode analysiert wie das PFS (Analyseset: ITT, PPS). • **ORR**: Unter Berücksichtigung der stratifizierten Randomisierung wurde die stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-Methode angewandt, um die Unterschiede zwischen den Gruppen in der ORR zu testen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und die Odds Ratio und ihre 95 %-KI zu schätzen. Der Schätzwert für die ORR und der 95 %ige Clopper-Pearson-KI wurden ebenfalls berechnet • **DOR**: Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um den Median zu schätzen und die Kaplan-Meier-Kurve darzustellen (Analyseset: ITT, PPS). • Für Endpunkte mit binomialer Proportion (z. B. ORR) wird unter Berücksichtigung der stratifizierten Randomisierung die stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-Methode verwendet, um die Variation zwischen den Gruppen in der ORR zu testen und das Odds Ratio und dessen 95 %-KI zu schätzen. Für jeden einzelnen Arm wurde der 95 %-KI für den Anteil mit der Clopper-Pearson-Methode abgeleitet. Unter Berücksichtigung der stratifizierten Randomisierung wurde die stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel-Methode verwendet, um die Variation zwischen den Gruppen in der ORR zu testen und das Odds Ratio und dessen 95 %-KI zu schätzen. Der Schätzwert für die ORR und der 95 %ige Clopper-Pearson-KI wurden vorgelegt. Die Wirksamkeitsanalysen wurden in erster Linie an ITT-Population durchgeführt, unterstützt durch das PPS. <u>Analyse sekundärer Zielkriterien:</u> • **Sicherheitsanalysen:** Die Sicherheitsanalysen basierten in erster Linie auf Zusammenfassungen der Daten und nicht auf formalen statistischen Schlussfolgerungen. Für alle Sicherheitszusammenfassungen und -analysen wurde das Safety-Set verwendet. o **AE**: Es wurde eine Auflistung aller unerwünschten Ereignisse (einschließlich nicht behandlungsbedingter Ereignisse) nach Patienten erstellt (Listing Analysis-Set: Safety-Set). o **Tod**: Die folgenden Zusammenfassungen wurden vorgelegt: ▪ Eine Zusammenfassung der Anzahl und des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prozentsatzes der Todesfälle während der Studie, aufgeschlüsselt nach Studienbehandlung und insgesamt (Analyse-Set: Safety-Set). ▪ Eine Auflistung aller Todesfälle nach Patienten (Auflistung Analyse-Set: Safety-Set). ○ **SAE und TESAE**: Das Auftreten der folgenden Arten von SAEs, behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (TESAEs), und Immunbedingten unerwünschten Ereignissen (irAEs) wurden nach Studienbehandlung, System-Organ-Klasse (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (PT) tabellarisch erfasst (Analyse-Set: Safety-Set) ○ **Klinische Laborauswertung**: Alle klinischen Labordaten wurden mit Hilfe von deskriptiven Statistiken für jede Nachuntersuchung zusammengefasst, einschließlich n, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum und Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für quantitative Daten sowie Anzahl, Prozentsatz und Verschiebung nach dem Ausgangswert für qualitative Daten. ○ **Vitalzeichen:** Zu den Vitalzeichenvariablen gehörten Größe, Gewicht, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Puls, Temperatur und Atemfrequenz (eCRF: Vital Sign). Die folgenden Zusammenfassungen wurden bereitgestellt: ▪ Eine Zusammenfassung jedes Vitalzeichens nach Besuch und Studienbehandlung (Analyse-Set: Safety-Set). ▪ Eine Zusammenfassung der Veränderung jedes Vitalzeichens im Vergleich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zum Ausgangswert, aufgeschlüsselt nach Besuch und Studienbehandlung ▪ (Analyse-Set: Safety-Set). ▪ Eine Auflistung aller Vitalparameter nach Patienten (Auflistung Analyse-Set: Safety-Set). ○ **Körperliche Untersuchung:** Die folgenden Zusammenfassungen wurden erstellt: ▪ Eine Zusammenfassung jeder körperlichen Untersuchung nach Körpersystem, Besuch und Studienbehandlung (Analyse-Set: Safety-Set). ▪ Eine Zusammenfassung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert unter Verwendung der Verschiebetabelle bei jeder körperlichen Untersuchung nach Besuch und Studienbehandlung (Analyse-Set: Safety-Set). ▪ Eine Auflistung aller körperlichen Untersuchungen, aufgeschlüsselt nach Studienteilnehmern, wird zur Verfügung gestellt (Auflistungsanalyse-Set: Safety-Set). ○ **Zwölf-Kanal EKG**: Die EKG-Parameter (Herzfrequenz, PR-Intervall, RR-Intervall, QRS-Dauer, QT-Intervall, QTcF) wurden nach beobachteten Zeitpunkten mit Hilfe geeigneter deskriptiver Statistiken nach Behandlungsgruppen zusammengefasst (elektronische Case Report Form, eCRF: 12-Kanal-EKG). ○ **ECOG Performance-Status**: Der ECOG-PS (0, 1, 2, 3, 4, 5) wurde vor der ersten Dosis des Studienmedikaments bewertet. Wurde der ECOG-PS am Tag -7 bis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tag -1 während des Screeningzeitraums ermittelt, war eine erneute Bewertung nicht erforderlich. Es wurden die folgenden Zusammenfassungen erstellt: ▪ Zusammenfassung des ECOG-PS nach Besuch und Studienbehandlung (Analyse-Set: Safety-Set). ▪ Zusammenfassung der Veränderung des ECOG-PS gegenüber dem Ausgangswert nach Besuch und Studienbehandlung (Analyse-Set: Safety-Set). ▪ Auflistung des ECOG-PS nach Patienten (Auflistung Analyse-Set: Safety-Set). • **Pharmakokinetik- und Immunogenitätsendpunkt**: Für die PK-Konzentrationen wurden die folgenden deskriptiven Statistiken vorgelegt: n, arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Variationskoeffizient (CV%), geometrisches Mittel. Wenn drei oder mehr Patienten, die eine Serplulimab-Behandlung erhalten hatten, ADA- oder NAb-positiv waren (wenn ein Patient mindestens eine positive ADA- oder NAb-Probe nach der Serplulimab-Behandlung hatte, wurde er/sie als ADA- oder NAb-positiver Patient betrachtet), mussten alle PK-Konzentrationen für die deskriptiven Statistiken nach ADA- oder NAb-Status stratifiziert werden. Die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen des anfänglichen Behandlungszeitraums und des Zeitraums nach der PK-Behandlung wurden mit Hilfe der linearen und halblogarithmischen Koordinaten dargestellt. Wenn das ADA/NAb-Stratifizierungskriterium erfüllt war, wurden der Mittelwert und die Standardabweichung für ADA/NAb-positive und -negative Patienten getrennt dargestellt. Der Akkumulationsindex (RCmax und RCtrough, Verhältnis der Serplulimab-Wirkstoffkumulation) nach mehrfacher Serplulimab-Gabe wurde anhand der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nominalen Probenahmezeit berechnet, aufgelistet und durch deskriptive Statistiken zusammengefasst, einschließlich n, arithmetisches Mittel, Standardabweichung, CV %, geometrisches Mittel, geometrischer CV% (CVb%), Median, Minimum und Maximum. o RCmax = Konzentration nach Verabreichung von Zyklus 8 / Konzentration nach Verabreichung von Zyklus 1. o RCtrough = Konzentration vor Verabreichung von Zyklus 8 / Konzentration vor Verabreichung von Zyklus 2. Wenn das ADA/NAb-Stratifizierungskriterium erfüllt war, sollten die PK-Parameter (Cmax, Ctrough, RCmax und RCtrough) für die deskriptive Statistik nach ADA- oder NAb-Status stratifiziert werden. Die Serplulimab-Konzentrationen und der ADA-Status wurden für die einzelnen Patienten aufgelistet und in Tabellen und Abbildungen zusammengefasst. Der Akkumulationsindex (RCmax und RCtrough, Verhältnis der Serplulimab - Wirkstoffkumulation) nach mehrfacher Serplulimab-Gabe wurden anhand der nominalen Probenahmezeit berechnet, aufgelistet und in deskriptive Statistik zusammengefasst. • **Biomarker-Endpunkt:** In dieser Studie umfassten die Biomarker den PD-L1-Expressionsstatus, MSI und TMB. Das vom IRRC und vom Prüfarzt auf der Grundlage von RECIST 1.1 bewertete OS und PFS wurden auf ihren Zusammenhang mit den Biomarkern hin untersucht. Die folgenden Zusammenfassungen wurden erstellt: o Zusammenfassung des OS einschließlich des medianen OS mit entsprechendem zweiseitigem 95 %-KI, wenn es auswertbar war, und des Quartil-OS mit entsprechendem zweiseitigem 95 %-KI nach kategorialem Biomarker (PD-L1-Status, MSI) und Studienbehandlung (Analyse-Set: ITT, PPS).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Kaplan-Meier-OS-Überlebenskurve mit zweiseitigem 95 %-KI nach kategorialem Biomarker (PD-L1, MSI) und Studienbehandlung (Analyse-Set: ITT, PPS). ○ Die OS-HRs und ihre 95 %-KI für jeden kontinuierlichen Biomarker (PD-L1-Expression, TMB) wurden mit dem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Studienbehandlung geschätzt. Zur Behandlung von Gleichheit wurde die Efron-Methode verwendet (Analyse-Set: ITT, PPS). ○ Zusammenfassung des PFS, einschließlich des medianen PFS mit dem entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI, wenn es auswertbar war, und des Quartil-PFS mit dem entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI nach kategorialem Biomarker (PD-L1-Status, MSI) und Studienbehandlung (Analyse-Set: ITT, PPS). ○ Kaplan-Meier PFS-Überlebenskurve mit zweiseitigem 95 %-KI nach kategorialem Biomarker (PD-L1, MSI) und Studienbehandlung (Analyse-Set: ITT, PPS). ○ PFS-HRs und deren 95 %-KI für jeden kontinuierlichen Biomarker (PD-L1-Expression, TMB) wurden mit dem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Studienbehandlung geschätzt. Zur Behandlung von Gleichheit wurde die Efron-Methode verwendet (Analyse-Set: ITT, PPS). • **Lebensqualität:** Der Gesundheitszustand und die selbst wahrgenommene Gesundheit jedes Patienten wurden anhand der EQ-5D-5L Skala, der EORTC QLQ-C30-Skala und der EORTC QLQ-LC13-Skala bewertet. Die deskriptiven Statistiken basierten auf der Zuordnung der Skalenwerte, Unterskalenwerte und Einzelwerte bei jedem Besuch und deren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert. Von den Patienten berichtete Ergebnisse Die Analyse aller

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Daten wurde auf der Grundlage des ITT-Sets durchgeführt.

Die Studie wurde konzipiert, um die Überlegenheit von Serplulimab gegenüber Placebo zu berechnen. Eine detaillierte Beschreibung der statistischen Methoden steht im CSR in Kapitel 9.7.1.8.1.</td></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>Um die Konsistenz der Studienergebnisse für OS, PFS und PFS2 zu bewerten, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.
Die folgenden Subgruppen wurden berücksichtigt:
Alter (≥ 65 Jahre vs. < 65 Jahre)
Geschlecht (männlich vs. weiblich)
Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch)
Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch)
ECOG-PS zu Beginn der Studie (0 vs. 1)
Baseline-Raucherstatus
Vorliegen von Hirnmetastasen zu Beginn der Studie (ja vs. nein)
Um die Wirksamkeit bei unterschiedlichen PD-L1-Expressionsniveaus zu untersuchen, wurden die folgenden Untergruppen untersucht:
PD-L1-Expressionsniveau auf der Grundlage von Tumor-Proportion-Scores (positive TPS ≥ 1 % vs. negative TPS < 1 %)
PD-L1-Expressionsniveau auf der Grundlage des kombinierten positiven Scores (positiver kombinierter positiver Score [CPS] ≥ 1 % vs. negativer CPS < 1 %)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td></td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td><u>Globale Studienpopulation</u>
<table><tr><th>Gruppe</th><th>Serplulimab</th><th>Placebo</th></tr><tr><td>a)</td><td>389</td><td>196</td></tr><tr><td>b)</td><td>389</td><td>196</td></tr><tr><td>c)</td><td>389</td><td>196</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>Drei (0,5 %) Patienten aus der ITT-Population wurden aus dem PPS ausgeschlossen. Die ITT- und die Safety-Set Population waren identisch. In das PKS wurden alle Patienten der Serplulimab -Gruppe aus der ITT-Populationen aufgenommen.
<table>
<tr><th>Group</th><th>Serplulimab</th><th>Placebo</th><th>Total</th></tr>
<tr><td>Ausgeschlossen vom PPS wegen erheblicher Protokoll-abweichung, n (%)</td><td>2 (0,5)</td><td>1 (0,5)</td><td>3 (0,5)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme/Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung</td><td><u>Globale Studienpopulation</u>
- Datum der Aufnahme des ersten Patienten: 12. Sep 2019
- Datenschnitt 1: 22. Oktober 2021: Interim Analyse Effektivitätsdaten (66 % der OS-Ereignisse beobachtet)
- Datenschnitt 2: 13. Juni 2022: Effektivitäts- und Sicherheitsdaten
- Datenschnitt 3: 07. Mai 2024 (mit 446 OS Ereignissen)
Studienende: 16. August 2024</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Studie beendet.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

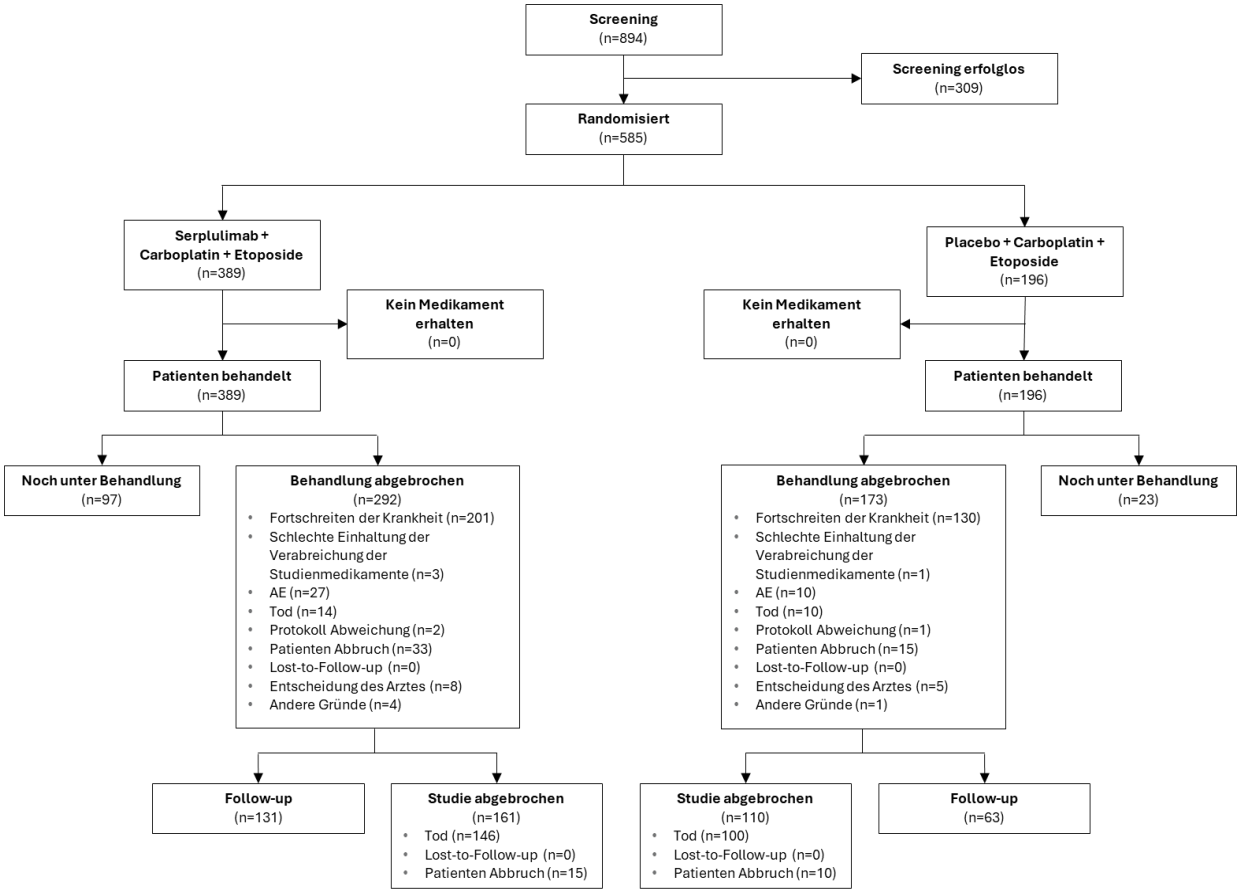


Abbildung 4-6: Patientenflussdiagramm der klinischen Studie HLX10-005-SCLC301 (Globale Kohorte, 1. Datenschnitt: 22.Oktober 2021)

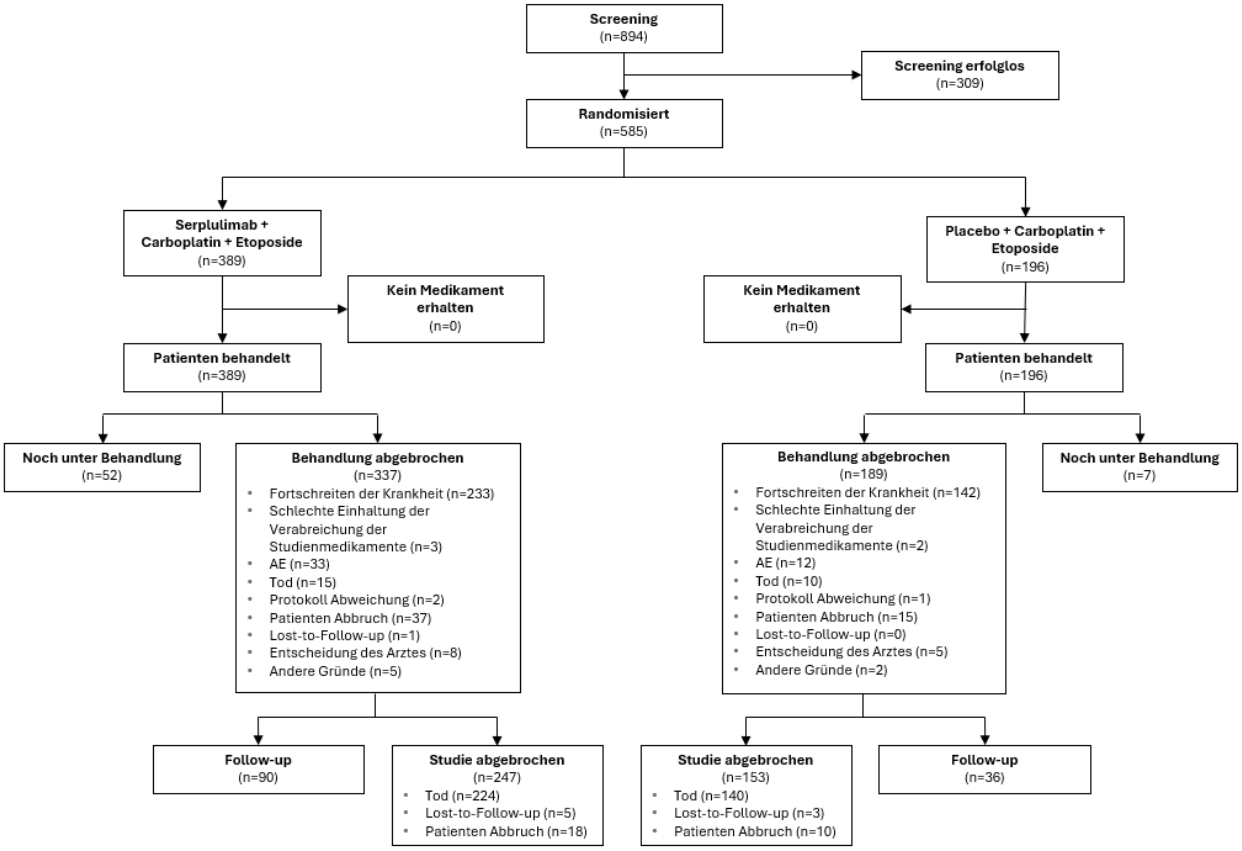


Abbildung 4-7: Patientenflussdiagramm der klinischen Studie HLX10-005-SCLC301 (Globale Kohorte, 2. Datenschnitt: 13.Juni 2022)

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASTRIDE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab (Carboplatin und Etoposid) in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Atezolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei unbehandelten Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC, Extensive stage small cell lung cancer)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene (open-label), multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (Carboplatin-Etoposid + Chemotherapie versus Atezolizumab + Carboplatin-Etoposid)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	Derzeit liegen hierzu keine Angaben vor.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien 1. Freiwillige Teilnahme an klinischen Studien; vollständiges Verständnis und umfassende Aufklärung über die Studie sowie Unterzeichnung der Einverständniserklärung (ICF); Bereitschaft zur Einhaltung und Fähigkeit zur vollständigen Durchführung aller Studienverfahren. 2. Männer oder Frauen, die zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (ICF) ≥ 18 Jahre alt sind. 3. Histologisch oder zytologisch diagnostiziertes ES-SCLC (gemäß dem Staging-System der Veterans Administration Lung Study Group). 4. Keine vorherige systemische Therapie bei ES-SCLC (einschließlich systemischer Chemotherapie, molekularer zielgerichteter Therapie, biologischer Therapie und anderer Prüftherapien usw.). Hinweis: Patienten, die möglicherweise einen ersten Chemotherapiezyklus für ein neu diagnostiziertes ES-SCLC als Fortsetzung der Behandlung erhalten haben, sind zur Teilnahme zugelassen. 5. Patienten, die wegen eines früheren SCLC im begrenzten Stadium eine Radiochemotherapie erhalten haben, müssen mit kurativer Absicht behandelt worden sein und ein behandlungsfreies Intervall von mindestens sechs Monaten zwischen dem letzten Zyklus der Chemotherapie, Strahlentherapie oder Radiochemotherapie und der Diagnose eines SCLC im ausgedehnten Stadium aufweisen. 6. Mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST 1.1 innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung. Hinweis: Messbare Läsionen dürfen nicht aus zuvor bestrahlten Bereichen stammen. Sollte die Läsion an der zuvor bestrahlten Stelle die einzige in Frage kommende Zielläsion sein, muss der Prüfer eine radiologische Befundung vorlegen, die eine signifikante Progression der bestrahlten Läsion belegt. 7. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um Tumorgewebe für die Bestimmung der PD-L1-Expression bereitzustellen. Hinweis: Es

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>wird empfohlen, formalinfixierte Tumorgewebeproben, paraffineingebettete Tumorproben (bevorzugt), formalinfixierte und paraffineingebettete (FFPE) Tumorproben oder frisch präparierte, ungefärbte Gewebeschnittserien (vorzugsweise auf Klebeobjektträgern) innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments bereitzustellen. Für die oben genannten Proben muss zudem ein entsprechender pathologischer Befundbericht vorgelegt werden. Feinnadelpunktionen, frisch entnommene Proben, radikale Resektionen, Kernnadelbiopsien, Exzisionen, Inzisionen sowie Stanz- oder Klammerbiopsien sind zulässig. Detaillierte Anforderungen an Gewebeproben finden Sie im Laborhandbuch.
8. Eine vorangegangene antineoplastische Therapie – einschließlich einer Therapie mit chinesischer Medizin, die von der NMPA als antineoplastische Therapie zugelassen wurde oder deren Anwendungshinweise eine antineoplastische Wirkung besagen – muss seit der ersten Dosis im Rahmen dieser Studie mindestens zwei Wochen zurückliegen, wobei behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (AE) auf den NCI-CTCAE-Grad ≤ 1 abgeklungen sein müssen (mit Ausnahme von Alopezie Grad 2).
9. Ein ECOG-PS-Wert von 0 oder 1.
10. Eine erwartete Überlebenszeit von ≥ 12 Wochen.
11. Probanden, die zuvor Denosumab erhalten haben und bereit sind, vor der Randomisierung und während der gesamten Behandlung auf eine Bisphosphonat-Therapie gegen Knochenmetastasen umzustellen.
12. Normale Funktionen der wichtigsten Organe gemäß den folgenden Kriterien (keine Bluttransfusionen oder Behandlung mit Albumin, rekombinantem humanem Thrombopoietin oder koloniestimulierendem Faktor innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis in dieser Studie):
<table>
<tr><td colspan="2">Hämatologisches System</td></tr>
<tr><td>Absolute Neutrophilenzahl (ANC)</td><td>≥ 1,5 × 10⁹/L</td></tr>
<tr><td>Lymphozyten</td><td>≥ 0,5 × 10⁹/L</td></tr>
<tr><td>Thrombozyten (PLT)</td><td>≥ 100 × 10⁹/L</td></tr>
<tr><td>Hämoglobin (Hb)</td><td>≥ 90 g/L</td></tr>
<tr><td colspan="2">Leberwerte</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Gesamtbilirubin (TB)</td><td>≤ 1,5 × Normwertgrenze (ULN) Bei Patienten mit Gilbert-Syndrom ist ein Gesamtbilirubinwert von ≤ 3 × ULN akzeptabel</td></tr>
<tr><td>Alanin-Transaminase (ALT)</td><td>≤ 2,5 × ULN; ≤ 5 × ULN bei Patienten mit Lebermetastasen</td></tr>
<tr><td>Aspartat-Transaminase (AST)</td><td>≤ 2,5 × ULN; ≤ 5 × ULN bei Patienten mit Lebermetastasen</td></tr>
<tr><td>Alkalische Phosphatase (ALP)</td><td>≤ 2,5 × ULN; ≤ 5,0 × ULN bei Patienten mit Leber- oder Knochenmetastasen</td></tr>
<tr><td colspan="2">Nierenfunktion</td></tr>
<tr><td>Kreatinin (Cr) ≤ 1,5 × ULN</td><td>≤ 1,5 × ULN; bei Werten > 1,5 × ULN muss die Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min betragen (berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Gerinnungsfunktionen</td></tr>
<tr><td>Aktivierte partielle Prothrombinzeit (APTT)</td><td>≤ 1,5 × ULN</td></tr>
<tr><td>Prothrombinzeit (PT) oder International Normalized Ratio (INR)</td><td>≤ 1,5 × ULN</td></tr>
<tr><td colspan="2">Die oben genannten Anforderungen gelten nur für Probanden, die keine Antikoagulanzientherapie erhalten; Probanden, die eine Antikoagulanzientherapie erhalten, müssen eine stabile Dosis der Antikoagulanzien beibehalten.</td></tr>
</table>

13. Weibliche Patientinnen müssen eine der folgenden Bedingungen erfüllen:
a. Menopause (definiert als Ausbleiben der Menstruation seit mindestens einem Jahr ohne bestätigte andere Ursache als die Menopause) oder
b. Chirurgisch sterilisiert (Entfernung der Eierstöcke und/oder der Gebärmutter) oder
c. Im gebärfähigen Alter, müssen jedoch folgende Voraussetzungen erfüllen:
o Der Serum-Schwangerschaftstest muss innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisierung negativ sein, und
o Die Patientin muss sich bereit erklären, Verhütungsmethoden mit einer jährlichen Versagensrate von < 1 % anzuwenden oder sich der sexuellen Enthaltsamkeit zu unterziehen (Vermeidung heterosexuellen</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Geschlechtsverkehrs) (ab der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments) (zu den Verhütungsmethoden mit einer jährlichen Versagensrate von < 1 % gehören die beidseitige Tubenligatur, die männliche Sterilisation, die ordnungsgemäße Anwendung hormoneller Verhütungsmittel, die den Eisprung hemmen, hormonfreisetzende Intrauterinpessare und kupferhaltige Intrauterinpessare oder Kondome), und ○ darf nicht stillen. 14. Männliche Patienten müssen: einer Enthaltsamkeit zustimmen (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder folgende Verhütungsmaßnahmen ergreifen: Männliche Patienten mit einer schwangeren Partnerin oder einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen enthaltsam bleiben oder ein Kondom verwenden oder sich einer Vasektomie unterzogen haben, um eine Exposition des Embryos während der Studienbehandlung und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments zu verhindern. Periodische Enthaltsamkeit (z. B. Verhütungsmethoden auf der Grundlage des Kalendertags, des Eisprungs, der Basaltemperatur oder nach dem Eisprung) und die Ejakulation außerhalb der Vagina sind keine zulässigen Verhütungsmethoden. <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes gemischtes kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC). 2. Andere aktive Malignome innerhalb der letzten fünf Jahre oder gleichzeitig. Lokalisierte Tumoren, die geheilt wurden, wie z. B. Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächlicher Blasenkrebs, Prostatakarzinom in situ, Gebärmutterhalskrebs in situ und Brustkrebs in situ, sind zulässig. 3. Patienten, die sich auf eine Organ- oder Knochenmarktransplantation vorbereiten oder eine solche bereits erhalten haben. 4. Unkontrollierter Pleuraerguss, Perikarderguss oder Aszites, der wiederholte Drainageverfahren erfordert (einmal monatlich oder häufiger). Patienten mit Verweilkathetern sind unabhängig von der Drainagehäufigkeit zugelassen. 5. Patienten mit bekannten oder dokumentierten aktiven ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöser

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Meningitis zum Zeitpunkt des Screenings. Die folgenden Probanden dürfen jedoch in die Studie aufgenommen werden: 1) Probanden mit asymptomatischen Hirnmetastasen (d. h. keine durch Hirnmetastasen verursachten fortschreitenden Symptome des Zentralnervensystems, kein Bedarf an Kortikosteroiden und eine Läsionsgröße von ≤ 1,5 cm) können einbezogen werden, müssen jedoch regelmäßige bildgebende Untersuchungen des Gehirns als Ort der Läsion erhalten. 2) Probanden mit behandelten Hirnmetastasen, die seit mindestens zwei Wochen stabil sind (bestätigt durch eine radiologische Untersuchung nach der Behandlung der Hirnmetastasen), bei denen keine Anzeichen für neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen vorliegen und bei denen die Steroidgabe drei Tage vor der Verabreichung des Studienmedikaments abgesetzt wurde. (Stabile Hirnmetastasen sollten hier vor der ersten Dosis des Studienmedikaments bestätigt werden.) 6. Probanden mit einer Rückenmarkskompression, die nicht operativ und/oder strahlentherapeutisch behandelt wurde. 7. Patienten mit einem Myokardinfarkt innerhalb eines halben Jahres vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, schlecht kontrollierten Herzrhythmusstörungen (einschließlich QTc-Intervallen ≥ 450 ms bei Männern und ≥ 470 ms bei Frauen) (QTc-Intervalle werden nach der Fridericia-Formel berechnet). 8. Herzinsuffizienz der Klasse III bis IV gemäß der NYHA-Klassifikation. 9. Der Proband leidet an unkontrollierter oder symptomatischer Hyperkalzämie (> 1,5 mmol/L ionisiertes Kalzium oder Kalzium > 12 mg/dL oder korrigiertes Serumkalzium > ULN). 10. Proband mit peripherer Neuropathie ≥ Grad 2 nach CTCAE. 11. Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), positiver Test auf HIV-Antikörper. 12. Aktive oder latente Lungentuberkulose. 13. Probanden mit früherer oder gleichzeitiger interstitieller Pneumonie, Pneumokoniose, strahleninduzierter Pneumonitis, arzneimittelbedingter Pneumonitis und schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Nachweis und die Behandlung einer vermuteten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		arzneimittelbedingten Lungentoxizität beeinträchtigen könnten. 14. Hepatitis B (positiver Test auf HBsAg oder HBcAb und positiver Test auf HBV-DNA) oder Hepatitis C (positive Tests auf HCV-Antikörper und HCV-RNA). Koinfektion mit Hepatitis B und C (positiver Test auf HBsAg oder HBcAb und positiver Test auf HCV-Antikörper). 15. Bekannte aktive oder vermutete Autoimmunerkrankungen. Probanden in stabilem Zustand, die keine systemische immunsuppressive Therapie benötigen, dürfen in die Studie aufgenommen werden. 16. Behandlung mit Lebendimpfstoffen innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Verabreichung. Probanden dürfen inaktivierte Virusimpfstoffe gegen die saisonale Grippe erhalten, jedoch keine attenuierten Lebendimpfstoffe gegen die Grippe auf intranasalem Weg. 17. Probanden, die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis oder während der Studie eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (> 10 mg/Tag Prednison-Äquivalentdosis) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten benötigen. Sofern jedoch keine aktive Autoimmunerkrankung vorliegt, dürfen Probanden topische oder inhalative Steroide sowie eine Nebennierenhormonersatztherapie in Dosen anwenden, die einer Wirksubstanzdosis von ≤ 10 mg Prednison pro Tag entsprechen. 18. Mit einer aktiven Infektion, die zum Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung eine systemische antiinfektiöse Behandlung erfordert. 19. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, definiert als: Operationen, die eine Erholungszeit von mindestens drei Wochen erfordern, um an dieser Studie teilnehmen zu können. 20. Radikale Strahlentherapie innerhalb von drei Monaten vor Beginn der Studienmedikation. Hinweis: Eine palliative Strahlentherapie an Knochen oder an oberflächlichen Läsionen ist gemäß den lokalen Standards 14 Tage vor der ersten Dosis zulässig. Eine Strahlentherapie, die mehr als 30 % der Knochenmarkfläche abdeckt und innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis durchgeführt wurde, ist nicht zulässig.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		21. Der Proband hat zuvor andere Antikörper/Arzneimittel gegen Immun-Checkpoints erhalten, wie z. B. PD-1, PD-L1, CTLA-4 usw. 22. Teilnahme an anderen laufenden klinischen Studien oder ein Zeitraum von weniger als 14 Tagen zwischen dem Ende der Behandlung im Rahmen der vorherigen klinischen Studie und dem Beginn dieser Studie. 23. Bekannte schwere Allergie gegen einen monoklonalen Antikörper in der Anamnese. 24. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Carboplatin oder Etoposid. 25. Schwangere oder stillende Frauen. 26. Aktiver Missbrauch von Psychopharmaka oder Drogenmissbrauch. Nach Einschätzung des Prüfers liegen beim Probanden sonstige Faktoren vor, die zu einem vorzeitigen Abbruch führen könnten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Durchführung als multizentrische Studie in den USA mit Fokus auf eine US-Patientenpopulation; Sponsor ist Shanghai Henlius Biotech Inc. mit Beteiligung der US-Niederlassung Hengenix Biotech.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	In jedem dreiwöchigen Zyklus erhielten die Patienten eine intravenöse Infusion von Serplulimab (Arm A) oder Atezolizumab (Arm B), gefolgt von einer intravenösen Infusion von Carboplatin und anschließend Etoposid am ersten Tag der Verabreichung unter genauer Überwachung der Vitalparameter. Serplulimab bzw. Atezolizumab sowie die Chemotherapie wurden offen (open-label) verabreicht. An den Tagen 2 und 3 eines jeden Zyklus erhielten die Patienten weiterhin Etoposid. Die Kombinationstherapie aus Serplulimab bzw. Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid wurde in 21-Tage-Zyklen durchgeführt, wobei Carboplatin und Etoposid für maximal vier Zyklen verabreicht wurden. Nach Abschluss von vier Chemotherapiezyklen wurde die Chemotherapie nicht weitergeführt, auch wenn die Abbruchkriterien nicht erfüllt waren. Die Behandlung wurde so lange fortgesetzt, bis ein Fortschreiten der Erkrankung, eine unverträgliche Toxizität, der Abbruch durch Patienten oder Prüfarzt, der Tod, der Widerruf der Einwilligung, eine Schwangerschaft, eine Nichteinhaltung der Studienvorgaben, administrative Gründe oder andere im Prüfplan definierte Gründe eintraten, je nachdem, was zuerst eintrat. Das Dosierungsfenster betrug ± 3 Tage ab dem geplanten Verabreichungsdatum (ab dem Datum der ersten Dosis). Medikamente, die außerhalb dieses Fensters verabreicht wurden, galten als verspätete Dosis, und die nachfolgenden Gaben wurden entsprechend dem tatsächlichen Datum der letzten Verabreichung angepasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wurde die Chemotherapie in einem Zyklus aufgrund von Toxizität oder aus anderen Gründen nicht verabreicht, wurde dieser Zyklus nicht als kombinierter Chemotherapiezyklus gezählt. <u>Serplulimab</u> Serplulimab (300 mg) wurde als intravenöse (i. v.) Infusion über 60 (± 10) Minuten an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht; bei guter Verträglichkeit konnte die Infusionsdauer in nachfolgenden Zyklen auf 30 (± 10) Minuten verkürzt werden. Die Gabe erfolgte einmal alle drei Wochen (21 Tage). <u>Atezolizumab</u> Atezolizumab (1200 mg) wurde als intravenöse (i. v.) Infusion über 60 (± 15) Minuten an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht; bei ausbleibenden Infusionsreaktionen konnte die Infusionsdauer in den folgenden Zyklen auf 30 (± 10) Minuten reduziert werden. Die Gabe erfolgte einmal alle drei Wochen (21 Tage). <u>Carboplatin</u> Carboplatin (Ziel-AUC = 5, bis maximal 750 mg) wurde als intravenöse (i. v.) Infusion an Tag 1 jedes Zyklus nach der Gabe von Serplulimab beziehungsweise Atezolizumab verabreicht. • Carboplatin-Dosis (mg) = Ziel-AUC × [(CrCl (mL/min) + 25)] • Die Kreatinin-Clearance (CrCl) wird nach der Cockcroft-Gault-Formel anhand des Serumkreatinins und des Körpergewichts berechnet. • Liegt die berechnete CrCl > 125 mL/min, wird sie entweder gemäß den Standards des Studienzentrums mit einer alternativen Formel bestimmt oder auf 125 mL/min begrenzt. <u>Etoposid</u> Etoposid (100 mg/m²) wurde als intravenöse (i. v.) Infusion an den Tagen 1, 2 und 3 eines jeden Zyklus verabreicht. • An Tag 1 erfolgte die Gabe nach Carboplatin.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte,	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Atezolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei zuvor unbehandelten Patienten mit ES-SCLC in einer US-Population. • Primärer Endpunkt: o Gesamtüberleben (OS), definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Ursache; Auswertung mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell sowie Kaplan-Meier-Methodik • Sekundärer Endpunkt: o Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch ein unabhängiges zentrales Review-Komitee (IRRC) auf Grundlage der Response Evaluation Criteria in Solid Tumoren (RECIST) 1.1 o Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch den Prüfer auf Grundlage der RECIST 1.1 o Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2), bewertet durch den Prüfer auf Grundlage der RECIST 1.1 o Objektive Ansprechrate (ORR), definiert als Anteil der Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen (CR oder PR), bewertet durch IRRC und Prüfer auf Grundlage von RECIST 1.1 o Dauer des Ansprechens (DOR), bewertet durch IRRC und Prüfer auf Grundlage von RECIST 1.1 <u>Sekundäres Zielkriterium:</u> Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Atezolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei zuvor unbehandelten Patienten mit ES-SCLC sowie Bewertung der Pharmakokinetik (PK) und Immunogenität. • Sicherheitsendpunkte: o Vergleich unerwünschter Ereignisse (AE), einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE), klassifiziert nach MedDRA und bewertet gemäß CTCAE (Version 5.0) o Bewertung von Laborparametern, Vitalzeichen, körperlicher Untersuchung, ECOG-Status und Elektrokardiogrammen (EKG) • PK-Endpunkt: o Bestimmung und Auswertung der Serumkonzentrationen von HLX10 sowie populationspharmakokinetische Analysen und Vergleich der Exposition zwischen US- und anderen Populationen • Immunogenitätsendpunkt:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Bestimmung der Anti-Drug-Antikörper (ADA) und neutralisierenden Antikörper (NAb) sowie deren Inzidenz nach HLX10-Behandlung • Lebensqualität: o Erhebung patientenberichteter Endpunkte mittels standardisierter und validierter Fragebögen während der Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase <u>Exploratives Zielkriterium:</u> • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen pharmakokinetischer Exposition und Wirksamkeit bzw. Sicherheit (Exposure-Response-Analysen) • Vergleich der pharmakokinetischen Profile zwischen US-Population und anderen Populationen (z. B. asiatische Patienten) • Weiterführende Analysen zur Identifikation potenzieller Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es liegen keine Hinweise auf Änderungen der primären oder sekundären Zielkriterien nach Studienbeginn vor. Die Zielkriterien wurden vor Beginn der Studie im Studienprotokoll festgelegt und im weiteren Verlauf unverändert beibehalten. Änderungen der Endpunkte sind im vorliegenden Dokument nicht beschrieben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplant war der Einschluss von etwa 200 Patienten, die im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert werden sollten. Diese Planung wurde im Studienverlauf umgesetzt, wobei insgesamt 305 Patienten gescreent wurden, von denen 201 Patienten randomisiert werden konnten. Die randomisierten Patienten wurden nahezu gleichmäßig auf die beiden Behandlungsgruppen verteilt (Serplulimab + Chemotherapie: n = 101; Atezolizumab + Chemotherapie: n = 100). Die Festlegung der Fallzahl basierte auf statistischen Überlegungen zur Bewertung des primären Endpunkts Gesamtüberleben (OS). Die gewählte Stichprobengröße ermöglicht die Schätzung der Hazard Ratio zwischen den Behandlungsarmen unter Anwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Modells sowie die Darstellung der Überlebensverläufe mittels Kaplan-Meier-Methoden. Darüber hinaus erlaubt die Fallzahl eine ausreichende deskriptive Bewertung von Sicherheits- und Wirksamkeitsparametern in der untersuchten Population.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Eine Zwischenanalyse ist geplant. Die Zwischenanalyse soll durchgeführt werden, sobald die Daten zur objektiven Ansprechrate (ORR) von etwa 200 Patienten über einen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Beobachtungszeitraum von 18 Wochen vorliegen. Im Rahmen der Zwischenanalyse werden unter anderem die ORR, die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben (OS) sowie die entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle berechnet. Die Auswertung erfolgt unter Verwendung statistischer Methoden wie dem Cox-Proportional-Hazards-Modell sowie der Kaplan-Meier-Methode. Eine finale Analyse des Gesamtüberlebens ist etwa zwölf Monate nach Rekrutierung des letzten Patienten vorgesehen, um eine umfassende Bewertung der Wirksamkeit zu ermöglichen. Ein unabhängiges Data Monitoring Committee (IDMC) oder spezifische Alpha-Spending-Strategien zur Kontrolle der Gesamtfehlerrate werden im vorliegenden Studienprotokoll nicht beschrieben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme (HLX10 + Chemotherapie versus Atezolizumab + Chemotherapie).
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Derzeit liegen hierzu keine Angaben vor.
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	Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen erfolgt randomisiert im Verhältnis 1:1. Alle Probanden werden zentral über das IWRS/IVRS randomisiert. Jedem Probanden wird eine eindeutige Nummer (Randomisierungsnummer) zugewiesen, die die Zuordnung des Probanden zu einem der beiden Studienarme gemäß dem Randomisierungsschema unter Verwendung eines validierten Computerprogramms kodiert. Die Studie ist als offene (open-label) Studie konzipiert, sodass keine Verblindung der Behandlungszuweisung vorliegt. Patienten, Prüfärzte sowie Sponsor sind über die zugewiesene Behandlung informiert.
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?	Alle Patienten wurden zentral mit dem IWRS/IVRS randomisiert.
11	Verblindung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Eine Beschreibung der Ähnlichkeit der Interventionen ist für die vorliegende Studie nicht relevant, da es sich um eine offene (open-label) Studie handelt und keine Verblindung vorgesehen ist. Die Interventionen unterscheiden sich hinsichtlich des eingesetzten Wirkstoffs (Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie versus Atezolizumab in Kombination mit Chemotherapie) und sind für Patienten sowie Prüfärzte eindeutig erkennbar. Eine Angleichung der Interventionen zur Aufrechterhaltung einer Verblindung ist daher nicht erforderlich. Die Verabreichung der Interventionen im drei Wochen Zyklus ist jedoch vergleichbar. Serplulimab und Atezolizumab werden beide intravenös für 60 min verabreicht, gefolgt von der identischen Vergabe von Carboplatin und Etoposid.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse Sets:</u> Die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgt auf Basis der Intent-to-Treat (ITT)-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst. Die Analysen werden gemäß der zugewiesenen Behandlungsgruppe durchgeführt. Ergänzend wird eine Per-Protocol-Population (PPS) definiert, die Patienten ohne wesentliche Protokollabweichungen umfasst und zur Sensitivitätsanalyse herangezogen wird. Die Sicherheitsanalysen basieren auf dem Safety-Set, das alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben. Pharmakokinetische Analysen werden auf Basis eines separaten PK-Sets durchgeführt. <u>Analyse primärer Zielkriterien:</u> Der primäre Endpunkt ist das Gesamtüberleben (OS), definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Ursache. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Überlebens zensiert. Die Auswertung erfolgt mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Schätzung der Hazard Ratio sowie unter Anwendung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kaplan-Meier-Methode zur Darstellung der Überlebensverläufe und Berechnung medianer Überlebenszeiten. <u>Analyse sekundärer Zielkriterien:</u> Sekundäre Endpunkte wie ORR, PFS, PFS2 und DOR werden gemäß RECIST 1.1 analysiert. Für binäre Endpunkte (z. B. ORR) werden Odds Ratios und Konfidenzintervalle berechnet, während zeitabhängige Endpunkte (z. B. PFS) analog zum OS mittels Kaplan-Meier-Methoden und Cox-Modellen ausgewertet werden. Sicherheitsanalysen erfolgen deskriptiv auf Basis des Safety-Sets und umfassen unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, Vitalzeichen und klinische Untersuchungen. Pharmakokinetische und immunogenitätsbezogene Analysen werden ebenfalls deskriptiv ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Weitere Analysen: Zusätzlich zu den primären und sekundären Analysen sind weiterführende Analysen vorgesehen. Hierzu zählen insbesondere populationspharmakokinetische Analysen sowie Exposure-Response-Analysen (E-R), um den Zusammenhang zwischen Wirkstoffexposition und Wirksamkeit bzw. Sicherheit zu untersuchen. Im Rahmen dieser Analysen wird der Einfluss verschiedener Kovariaten, wie Alter, Körpergewicht, Geschlecht und weitere patientenbezogene Faktoren, auf die Pharmakokinetik von Serplulimab untersucht. Darüber hinaus erfolgt ein Vergleich der pharmakokinetischen Exposition zwischen der US-Population und anderen Populationen (z. B. asiatischen Patienten).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Insgesamt wurden 305 Patienten im Rahmen des Screenings erfasst. Davon erfüllten 104 Patienten die Einschlusskriterien nicht und wurden als nicht geeignet eingestuft. Insgesamt 201 Patienten konnten randomisiert werden und wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme verteilt. Im Serplulimab-Arm wurden 101 Patienten zugeteilt, im Atezolizumab-Arm 100 Patienten. Im Serplulimab-Arm erhielten zwei Patienten keine Studienmedikation. In beiden Behandlungsarmen kam es im Verlauf zu Therapieabbrüchen (Serplulimab-Arm: n = 86; Atezolizumab-Arm: n = 83).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zum Zeitpunkt der Datenauswertung befanden sich im Serplulimab-Arm noch 13 Patienten und im Atezolizumab-Arm 17 Patienten weiterhin unter Behandlung. Der Patientenfluss ist zusätzlich durch ein Flow-Chart visuell dargestellt.
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	a) randomisiert: Insgesamt wurden 201 Patienten randomisiert. Davon wurden 101 Patienten dem Serplulimab-Arm und 100 Patienten dem Atezolizumab-Arm zugeordnet. b) tatsächlich behandelt: Im Serplulimab-Arm erhielten 99 Patienten die geplante Behandlung, während zwei Patienten keine Studienmedikation erhielten. Im Atezolizumab-Arm erhielten alle 100 randomisierten Patienten die geplante Behandlung. c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: Konkrete Angaben zur Anzahl der Patienten, die in die Analyse des primären Zielkriteriums (Gesamtüberleben, OS) eingeschlossen wurden, sind im vorliegenden Datenmaterial nicht explizit ausgewiesen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Analyse auf Basis der randomisierten Population (Intent-to-Treat-Population) erfolgt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nach Randomisierung kam es zu Therapieabbrüchen in beiden Behandlungsarmen. Im Serplulimab-Arm brachen 86 Patienten die Behandlung ab, im Atezolizumab-Arm 83 Patienten. Zudem erhielten 2 Patienten im Serplulimab-Arm keine Studienmedikation. Detaillierte Gründe für die Therapieabbrüche (z. B. Progression, Nebenwirkungen) sind in der vorliegenden Darstellung nicht weiter spezifiziert.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 14,06 Monate (Stand: 18. Februar 2026). Die Rekrutierung umfasste insgesamt 305 gescreente Patienten, von denen 201 randomisiert wurden. Der letzte Patient wurde am 15. Oktober 2025 randomisiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	laufend
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

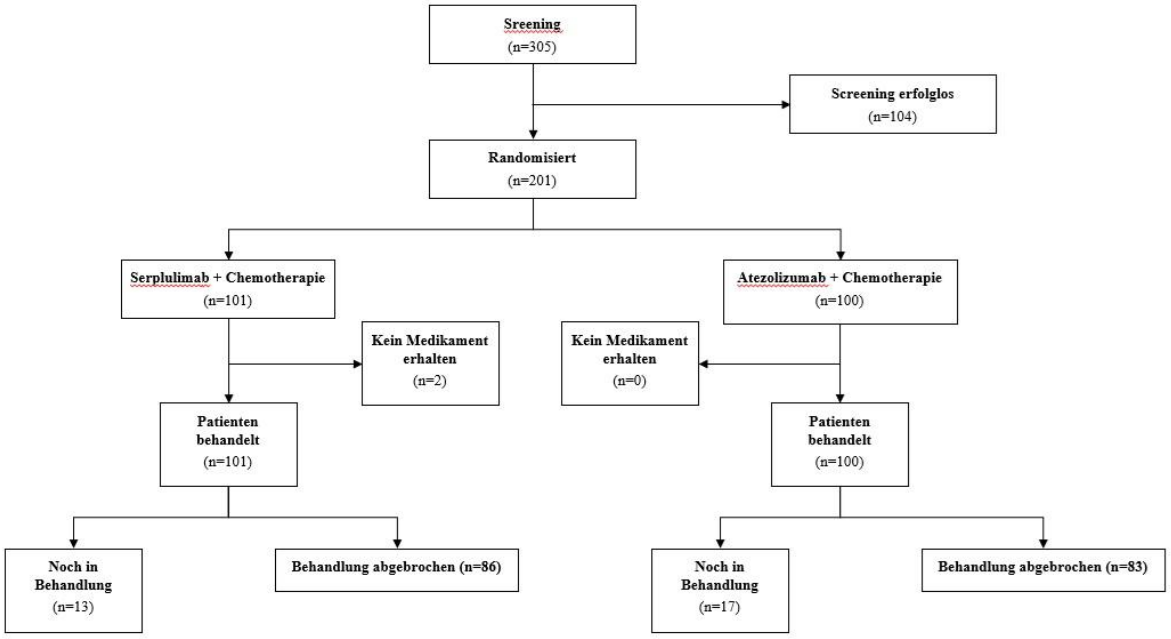


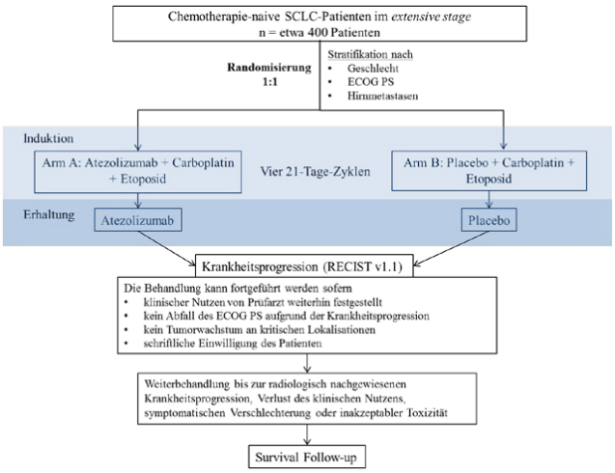
Abbildung 4-8: Patientenflussdiagramm der klinischen Studie ASTRIDE

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMpower133; aus Modul 4 des Herstellerdossiers (47)

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Fragestellung** Die Studie IMpower133 vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (Atezolizumab + Chemotherapie) gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (Placebo + Chemotherapie) bei Patienten mit unbehandeltem kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium „extensive stage“ (Extensive stage small cell lung cancer, ES-SCLC). **Zielkriterien** <u>Ko-primäre Zielkriterien zur Wirksamkeit:</u> • PFS gemäß Beurteilung durch Prüfärzte anhand RECIST v1.1. • OS <u>Sekundäre Zielkriterien zur Wirksamkeit:</u> • ORR gemäß Beurteilung durch Prüfärzte anhand RECIST v1.1. • DOR gemäß Beurteilung durch Prüfärzte anhand RECIST v1.1. • PFS-Rate nach 6 und 12 Monaten. • OS-Rate nach 12 und 24 Monaten. • Zeit bis zur Verschlechterung (TTD = Time-to-Deterioration) der von Patienten berichteten Lungenkrebssymptome wie Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen, Arm-/Schulterschmerzen oder Müdigkeit auf Grundlage des Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) und des ergänzenden Lungenkrebsmoduls (QLQ-LC13) der European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC). <u>Sicherheitsziele</u> • Sicherheit und Verträglichkeit von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid • Häufigkeit des Neuauftretens und Titer von ADA, auch bezeichnet als Anti-therapeutischer Antikörper (ATA = Anti-therapeutic antibody), gegen Atezolizumab und Untersuchung des möglichen Zusammenhangs zwischen der Immunantwort und Pharmakokinetik, Pharmakodynamik sowie Sicherheit und Wirksamkeit. <u>Pharmakokinetische Ziele</u> • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid bei Patienten mit unbehandeltem ES-SCLC. <u>Explorative Ziele</u>

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bewertung der prüfarztbeurteilten Endpunkte PFS, ORR, and DOR entsprechend der modifizierten RECIST-Kriterien für den Atezolizumab-Arm in der ITT Population. • Bewertung des Zusammenhangs zwischen Tumor-Biomarkern (inklusive aber nicht begrenzt auf Programmed death-ligand 1 (PD-L1), Programmed death 1 (PD-1), bTMB und weitere), bestimmt durch Immunhistochemie (IHC) oder quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR = Quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction), Next generation sequencing (NGS), und/oder weitere Wirksamkeitsmaße. • Beurteilung prädiktiver, prognostischer und pharmakodynamischer explorativer Biomarker in archiviertem und/oder frischem Tumorgewebe, Blut, Plasma und deren Assoziation mit dem Krankheitsstatus, Resistenzmechanismen und/oder dem Ansprechen auf die Studienbehandlung. • Bewertung und Vergleich des Gesundheitsstatus der Patienten mittels European Quality of Life 5 Dimension 5 Level (EQ-5D-5L) zur Ableitung von Nutzwerten für gesundheitsökonomische Erstattungsmodelle. • Bewertung der Auswirkungen von Atezolizumab + Chemotherapie gegenüber Placebo + Chemotherapie gemessen als Änderung ggü. dem Ausgangswert (Baseline) auf PRO, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL = Health-related quality of life), lungenkrebsassoziierte Symptome, physische Funktion und Gesundheitsstatus mittels European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire EORTC QLQ-C30 und LC13. • Evaluation der Auswirkungen der Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid) auf periphere und tumorspezifische T-Zell Populationen während und nach der Induktionstherapie sowie des Zusammenhangs mit Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten. **Statistische Hypothese** Therapievergleiche basieren auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Falls die Nullhypothese bezüglich OS auf einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,045 abgelehnt würde, sollte das PFS auf dem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 überprüft werden. Andernfalls war das PFS auf dem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,005 zu testen. Null- und Alternativhypothese wurden in Bezug auf die Überlebensfunktionen $S_{PFS_A(t)}$ in Arm A und $S_{PFS_B(t)}$ in Arm B formuliert: H0: $S_{PFS_A(t)} = S_{PFS_B(t)}$ gegenüber H1: $S_{PFS_A(t)} \neq S_{PFS_B(t)}$ Mittels Kaplan-Meier-Methode wurden das mediane PFS für jeden Behandlungsarm geschätzt, um die Überlebenszeitkurven für jeden Behandlungsarm zu ermitteln. Zur Berechnung des 95 % Konfidenzintervalls für das mediane PFS für jeden Behandlungsarm wurden

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Brookmeyer-Crowley-Methode und die Log-Log-Transformation für die Normalverteilung angewendet. Das HR = $\lambda_{PFS_A} / \lambda_{PFS_B}$, wobei λ_{PFS_A} und λ_{PFS_B} das Risiko für ein PFS-Ereignis in Arm A beziehungsweise Arm B repräsentieren, wurden anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt; die gleichen Stratifizierungsvariablen wurden dem stratifizierten Log-Rank-Test zugrunde gelegt und das 95 % Konfidenzintervall mittels Normalverteilung geschätzt. Zudem wurden Ergebnisse einer nicht stratifizierten Analyse vorgelegt. Das OS wurde unter Anwendung der gleichen Methoden analysiert wie das PFS. Therapievergleiche erfolgten mittels stratifiziertem Log-Rank-Test. Falls die Nullhypothese bezüglich des PFS auf einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,005 abgelehnt würde, sollte das OS auf dem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 überprüft werden. Anderenfalls war das OS auf dem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,045 zu testen. Für das OS waren insgesamt zwei Analysen geplant, darunter eine Interimanalyse. Falls der dem stratifizierten Log-Rank-Test zugehörige, beidseitige p-Wert niedriger als oder gleich dem beidseitigen Signifikanzniveau der entsprechenden Analyse ausfallen würde, war die Nullhypothese zurückzuweisen. Die Null- und die alternative Hypothese wurden in Bezug auf die Überlebensfunktionen $S_{OS_A(t)}$ in Arm A und $S_{OS_B(t)}$ in Arm B formuliert: H0: $S_{OS_A(t)} = S_{OS_B(t)}$ gegenüber H1: $S_{OS_A(t)} \neq S_{OS_B(t)}$. **China-Erweiterungskohorte** Für die China-Erweiterungskohorte wurde eine separate Analyse durchgeführt, in der die Daten von allen Patienten, die an von der China Food and Drug Administration (CFDA) anerkannten Standorten (d. h. sowohl während der globalen Rekrutierungsphase als auch während der erweiterten Rekrutierungsphase in China) aufgenommen, kombiniert und zusammengefasst wurden. Daten aus der China-Erweiterungskohorte werden nicht in die Primäranalyse und den CSR der globalen Studienpopulation einbezogen. Das primäre Wirksamkeitsziel der China-Erweiterungskohorte war, ob der Behandlungseffekt von Atezolizumab plus Carboplatin plus Etoposid, gemessen am OS und PFS, bei chinesischen Patienten konsistent zum Behandlungseffekt in der globalen Studienpopulation der IMpower133 war. Daher war die China-Erweiterungskohorte nicht darauf gepowert, eine statistische Signifikanz der Wirksamkeit zu zeigen und es wurden keine formalen Hypothesentests durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in einem separaten Report berichtet. Die statistischen Details dazu wurden im SAP dokumentiert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	IMpower133 ist eine randomisierte zweiarmige doppelblinde parallele multizentrische Placebo-kontrollierte Phase I/III-Studie, zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid im Vergleich zur Behandlung mit Placebo, Carboplatin und Etoposid von Patienten mit unbehandeltem kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium „Extensive Stage“ (Extensive stage small cell lung cancer, ES-SCLC).

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		 Abbildung 5: Geplantes Design der Studie IMpower133 Die Patienten (n = 403) wurden im Verhältnis 1:1 den Studienarmen A (Atezolizumab + Chemotherapie) und B (Placebo + Chemotherapie) mittels permutierter Block-Randomisierung zugeteilt. In der Induktionsphase von vier Zyklen mit einer Zykluslänge von 21 Tagen wurde den Patienten die Studienmedikation in der Reihenfolge Atezolizumab-Carboplatin-Etoposid (Arm A) bzw. Placebo-Carboplatin-Etoposid (Arm B) intravenös verabreicht. Nach der Induktionsphase erhielten die Patienten eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab bzw. Placebo alle drei Wochen. <u>China-Erweiterungskohorte</u> Nachdem ca. 400 Patienten in der Studie randomisiert wurden und mindestens ein Patient während der globalen Rekrutierungsphase in China in die Studie eingeschlossen wurde, wird die globale Rekrutierungsphase beendet. Es werden etwa 100 chinesische Patienten in eine China-Erweiterungskohorte rekrutiert. In der Erweiterungskohorte wurden die Patienten (n = 110) analog der globalen Studie im Verhältnis 1:1 auf die Studienarmen A (Atezolizumab + Chemotherapie) und B (Placebo + Chemotherapie) randomisiert und unter dem gleichen Studienprotokoll behandelt und analysiert. An den Stellen, an denen es relevante Änderungen zur globalen Studienpopulation gibt, wird dies in der CONSORT-Tabelle explizit hervorgehoben.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Änderungen des Studienprotokolls** Die erste Version des Protokolls wurde am 08. Dezember 2015 veröffentlicht und insgesamt vier Mal adaptiert. Die wesentlichen Änderungen sind nachfolgend dargestellt. <u>Protokolländerung 1 (Version 2) – 08. Juni 2016</u> Diese Änderung erfolgte gemäß Anforderung der Voluntary-Harmonization-Procedure (VHP) und repräsentiert ein „VHP-only“ Protokoll:

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Bezeichnung der Studienphase wurde im gesamten Protokoll von Phase III auf Phase I/III geändert. • Es wurde die Möglichkeit ergänzt, dass es Patienten, welche durch die Behandlung mit Atezolizumab einen klinischen Nutzen erfuhren, gestattet ist, die Behandlung mit Atezolizumab im Falle eines frühen Abbruchs der Studie nach Ermessen des zuständigen Prüfarztes fortzuführen. <u>Protokolländerung 2 (Version 3) – 25. August 2016</u> Version 3 des Studienprotokolls ersetzte die Versionen 1 und 2. Nachfolgend sind alle Änderungen aufgeführt, die seit Version 1 vorgenommen wurden. • Die Bezeichnung der Studienphase wurde, wo zutreffend, im gesamten Protokoll von Phase III auf Phase I/III geändert. • Zur Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie wurde als sekundäres Zielkriterium die Zeit bis zum Ansprechen (TT = Time-to-Response) gemäß Beurteilung durch die Prüfärzte hinzugefügt. Die TTR wird unter Bezugnahme auf jene Patienten der ITT-Population beurteilt, die laut den Prüfärzten ein objektives Ansprechen in Übereinstimmung mit den RECIST v1.1 zeigten. • Eine zu diesem Zeitpunkt vorgenommene Erläuterung verweist darauf, dass eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels während der Erhaltungsphase gemäß dem lokalen Pflegestandard zulässig und auf der für die prophylaktische Bestrahlung des Schädels eingerichteten eCRF-Seite zu melden war. • Weiterhin erfolgte die Ergänzung, dass eine Bestrahlung des Thorax mit kurativer Intention oder dem Ziel einer Eliminierung der residualen Erkrankung, anders als eine palliative Bestrahlung des Thorax, unzulässig war. • Bei den Kriterien für ein Fortführen der Studienbehandlung über eine radiologisch festgestellte Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 hinaus wurde das Kriterium des Fehlens von Symptomen und Anzeichen, einschließlich einer eindeutig auf eine Krankheitsprogression hindeutenden Verschlechterung der Laborwerte, gestrichen. • Hinzugefügt wurde die Möglichkeit, dass es Patienten, die durch die Behandlung mit Atezolizumab einen klinischen Nutzen erfuhren, gestattet sein würde, die Behandlung mit Atezolizumab im Falle eines frühen Abbruchs der Studie nach Ermessen des zuständigen Prüfarztes fortzuführen. • Die Einschlusskriterien wurden dahingehend ergänzt, dass Patienten, die zuvor bereits eine Chemoradiotherapie zur Behandlung eines begrenzten SCLC (Limited disease) erhalten haben, nur mit kurativer Intention behandelt worden sein durften und seit des letzten Chemotherapie-, Strahlentherapie- oder Chemoradiotherapiezyklus seit Diagnose des SCLC ein

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		behandlungsfreies Intervall von mindestens sechs Monaten erfahren haben müssen. • Die Einschlusskriterien asymptomatische ZNS-Metastasen betreffend wurden dahingehend geändert, dass keine Hinweise auf eine zwischenzeitliche Progression zwischen Ende der ZNS-gesteuerten Therapie und der Randomisierung vorliegen durften. Darüber hinaus wurde die Anforderung gestrichen, dass innerhalb von sieben Tagen nach der Randomisierung keine stereotaktische Bestrahlung vorgenommen worden sein durfte. • Von der 27-tägigen Halbwertszeit von Atezolizumab ausgehend, wurde die Nutzung einer Empfängnisverhütung durch weibliche Patienten auf fünf Monate nach der letzten Dosis Atezolizumab/Placebo ausgedehnt. Ferner wurden weibliche Patienten angewiesen, den zuständigen Prüfarzt über eine eventuelle Schwangerschaft zu informieren, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament oder in einem Zeitraum von fünf Monaten nach der letzten Dosis Atezolizumab/Placebo eintrat. • Es erfolgte eine Klärung dahingehend, dass Patienten mit Verweilkathetern ungeachtet ihrer Drainagehäufigkeit zugelassen waren. • Das Ausschlusskriterium eine unkontrollierte oder symptomatische Hyperkalzämie betreffend wurde dahingehend überarbeitet, dass die Definition der Laboranforderungen zu Calcium, ionisiertem Calcium und korrigiertem Serumcalcium entfernt wurde. • Die Ausschlusskriterien dahingehend konkretisiert, dass Patienten mit einer Vorgeschichte von autoimmunbezogener Hypothyreose, die mit Schilddrüsenersatzhormonen behandelt worden waren, und Patienten mit kontrollierter Typ-I-Diabetes mit Insulintherapie für eine Studienteilnahme zugelassen waren. • Das Ausschlusskriterium bezüglich eines positiven HIV-Tests (Humanes Immundefizienzvirus) wurde insofern konkretisiert, dass alle Patienten auf HIV getestet werden mussten und Patienten mit positiven Testergebnissen ausgeschlossen wurden. • Nach Revision eines Ausschlusskriteriums wurde auch ein zerebrovaskulärer Unfall als signifikante Herz-Kreislauf-Erkrankung ausgewiesen. • Patienten mit Erkrankungen oder sonstigen Umständen, die ihre Fähigkeit, den Studienablauf zu verstehen, ihm zu folgen und/oder ihn einzuhalten, beeinträchtigten, wurde als ein allgemeinmedizinisches Ausschlusskriterium hinzugefügt. • Die Revision eines weiteren Ausschlusskriteriums bestand darin, dass Patienten innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung sowie während der Behandlung und weitere fünf Monate nach der letzten Dosis Atezolizumab/Placebo keine Lebendimpfung erhalten durften.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• In den Ausschlusskriterien wurden Angaben zur Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Kortikosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und Anti-Tumornekrosefaktor-[TNF-]Wirkstoffe) in einem Zeitraum von sieben Tagen vor der Randomisierung spezifiziert. Patienten, die akute, systemische Immunsuppressiva erhalten haben (z. B. Kortikosteroide gegen Übelkeit, Erbrechen oder für das Management von bzw. als Prämedikation gegen allergische Reaktionen), konnten in Rücksprache mit und mit der Zustimmung des Medical Monitor aufgenommen werden. In diesen Fällen wurden zudem der Bedarf und die Dauer einer Auswaschung im Vorfeld der Randomisierung ebenfalls in Rücksprache mit dem Medical Monitor festgesetzt. • Eine klärende Änderung verweist darauf, dass Proben zur Überprüfung der PK und ADA von allen Patienten zu sammeln waren, um das Allocation Concealment zu wahren sowie darauf, dass die Behandlungszuweisung den für die Durchführung der PK- und ADA-Tests verantwortlichen Mitarbeiter des Sponsors gegenüber offengelegt werden würde, damit sie die für die Analyse geeigneten Proben bestimmen konnten. Proben von zum Placebo-Arm randomisierten Patienten wurden nur auf Anfrage hinsichtlich ihrer Atezolizumab-Konzentration überprüft. Atezolizumab-ADA-Proben, die an Tag 1 des 1. Zyklus genommen wurden, konnten für alle Patienten analysiert werden, während nachfolgend genommene Proben von zum Komparatorarm randomisierten Patienten nur auf Anfrage auf ADA überprüft werden sollten. • Es wurde klargestellt, dass die Behandlungszuweisung dem Sponsor gegenüber zum Zeitpunkt der konfirmatorischen Analyse des PFS entblindet werden wird. • Die Erläuterung, dass Zyklen, die keine Chemotherapie vorsahen, nicht der Gesamtzahl an Induktionschemotherapiezyklen zuzurechnen waren, wurde ergänzt. • Eine klärende Anmerkung mit dem Verweis, dass die Dosierung der Chemotherapie der im Protokoll aufgeführten Dosierung entsprechen sollte und dass die Infusionszeiten der Chemotherapie hingegen mit dem lokalen Pflegestandard in Einklang gebracht werden konnten, wurde ergänzt. • Pflanzliche Therapien wurden als verbotene Therapien gestrichen und die Aussage ergänzt, dass von der gleichzeitigen Anwendung pflanzlicher Therapien abgeraten wird, da über deren pharmakokinetischen Eigenschaften, Sicherheitsprofile und potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen keine Aussage getroffen werden können. Die Anwendung pflanzlicher Therapien war nach Ermessen des zuständigen Prüfarztes gestattet, sofern keine Wechselwirkungen mit den Studienmedikamenten bekannt

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		waren und sie nicht in kurativer Intention bzgl. der Krebserkrankung verabreicht wurden. • Betreffend das Screenings wurde darauf hingewiesen, dass zum Zeitpunkt der Voruntersuchung entweder ein CT (Computertomographie)- oder ein MRT-Scan (Magnetresonanztomographie) des Beckens erforderlich war. • Bezüglich der Überprüfung der Schilddrüsenfunktion wurde konkretisiert, dass das Gesamt-Triiodthyronin (T3) nur an Standorten analysiert werden sollte, an denen nicht zugleich das freie T3 überprüft wurde. • Aufgrund einer Revision der klinischen Daten zu Atezolizumab wurde die Anforderung Untersuchung auf das Epstein-Barr-Virus betreffend gestrichen. • Eine weitere Erläuterung verwies darauf, dass eine Untergruppe von circa 40 Patienten an ausgewählten Standorten zusätzlichen PK-Tests auf Carboplatin und Etoposid unterzogen werden sollte. • Biomarker-Blutproben sollen nicht während der Voruntersuchung genommen werden. Die Blutprobe für die Biomarker-Ausgangswerte sollte an Tag 1 von Zyklus 1 genommen werden und die Proben sollten vor der Verabreichung eines Studienmedikaments genommen werden. • Eine Erläuterung erfolgte dahingehend, dass eine Tumorprobe aus der Zeit vor der Behandlung aus Archiv- oder frischem Gewebe vorliegen durfte und diese im Vorfeld der Randomisierung oder innerhalb von vier Wochen nach der Randomisierung gemeinsam mit dem assoziierten Pathologiebericht eingereicht werden sollte. Obwohl alle verfügbaren Gewebeproben eingereicht werden konnten, wurden darüber hinaus bevorzugte Probenarten aufgenommen. Es wurde nachdrücklich dazu aufgefordert, die repräsentativen Tumorproben für eine explorative Analyse der Biomarker, inkl., aber nicht beschränkt auf den PD-L1-Status, in Paraffinblöcken (bevorzugt) oder auf zehn (oder mehr) seriellen, frisch geschnittenen, ungefärbten Trägern einzureichen. Auf Anfrage des Prüfarztes kann Foundation Medicine bei auswertbaren Gewebeproben aus der Zeit vor der Behandlung ein NGS durchführen. • Tumorgewebeproben aus der Zeit vor der Behandlung von Patienten, die als für die Aufnahme in die Studie ungeeignet erachtet wurden, waren nicht später als sechs Wochen nach der Eignungsbestimmung zurückzugeben. • Ergänzt wurden bevorzugte Probearten für optionale Tumorproben nach Abschluss der Induktionstherapie. Darüber hinaus wurde ein Verweis ergänzt, dass Foundation Medicine auf Anfrage des Prüfarztes bei auswertbaren Gewebeproben eine NGS durchführen kann. • Erläutert wurde, dass, sofern klinisch möglich, zum Zeitpunkt der radiologischen Progression die Durchführung einer Tumorbiopsie empfohlen wurde, vorzugsweise innerhalb von 40 Tagen nach der

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		radiologischen Progression oder vor dem Beginn der nächsten Krebstherapie, je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintrat. Darüber hinaus wurden bevorzugte Probearten genannt und darauf verwiesen, dass Foundation Medicine auf Anfrage des Prüfarztes bei auswertbaren Gewebeproben eine NGS durchführen kann. • Es wurde klargestellt, dass Serumproben für PK- und Immunogenitätsanalysen, die für die zusätzliche Methodenentwicklung, die Validierung von Testverfahren und die Kennzeichnung genutzt werden konnten, nicht später als fünf Jahre nach der Fertigstellung des abschließenden klinischen Studienberichts vernichtet werden mussten. • Anwendungshäufigkeit der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 der EORTC sowie des Fragebogens EQ-5D-5L wurde modifiziert. Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 absetzten (z. B. Toxizität), mussten diese Fragebögen bei jedem Tumorbewertungstermin bis zur Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 ausfüllen, sofern der jeweilige Patient seine Einwilligung nicht zurückzog oder der Sponsor die Studie beendete, je nachdem, welcher Fall zuerst eintrat. • Patienten, deren Muttersprache auf dem ePRO-Gerät nicht verfügbar war oder die nach der entsprechenden Einweisung seitens des Prüfarztes als unfähig erachtet wurden, ihre ePRO-Beurteilung einzugeben, wurden von der Teilnahme an den ePRO-Beurteilungen freigestellt. • Es wurde klargestellt, dass Beurteilungen, die innerhalb von 96 Stunden vor Tag 1 des 1. Zyklus erfolgt waren, nicht an Tag 1 des 1. Zyklus wiederholt werden mussten. • Die mit Atezolizumab assoziierten Risiken wurden aktualisiert und es wurde Bezug auf die Prüferinformation (Investigator-Broschüre) genommen. • Es wurde erläutert, dass, falls nach Auffassung des zuständigen Prüfarztes eine Toxizität ausschließlich auf einen Bestandteil der Studienbehandlung zurückzuführen war und die Dosis oder Verabreichung dieses Bestandteils verzögert oder angepasst wurde, keine Anpassung der Dosis oder Verabreichung der anderen Bestandteile der Studienbehandlung erforderlich war und diese, sofern keine Kontraindikation vorlag, verabreicht werden konnten. • Der maximale Zeitraum, über die Gabe von Atezolizumab sistiert werden konnte, beträgt 105 Tage nach der letzten Dosis Atezolizumab; Ausnahmen setzen die Zustimmung des Medical Monitor voraus. • Die Richtlinien für die Anpassung der Carboplatin- und Etoposid-Dosen wurden zugunsten ihrer Verständlichkeit und Folgerichtigkeit überarbeitet. • Erläuternd wurde ergänzt, dass eine Hospitalisierung aufgrund des Bedarfs eines Patienten an ambulanter Pflege außerhalb der

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		üblichen Öffnungszeiten einer Ambulanz, statt als SUE als UE gemeldet werden sollte. Die Forderung nach einer Untersuchung der Tumorreaktion im Zuge des Besuchs bei Absetzen der Behandlung wurde entfernt. • Die Forderung nach einer Urinanalyse, die in allen Behandlungszyklen und im Zuge des Besuchs bei Absetzen der Behandlung vorgenommen werden sollte, wurde entfernt. Somit war die Urinanalyse lediglich im Zuge der Voruntersuchung erforderlich und sollte im weiteren Verlauf der Studie nur bei klinischer Indikation durchgeführt werden. • Es wurden Erläuterungen zur Definition des SCLC mit beschränkter beziehungsweise extensiver Ausbreitung und weiterer Angaben ergänzt. <u>Protokolländerung 3 (Version 4) – 29. August 2017</u> • Der SAP und das Timing für die Wirksamkeitsanalysen zu PFS und OS im Zuge der globalen Studie wurden modifiziert. Das OS-Ereignis-Patienten-Verhältnis für die Interimanalyse des OS wurde von 45 % auf 55 % angehoben, während das Verhältnis für die abschließende OS-Analyse von 74 % auf 70 % abgesenkt wurde. Die Interimanalyse des OS für den Zeitpunkt, an dem 258 OS-Ereignisse eingetreten sein würden, wurde entfernt. Infolge dieser Änderungen wurden für die abschließende OS-Analyse 280 Todesfälle erforderlich, welche geschätzt 31 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten erreicht sein würden – ggü. 298 OS-Ereignissen nach 37 Monaten und einem Ereignis-Patienten-Verhältnis von 74 %. Diese Änderungen erfolgten, um Konsistenz mit weiteren Studien des Atezolizumab-Erstlinien-Lungenkrebsprogramms zu gewährleisten. Die Multiplizitätsstrategie wurde von einer Alpha-Verteilung auf ein gruppensequenzielles Holm-Verfahren umgestellt, sodass das für PFS verwendete Alpha bei signifikantem PFS für das OS wiederverwendet werden kann, und vice versa, um Alpha möglichst effizient zu nutzen und die statistische power zu maximieren. • Die sekundären Zielkriterien und Parameter bezüglich der durch die Prüfärzte beurteilten Zeitspanne des Ansprechens (TIR = Time-in-Response) und der TTR gemäß RECIST v1.1 wurden entfernt, um Konsistenz mit weiteren Studien des Atezolizumab-Erstlinien-Lungenkrebsprogramms zu gewährleisten. • Die explorativen Zielkriterien und Parameter bezüglich der durch die Prüfärzte beurteilten Krankheitskontrollrate (DCR = Disease control rate), der TIR und TTR gemäß modifizierter RECIST v1.1 sowie des PFS, OS, der ORR, der DOR, TIR, TTR und DCR in der PD-L1 spezifizierten Population und das durch die Prüfärzte beurteilte DCR gemäß RECIST v1.1 wurden entfernt, um

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Konsistenz mit weiteren Studien des Atezolizumab-Erstlinien-Lungenkrebsprogramms zu gewährleisten. • Die Definition des Studienendes wurde aktualisiert. Die Studie sollte als beendet erachtet werden, sobald alle folgenden Kriterien erfüllt sein würden: der letzte Besuch des letzten Patienten (LPLV = Last patient last visit) hat stattgefunden (d. h., der letzte Patient der globalen Studie und der erweiterten Aufnahmephasen in China); unter den randomisierten Patienten der globalen Aufnahmephasen wurden circa 280 Todesfälle beobachtet und in der in China aufgenommenen ITT-Population sind genügend OS-Ereignisse eingetreten. • Der Zweck einer Not-Entblindung wurde weiter erläutert. Wird Entblindung für das Management eines UE erforderlich, bei welchem die Maßnahmen durch Kenntnis der Behandlungszuweisung beeinflusst werden, war der zuständige Prüfarzt berechtigt, den Behandlungscode mittels IxRS zu brechen. • Erläuterung, dass bei der Voruntersuchung Vitalzeichen gemessen und erfasst wurden. • Es wurde ein Zeitfenster für das Ausfüllen der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 der EORTC sowie des EQ-5D-5L PRO während der Nachbeobachtung (Survival Follow-up) hinzugefügt. Diese Fragebögen sollten bei jedem geplanten Besuch während der Studienbehandlung sowie während der Nachbeobachtung drei Monate (± 30 Tage) und sechs Monate (± 30 Tage) nach einer radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 (oder nach drei Monaten [± 30 Tage] und sechs Monaten [± 30 Tage] nach dem Absetzen der Behandlung im Falle von Patienten, die die Studienbehandlung nach einer Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 fortgesetzt hatten) auf dem elektronischen PRO-Tablet ausgefüllt werden. • Ergänzt wurde die Erläuterung, dass alle Patienten in regelmäßigen Abständen kontaktiert werden sollten, um Informationen zum Überleben und neuen Krebstherapien zu erhalten, sofern der jeweilige Patient seine Studienteilnahme nicht widerrufen hat. Hat ein Patient seinen Rücktritt von der Studienteilnahme erklärt, soll diese vonseiten des Prüfarztes unterzeichnete Erklärung den Quelldokumenten hinzugefügt werden. • Falls dem Versorgungsstandard der jeweiligen Region entsprechend, sollen Hydrogencarbonat- oder Gesamt-CO_2-Werte erfasst werden. • Das Verfahren zur Meldung von Todesfällen und Ereignissen, welche nach dem UE-Berichtszeitraum eintraten, sowie die Anweisungen zur Meldung von zu Hospitalisierung führenden UEs wurde erläutert. • Die Berichtsverfahren für Todesfälle wurden modifiziert, um die Nutzung des Begriffs „plötzlicher Tod“ („sudden death“) im UE-

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt des eCRF zu vermeiden, sofern er nicht um die mutmaßliche Todesursache (z. B. „plötzlicher Herztod“) ergänzt wird, da die Nutzung des Begriffs „plötzlicher Tod“ eine an den Standort gerichtete Anfrage vonseiten des Sponsors zur Klärung der Todesursache erfordern würde. • Hinzugefügt wurde, dass der Sponsor UE nicht aus PRO-Daten ableiten darf und von den Studienzentren nicht erwartet wurde, PRO-Daten hinsichtlich UE zu überprüfen. • Das durch eine zusätzliche Zensierungsregel bezüglich verpasster Besuche definierte PFS wurde in eine Sensitivitätsanalyse abgeändert, um Konsistenz mit weiteren Studien des Atezolizumab-Erstlinien-Lungenkrebsprogramms zu gewährleisten. • Die Auswirkungen einer nicht protokollgemässen Krebstherapie auf das OS sollten mittels Sensitivitätsanalyse beurteilt werden, indem der Tag vor Initiierung der nicht protokollgemässen Therapie als Stichtag für die Zensur gilt, um Konsistenz mit weiteren Studien des Atezolizumab-Erstlinien-Lungenkrebsprogramms zu gewährleisten. Erläutert wurde zudem, dass der Sponsor alle Protokollabweichungen überprüft hat und prospektive Anfragen nach Protokollabweichungen nicht zugelassen waren. <u>Protokolländerung 4 (Version 5) – 27. Februar 2018</u> Protokoll GO30081 Version 5 umfasste eine länderspezifische Änderung, um der Forderung der spanischen Gesundheitsbehörde (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) Folge zu leisten, welche vorgab, Richtlinien zur Betreuung Atezolizumab-spezifischer UE in das Protokoll aufzunehmen, die auch den Prüfinformation (Investigator-Broschüre) hinzugefügt wurden <u>Protokolländerung 5 (Version 6) – 28. Oktober 2018</u> Das Protokoll GO30081 Version 5 wurde geändert, um die Liste der Risiken für Atezolizumab zu aktualisieren. Des Weiteren wurden die Leitlinien bezüglich der Behandlung von Patienten mit Atezolizumab-assoziierten UE überarbeitet, um Nephritis einzuschließen. Weitere kleine Änderungen wurden vorgenommen, um die Übersichtlichkeit und Einheitlichkeit zu verbessern. Substanzielle neue Informationen erscheinen in Kursivschrift. Diese Änderung stellt eine kumulative Änderung zum Originalprotokoll dar. <u>Protokolländerung 6 (Version 7) – 06. März 2019</u> Das Protokoll GO30081 Version 6 wurde zuvor lokal geändert (Spanien und China). Diese Änderungen wurden dann in die globale Version (Version 7) aufgenommen. Zusätzlich gibt es einige Änderung die komplett neu sind (bisher nicht Teil von lokalen Veränderungen). Die kumulierten Änderungen aus den lokalen Ergänzungen sowie die neuen Änderungen beinhalten folgendes: • Zur Klarstellung der Definition „Studienende“ wurde eine textliche Passage hinzugefügt, um deutlich zu machen, dass Patienten, die immer noch eine Studienbehandlung erhalten oder

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sich in der Nachbeobachtung befinden, möglicherweise in eine nicht-interventionelle Studie aufgenommen werden können (Abschnitt 3.2). • Um die Verwendung von Proben nach dem Widerruf der Einwilligung des Patienten zu klären, wurde ein weiterer Abschnitt hinzugefügt (Abschnitt 4.5.6). • Es wurde klargestellt, dass nach Widerruf der Einwilligung zur Teilnahme im Roche Clinical Repository (RCR), die verbleibenden RCR-Proben zerstört werden oder nicht mehr dem Patienten zugeordnet werden können. Des Weiteren wurden Anweisungen bezüglich des Widerrufs der Einwilligung zur Teilnahme im RCR nach Beendigung der Studie am Prüfzentrum (Site closure) dahingehend verändert, dass der Prüfer den Sponsor per E-Mail mit Angabe der Studien- und Patientennummer (global_rcr-withdrawal@roche.com) informieren muss, sobald ein Patient die Einwilligung widerruft. • Es wurden Änderungen hinzugefügt, um das Protokoll mit dem SAP (Version 2 und Version 3) für die globale Kohorte abzustimmen: o Der SAP Version 1 der Studie GO30081 wurde geändert, um den Zeitrahmen für die finale statistische Analyse vor Datenbanksperre (Database lock) und Entblindung festzulegen. In SAP Version 1 war die Durchführung der Interim- und finalen Analyse des OS geplant nachdem 220 bzw. 280 Todesfälle auftraten, d. h. wenn bei 55 % bzw. 70 % der Patienten ein Ereignis auftrat. Aktuelle Daten aus der Studie GO29436, die außerhalb der Studie GO30081 liegen, weisen darauf hin, dass der Behandlungseffekt auf das OS möglicherweise verzögert ist und eine genaue Einschätzung des Ausmaßes des Behandlungseffektes länger als ursprünglich erwartet dauert. Demzufolge wurde die Interim- und finale Analyse zu späteren Zeitpunkten geplant, d. h. wenn das Todesereignis zu Patienten-Verhältnis 60 % bzw. 77 % erreicht, was 240 Ereignissen für die OS-Interimanalyse und 306 Ereignissen für die finale OS-Analyse entspricht. Das Timing der Analyse des PFS wird entsprechend angepasst und sollte zeitgleich mit der OS-Interimanalyse stattfinden. Zu diesem Zeitpunkt werden 295 PFS-Ereignisse erwartet (Abschnitte 3.2, 6.1, und 6.8.1). o Der SAP Version 2 der Studie GO30081 wurde aufgrund des potenziellen Risikos einer Überstratifizierung, vor Datenbanksperre (Database lock) und Entblindung, geändert (Akazawa et al. 1997). Wenn mindestens ein Stratum (d. h. eine Kombination auf Ebene der Stratifizierungsfaktoren zwischen Geschlecht [männlich

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vs weiblich], Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Performances Status [0 vs 1], und Vorhandensein von Hirnmetastasen [Ja vs Nein] per IxRS) weniger als 10 Ereignisse hat (PFS oder OS), wird der Stratifizierungsfaktor (einer von drei Stratifizierungsfaktoren: Geschlecht, ECOG Performances Status und Vorhandensein von Hirnmetastasen per IxRS) mit der geringsten Anzahl an Patienten aus der stratifizierten Analyse ausgeschlossen. Die Ausschließung von Stratifizierungsfaktoren wird fortgesetzt bis kein Stratum mit weniger als zehn Ereignissen vorliegt (PFS oder OS Ereignisse). Die endgültige Anzahl an Stratifizierungsfaktoren, die in stratifizierten Analysen verwendet werden, werden auf alle Endpunkte, wo stratifizierte Analysen geplant sind, angewendet (Abschnitte 6.4 und 6.4.1). • Der SAP und der Zeitpunkt für die Wirksamkeitsanalysen bezüglich PFS und OS in der China-Erweiterungskohorte wurden angepasst (Abschnitt 6.1.1). Die PFS-Analyse wird durchgeführt, wenn ungefähr 90 PFS-Ereignisse in der China Erweiterungskohorte aufgetreten sind, was einer Wahrscheinlichkeit von 74,5 % entspricht, einen wie in der Globalen Studie beobachteten Behandlungseffekt von 50 % zu erreichen. Die OS-Analysen werden durchgeführt, wenn etwa 55 Todesfälle in der China Erweiterungskohorte aufgetreten sind und werden durch längere Nachbeobachtung aktualisiert, wenn ungefähr 83 Ereignisse in der gleichen Population aufgetreten sind. Diese Änderungen werden nach dem Auslesen der Daten (Data readout) der Globalen Kohorte eingeführt, welche die positive Wirkung von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid als Erstlinientherapie für Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage) gezeigt hat. • Abschnitt 5.1.1 wurde geändert, um den derzeitigen Risikobezeichnungen von Atezolizumab zu entsprechen. Informationen bezüglich der Behandlung von Atezolizumab-spezifischen UE wurden in einem neuen Anhang eingeführt (Anhang 12). In diesem Anhang befinden sich auch neue Richtlinien für den Umgang mit Myositis und textliche Passagen in Bezug auf die Tatsache, dass die systemische Immunaktivierung ein potenzielles Risiko mit Atezolizumab ist, unabhängig davon, ob Atezolizumab allein oder in Kombination mit anderen immunmodulierenden Präparaten verabreicht wird. Die Abschnitte 5.1.1, 5.1.5, 5.1.6.1 und 5.1.8 wurden aktualisiert (und Abschnitt 5.1.6.1 wurde in Anhang 12 verschoben), um die Ergänzung von Anhang 12 anzupassen.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Definition des Konsistenz-Kriteriums wurde aus Abschnitt 6.9 (China Subgruppen Analysen) entfernt, da die Bewertung auf den Gesamtdaten Daten beruhen sollen. • Anhang 10 (Vorsichtsmaßnahmen für die Anaphylaxie) wurde geändert, um die Voraussetzung für die Verwendung eines Tourniquets anzupassen. Aufgrund des begrenzten therapeutischen Vorteils und des Risikos Zeit für wichtigere Messungen zu verlieren, wird die Anwendung eines Tourniquets nicht mehr empfohlen. (Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al. Allergo J Int. 2014;23(3):96-112). • Weitere textliche Änderungen wurden hinzugefügt, um die Konsistenz mit den aktuellen Richtlinien von Roche bezüglich der Datenspeicherung zu gewährleisten und um strengeren lokalen Anforderungen gerecht zu werden (sofern vorhanden) (Abschnitt 7.6) • Es wurden textliche Anpassungen hinzugefügt, um zu zeigen, dass die Studie die geltenden lokalen, regionalen und nationalen Gesetze befolgt (Abschnitt 8.1) Weitere geringfügige Änderungen wurden vorgenommen, um die Verständlichkeit und Einheitlichkeit zu verbessern. Neue wesentliche Informationen erscheinen in Kursivschrift. Dieser Änderungsantrag vertritt kumulative Änderungen am Originalprotokoll
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien**: Patienten, die alle folgenden Kriterien erfüllt haben, waren für eine Studienteilnahme geeignet: • Unterschriebene Einwilligungserklärung • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre. • Histologisch oder zytologisch bestätigtes ES-SCLC (gemäß Klassifizierungssystem der Veterans Administration Lung Study Group (VALG) • ECOG-Performances Status von 0 oder 1. • Keine vorherige systemische Therapie zur Behandlung des ES-SCLC. • Patienten, denen zuvor eine Chemoradiotherapie zur Behandlung eines limitierten SCLC (Limited disease) verabreicht worden war, mussten diese mit kurativer Intention erhalten haben und seit dem letzten Chemo-, Strahlentherapie- oder Chemoradiotherapie-Zyklus seit Diagnose des ES-SCLC (Extensive disease) ein behandlungsfreies Intervall von mindestens sechs Monaten aufweisen. • Patienten mit einer Vorgeschichte behandelter, asymptomatischer ZNS-Metastasen wurden als für die Studie geeignet erachtet, sofern sie alle folgenden Kriterien erfüllten: o Nur supratentorielle und zerebellare Metastasen (d. h. keine Metastasen im Mittelhirn, Pons, der Medulla oder des Rückenmarks).

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Kein kontinuierlicher Bedarf an Kortikosteroiden zur Behandlung der ZNS-Erkrankung. ○ Keine Hinweise auf ein zwischenzeitliches Fortschreiten zwischen der ZNS-gesteuerten Therapie und der Randomisierung. ○ Patienten mit neuen, im Zuge des Screening-Scan nachgewiesenen asymptomatischen ZNS-Metastasen, sollten eine radiologische und/oder chirurgische Therapie zur Behandlung der ZNS-Metastasten erhalten. Nach der Behandlung konnten die Patienten ohne Durchführung eines zusätzlichen Gehirn-Scans als geeignet erachtet werden, sofern sie alle weiteren Kriterien erfüllten. • Messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1. • Zuvor bestrahlte Läsionen konnten nur als messbare Erkrankung eingestuft werden, wenn die Krankheitsprogression an dieser Stelle seit der Bestrahlung eindeutig dokumentiert worden war und die zuvor bestrahlte Läsion nicht den einzigen Krankheitsherd darstellte. • Adäquate hämatologische und Endorganfunktion, definiert durch folgende, 14 Tage vor der Randomisierung erzielte Laborergebnisse: ○ Gesamtzahl Neutrophile Granulozyten (ANC = Absolute neutrophil count) ≥ 1.500 Zellen/µl ohne Unterstützung durch Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (GSF = Granulocyte-colony stimulating factor). ○ Lymphozytenzahl ≥ 500 /µl ○ Thrombozytenzahl ≥ 100.000 /µl ohne Transfusion ○ Hämoglobin ≥ 9,0 g/dl; Patienten konnten transfundiert werden, um dieses Kriterium zu erfüllen. ○ International normalized ratio (INR) oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT = Activated partial thromboblastin time) ≤ 1,5-mal so hoch wie die Obergrenze des Normbereichs (ULN = Upper limit of normal). Dies bezieht sich nur auf nicht mit Antikoagulantien behandelte Patienten; Patienten unter Antikoagulantien sollten eine stabile Dosis erhalten. ○ Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT) und alkalische Phosphatase ≤ 2,5mal ULN, mit den folgenden Ausnahmen: ▪ Patienten mit dokumentierten Lebermetastasen: AST und/oder ALT ≤ 5mal ULN. ▪ Patienten mit dokumentierten Leber- oder Knochenmetastasen: Alkalische Phosphatase ≤ 5-mal ULN. ○ Bilirubinspiegel im Serum ≤ 1,25mal ULN; Patienten mit bekanntem Morbus Meulengracht konnten bei einem

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Serumbilirubinspiegel von ≤ 3mal ULN aufgenommen werden. o Kreatininspiegel im Serum ≤ 1,5mal ULN. • Patienten mussten eine Tumorgewebeprobe aus der Zeit vor der Behandlung einreichen, wobei alle verfügbaren Gewebeproben vorgelegt werden konnten. Die Einreichung der Gewebeprobe sollte vor oder innerhalb von vier Wochen nach der Randomisierung erfolgen, jedoch war die Aufnahme der Patienten in die Studie auch möglich, bevor eine Tumorgewebeprobe aus der Zeit vor der Behandlung vorlag. • Bei Frauen im gebärfähigen Alter war die Zustimmung zur Abstinenz oder der Anwendung von Methoden zur Empfängnisverhütung mit einer Ausfallrate von < 1 % pro Jahr für die Dauer der Behandlung und für mindestens fünf Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erforderlich. o Eine Frau wurde als gebärfähig erachtet, wenn sie ihre Menarche hatte, die Postmenopause noch nicht erreicht war (zwölf zusammenhängende Monate Amenorrhö ohne andere erkennbare Ursache als die Menopause) und sich keiner chirurgischen Sterilisation unterzogen hat (Entfernung der Ovarien und/oder des Uterus). o Beispiele für Empfängnisverhütungsmittel mit einer Ausfallrate von < 1 % pro Jahr umfassten die beidseitige Tubusligatur, Sterilisation des Mannes, etablierte, ordnungsgemäße Anwendung hormoneller Kontrazeption und hormonfreisetzende Intrauterin- oder Kupfer-Intrauterinpessare. o Die Verlässlichkeit sexueller Abstinenz sollte im Verhältnis zur Dauer der klinischen Studie und der bevorzugten und gewohnten Lebensführung des Patienten bewertet werden. Zyklische Abstinenz (d. h. durch die Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethode) und Interruptus wurden als unzulässige Methoden zur Empfängnisverhütung erachtet. • Für Männer: Zustimmung zur Abstinenz (Unterlassung heterosexuellen Geschlechtsverkehrs) oder Anwendung von Maßnahmen zur Empfängnisverhütung wie folgt: o Sofern weibliche Partner im gebärfähigen Alter oder schwangere weibliche Partner gemeldet worden waren, mussten Männer für die Dauer der Chemotherapie (d. h. mit Carboplatin und Etoposid) und für mindestens sechs Monate nach der letzten Chemotherapie-Dosis zur Vermeidung einer Exposition des Embryos abstinent bleiben oder Kondome benutzen. o Die Verlässlichkeit sexueller Abstinenz sollte im Verhältnis zur Dauer der klinischen Studie und der bevorzugten und gewohnten Lebensführung des

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten bewertet werden. Zyklische Abstinenz (d. h. durch die Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethode) und Interruptus wurden als unzulässige Methoden zur Empfängnisverhütung erachtet. **Ausschlusskriterien** Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen: • Aktive oder unbehandelte ZNS-Metastasen gemäß CT- oder MRT-Scans im Rahmen der Voruntersuchung oder vorhergehenden radiologischen Untersuchungen. • Quetschungen des Rückenmarks, die bis dato durch chirurgische Eingriffe und / oder Bestrahlung nicht endgültig behandelt worden waren, oder zuvor diagnostizierte und behandelte Quetschungen des Rückenmarks ohne Belege dafür, dass die Erkrankung über einen Zeitraum von ≥ 1 Woche vor der Randomisierung klinisch stabil war. • Leptomeningeale Erkrankung. • Unkontrollierte Pleuraergüsse, Perikardergüsse oder Aszites, die sich wiederholende Drainagevorgänge erforderten (einmal im Monat oder häufiger). Patienten mit Verweilkathetern (z. B. PleurX®) wurden ungeachtet ihrer Drainagehäufigkeit zugelassen. • Patienten mit unkontrollierter oder symptomatischer Hyperkalzämie, die vor der Randomisierung Denosumab erhielten, mussten bereit und geeignet sein, die Einnahme abzubrechen und das Medikament für die Dauer der Studie durch ein Bisphosphonat ersetzen. • Andere maligne Erkrankungen als SCLC, die in einem Zeitraum von fünf Jahren vor der Randomisierung aufgetreten waren, mit Ausnahme von Erkrankungen mit vernachlässigbarem Risiko bezüglich Metastasen oder Tod (z. B. erwartetes OS nach fünf Jahren von > 90 %) sowie Erkrankungen, deren Behandlung voraussichtlich eine Heilung zur Folge haben würde (wie hinreichend behandeltes Karzinom in situ in der Zervix oder Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome, lokalisiertes und mit kurativer Intention chirurgisch behandeltes Prostatakarzinom, mit kurativer Intention chirurgisch behandeltes duktales Karzinom in situ [DCIS = Ductal carcinoma in situ]). • Frauen die schwanger waren, stillten oder beabsichtigten, im Verlauf der Studie schwanger zu werden. • Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, einschließlich aber nicht beschränkt auf Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, eine mit dem Antiphospholipid-Syndrom

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		assoziierte vaskuläre Thrombose, granulomatöse Polyangiitis, das Sjögren-Syndrom, das Guillain-Barré-Syndrom, multiple Sklerose, Vaskulitis und Glomerulonephritis. o Patienten mit einer Vorgeschichte von autoimmunvermittelter Hypothyreose und festgesetzter Dosis eines Schilddrüsenersatzhormons wurden als geeignet erachtet. Ebenso Patienten mit kontrolliertem Typ-I-Diabetes mellitus und Insulintherapie. o Patienten mit Ekzemen, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit ausschließlich dermatologischen Manifestationen (z. B. ohne Psoriasis-Arthritis) wurden zugelassen, sofern sie die folgenden Bedingungen erfüllten: ▪ Hautausschlag, der weniger als 10 % der Körperoberfläche bedeckt. ▪ Die Erkrankung war bei Studienbeginn gut kontrolliert und erforderte topische Steroide mit nur geringer Wirksamkeit. ▪ Keine akuten Exazerbationen der Grunderkrankung in den vergangenen zwölf Monaten (kein Bedarf an Psoralen plus UV-A (PUVA), Methotrexat, Retinoide, biologische Wirkstoffe, orale Calcineurininhibitoren oder hochwirksame oder orale Steroide). • Vorgeschichte einer idiopathischen Lungenfibrose (inkl. Pneumonitis), organisierende Pneumonie (z. B. Bronchiolitis obliterans), arzneimittel-induzierten Pneumonitis, idiopathische Pneumonitis oder Hinweise auf eine aktive Pneumonitis in der CT. Eine Vorgeschichte einer Strahlenpneumonitis im Strahlungsfeld (Fibrose) wurde als zulässig erachtet. • Positive Ergebnisse des Tests auf HIV. Alle Patienten wurden auf HIV getestet; Patienten, die positiv getestet wurden, wurden ausgeschlossen. • Patienten mit aktiver Hepatitis B (chronisch oder akut; definiert als positives Ergebnis eines Hepatitis-B-Oberflächenantigen Tests (HbsAg = Hepatitis B surface antigen) im Zuge der Voruntersuchung) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) o Patienten mit einer früheren HBV-Infektion (Hepatitis-B-Virus) oder einer aufgelösten HBV-Infektion (definiert als 57Vorhandensein eines Hepatitis B Core-Antikörpers [HbcAb = Hepatitis B core antibody] und Nichtvorliegen von HBsAg) wurden als geeignet erachtet. Für diese Patienten musste vor der Randomisierung HBV-Desoxyribonukleinsäure (DNA = Deoxyribonucleic Acid) vorliegen. o Patienten mit positivem Ergebnis eines Tests auf HCV-Antikörper wurden nur dann als geeignet erachtet, wenn

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die HCV-RNA eine negative Polymerasekettenreaktion (PCR = Polymerase chain reaction) aufwies. • Aktive Tuberkulose. • Schwere Infektion zum Zeitpunkt der Randomisierung, einschließlich aber nicht beschränkt auf eine Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen im Zuge einer Infektion, Bakteriämie oder einer schweren Pneumonie. • Relevante kardiovaskuläre Erkrankung, wie Herzkrankheiten des Stadiums II oder höher gemäß New York Heart Association (NYHA)- Klassifikation, Myokardinfarkt oder ein zerebrovaskulärer Unfall in einem Zeitraum von drei Monaten vor Randomisierung, instabile Herzrhythmusstörungen oder eine instabile Angina. Patienten mit einer bekannten koronaren Herzkrankheit (KHK), einem kongestiven Herzversagen, das nicht die oben genannten Kriterien erfüllt, oder linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF = Left ventricular ejection fraction) < 50 % mussten einem festgesetzten Behandlungsschema folgen, das nach Ermessen des behandelnden Arztes und gegebenenfalls in Rücksprache mit einem Kardiologen optimiert wurde. • Umfangreicher chirurgischer Eingriff aus anderen Gründen als für die Diagnose in einem Zeitraum von 28 Tagen vor der Randomisierung oder die Erwartung, dass ein solcher umfangreicher chirurgischer Eingriff im Verlauf der Studie erforderlich würde. • Vorherige allogene Stammzelltransplantation oder Transplantation eines soliden Organs. • Andere Erkrankungen, metabolische Dysfunktionen, Funde ärztlicher Untersuchungen oder klinische Laborfunde, welche einen begründeten Verdacht bezüglich einer Erkrankung oder hinsichtlich Umständen liefern würden, die der Anwendung eines Prüfpräparats widersprachen, die Auswertung der Ergebnisse beeinträchtigen oder den Patienten im Hinblick auf behandlungsbedingte Komplikationen einem höheren Risiko aussetzen würden. • Patienten mit Erkrankungen oder sonstigen Umständen, die ihre Fähigkeit, den Studienablauf zu verstehen, ihm zu folgen und / oder ihn einzuhalten, beeinträchtigen. • Die Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat mit therapeutischer Absicht innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. • Erhalt einer Lebendimpfung innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung oder Erwartung, dass eine solche Lebendimpfung im Verlauf der Studie erforderlich sein würde. Die Patienten durften innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung sowie während der Behandlung und weitere fünf Monate nach der letzten Dosis Atezolizumab / Placebo keine Lebendimpfungen (z. B. FluMist®) erhalten.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorhergehende Behandlung mit CD137-Agonisten oder Immun-Checkpoint-Blockadetherapien, einschließlich der therapeutischen Antikörper Anti-PD-1 oder Anti-PD-L1. • Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva (inkl. aber nicht beschränkt auf Kortikosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und Anti-TNF-Wirkstoffe) in einem Zeitraum von sieben Tagen vor der Randomisierung. o Patienten, die akute, systemische Immunsuppressive erhalten haben (z. B. Kortikosteroide gegen Übelkeit, Erbrechen oder zur Handhabung von oder als Prämedikation gegen allergische Reaktionen), konnten in Rücksprache mit und mit der Zustimmung des Medical Monitor in die Studie aufgenommen werden. Bezüglich dieser Patienten sollten zudem der Bedarf und die Dauer einer Auswaschung im Vorfeld der Randomisierung ebenfalls in Rücksprache mit dem Medical Monitor festgesetzt werden. o Die Nutzung inhalativer Kortikosteroide zur Behandlung chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen, von Mineralkortikosteroiden (z. B. Fludrocortison) für Patienten mit orthostatischer Hypotension und niedrig dosierter, ergänzender Kortikosteroide zur Behandlung einer Nebennierenrindeninsuffizienz war gestattet. • Vorgeschichte einer schweren allergischen, anaphylaktischen Reaktion oder anderer Überempfindlichkeitsreaktionen auf chimäre oder humanisierte Antikörper oder Fusionsproteine. • Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Biopharmazeutika, die in den Ovarialzellen des chinesischen Zwerghamsters hergestellt wurden, oder ggü. einem der Bestandteile der Atezolizumab-Formulierung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie war F. Hoffmann-La Roche Ltd. Der Sponsor war verantwortlich für die Gesamtleitung der Studie (Monitoring), die Arzneimittelversorgung, die Datenverwaltung, die statistische Analyse, die pharmakokinetische und pharmakodynamische Analyse, die Bildgebung mittels MRT, den Prozess zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit und die medizinischen Informationen in diesem Studienbericht. **Globale Studienpopulation** Der erste Patient wurde am 6. Juni 2016, der letzte Patient am 31. Mai 2017 randomisiert. Zeitpunkt für die konfirmatorische PFS- und OS Datenanalyse war der 24. April 2018. Die Patienten wurden aus 106 Zentren in 21 Ländern rekrutiert und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (n = 202 zum Arm Placebo + Chemotherapie, n = 201 Patienten zum Arm Atezolizumab + Chemotherapie). Die Anzahl der Patienten, die pro Land randomisiert wurden, ist nachfolgend mit der Anzahl der Zentren (in Klammern) zusammengefasst:

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Australien 11 (3), Brasilien 4 (3), Chile 6 (2), China 1 (1), Deutschland 9 (5), Frankreich 7 (4), Griechenland 11 (3), Italien 15 (6), Japan 42 (13), Mexiko 4 (1), Österreich 20 (4), Polen 45 (6), Russland 30 (6), Serbien 15 (3), Spanien 25 (6), Südkorea 17 (4), Taiwan 9 (3), Tschechische Republik 17 (3), Ungarn 19 (4), Vereinigte Staaten von Amerika 86 (22), Vereinigtes Königreich 10 (4). **China-Erweiterungskohorte** Der erste Patient wurde am 20. September 2016, der letzte am 26. März 2018 randomisiert. Zeitpunkt für die erste Datenanalyse war der 29. Oktober 2018. Zeitpunkt für die zweite Datenanalyse war der 24. Januar 2019. Die Patienten wurden aus insgesamt zwölf Zentren in China und Taiwan rekrutiert und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (n = 53 zum Arm Placebo + Chemotherapie, n = 57 Patienten zum Arm Atezolizumab + Chemotherapie). Die Anzahl der Patienten, die pro Land randomisiert wurden, betrug für China 100 Patienten in neun Zentren und für Taiwan zehn Patienten in drei Zentren.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Gesamtdesign der Studie** Die Induktionsphase umfasste vier Zyklen Atezolizumab bzw. Placebo plus Chemotherapie mit einer Zykluslänge von je 21 Tagen. Die Studie umfasste zur Sicherheit eine Phase-I-Einleitungsphase (Run-in), um die Verträglichkeit des Medikaments nachzuweisen. Nachdem jedem Behandlungsarm eine Mindestanzahl von zwölf Patienten zugewiesen worden war, die daraufhin mindestens zwei Zyklen der Studienbehandlung erhalten hatten, wurden entblindete Sicherheitsdaten von einem unabhängigen Komitee (Independent data monitoring committee; iDMC) überprüft. Im weiteren Verlauf überprüfte das iDMC Sicherheitsdaten circa alle sechs Monate. Nach der Induktionsphase erhielten die Patienten eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab oder Placebo. Eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels war während der Erhaltungsphase gemäß dem lokalen Versorgungsstandard zulässig und wurde mittels eCRF erfasst. Eine Bestrahlung des Thorax mit der Absicht der Heilung oder der Absicht der Beseitigung einer Resterkrankung war unzulässig, im Gegensatz zu einer palliativen Bestrahlung des Thorax. **Dosierung und Verabreichung** Die Induktionsphase umfasste vier Zyklen Atezolizumab bzw. Placebo plus Chemotherapie mit einer Zykluslänge von je 21 Tagen. An Tag 1 jedes Zyklus werden alle geeigneten Patienten Infusionen der Studienmedikamente in der folgenden Reihenfolge erhalten: Arm A: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid Arm B: Placebo + Carboplatin + Etoposid In Zyklus 1 ist keine Prämedikation für Atezolizumab / Placebo zulässig. Die Patienten sollten aufgrund des Carboplatins und des Etoposids, in Übereinstimmung mit dem lokalen Versorgungsstandard und den

<table>
<tr><th>Item [a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Anweisungen des Herstellers, Anti-Emetika und eine intravenöse Hydratation erhalten. Hingegen sollte die Prämedikation mit Steroiden aufgrund deren immunmodulatorischer Wirkung auf ein klinisch relevantes Minimum reduziert werden. Alle Medikamente mussten anhand des eCRF zu Begleitmedikationen gemeldet werden. In der Induktionsphase sollte die Studienbehandlung an Tag 1 wie folgt verabreicht werden:

Atezolizumab / Placebo, intravenös verabreicht über 60 (± 15) Minuten (erste Infusion; Kürzung auf 30 (± 10) Minuten für nachfolgende Infusionen),
gefolgt von
Carboplatin, intravenös verabreicht über 30-60 Minuten, um eine anfänglichen Zielfläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 5 mg/ml/min (Dosierung nach Calvert-Formel) zu erzielen,
gefolgt von
Etoposid (100 mg/m^2), intravenös (i.v.) über 60 Minuten.
Während der Induktionsphase wird Etoposid (100 mg/ m^2) i.v. über 60 Minuten an den Tagen 2 und 3 verabreicht.

Zyklen, die keine Chemotherapie vorsehen, sind nicht der Gesamtanzahl an Induktionschemotherapiezyklen zuzurechnen. Nach der Induktionsphase erhielten die Patienten eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab oder Placebo. Eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels war während der Erhaltungsphase gemäß dem lokalen Versorgungsstandard zulässig und wurde mittels eCRF erfasst.

<u>Atezolizumab / Placebo</u>
Den Patienten werden alle 21 (± 3) Tage in einer überwachten Umgebung, in der unmittelbarer Zugang zu geschultem Personal und geeigneten Geräten / Medikamenten für ein Management potenzieller schwerer Reaktionen besteht, 1.200 mg Atezolizumab / Placebo (einer aus dem Durchschnittskörpergewicht abgeleiteten Dosis von 15 mg/kg entsprechend) intravenös gemäß folgenden Vorgaben verabreicht.
<table>
<tr><th>Erste Infusion</th><th>Nachfolgende Infusionen</th></tr>
<tr><td>Eine Prämedikation ist unzulässig.
Die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden in einem Zeitraum von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet.
Atezolizumab/Placebo (1.200 mg in einem</td><td>Falls der Patient während einer der vorhergehenden Infusionen eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigte, kann in den Zyklen ≥ 2 nach Ermessen des behandelnden Arztes eine Prämedikation mit Antihistaminika erfolgen.</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation		
		intravenösen Infusionsbeutel mit einem Fassungsvermögen von 250 ml bei 0,9 % NaCl) über 60 (± 15) Minuten infundieren. • Falls klinisch angezeigt, die Vitalzeichen des Patienten (Puls und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) während der Infusion nach 15, 30, 45 und 60 Minuten erfassen (Zeitfenster von ± 5 Minuten sind für alle Zeitpunkte zulässig). • Falls klinisch angezeigt, die Vitalzeichen des Patienten (Pulsund Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) 30 (± 10) Minuten nach der Infusion erfassen. • Die Patienten werden über die Möglichkeit von verspätet auf die Infusion folgenden Symptomen informiert und angewiesen, den für sie zuständigen Studienarzt zu kontaktieren, falls sie solche Symptome beobachten.	• Die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden in einem Zeitraum von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet. • Hat der Patient die erste Infusion ohne infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse gut vertragen, kann die zweite Infusion über 30 (± 10) Minuten verabreicht werden. • Zeigt sich keine Reaktion, können alle weiteren Infusionen über 30 (± 10) Minuten verabreicht werden. Die Vitalzeichen des Patienten sollten weiterhin in einem Zeitraum von 60 Minuten vor jeder Infusion erfassen und, falls klinisch angezeigt, sowohl während als auch nach der Infusion aufzeichnet werden. • Zeigte der Patient während der vorhergehenden Infusion eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, sind die nachfolgenden Infusionen über 60 (± 15) Minuten zu verabreichen. Falls klinisch angezeigt	

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder falls der Patient während der vorhergehenden Infusion Symptome gezeigt hat, sollten die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) erfasst werden. Falls klinisch angezeigt oder falls der Patient während der vorhergehenden Infusion Symptome gezeigt hat, sollten die Vitalzeichen 30 (± 10) Minuten nach der Infusion erfasst werden.

Carboplatin

Das Carboplatin wird nach Abschluss der Verabreichung von Atezolizumab/Placebo als intravenöse Infusion über 30-60 Minuten verabreicht, um eine anfänglichen Ziel-AUC von 5 mg/ml/min zu erreichen (Dosierung nach Calvert-Formel) und, gemäß lokalen Praxisleitlinien, durch Standard-Anti-Emetika ergänzt.

Da die Auswirkungen von Kortikosteroiden auf die T-Zell-Proliferation die Atezolizumab-vermittelte Anti-Tumor-Immunaktivität schwächen können, sollte die Prämedikation mit Kortikosteroiden auf ein klinisch relevantes Minimum reduziert werden. Die empfohlenen Infusionszeiten für Carboplatin können dem lokalen Pflegestandard angepasst werden.

Die Carboplatin-Dosis von AUC 5 wird mittels Calvert-Formel berechnet:

Gesamtdosis (mg) = (Ziel-AUC) x (GFR + 25)

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

Hinweis: Die in der Calvert-Formel angewendete GFR zur Berechnung der AUC-basierten Dosierung sollte 125 ml/min nicht übersteigen.

Im Sinne dieses Protokolls gilt die GFR als äquivalent zur Kreatinin-Clearance (CRCL = Creatinine clearance). Die CRCL wird anhand geltender Richtlinien oder anhand der Methode nach Cockcroft und Gault (1976) mittels folgender Formel berechnet:

CRCL = ((140 - Alter) x (Gw) (x 0,85 falls weiblich)) / (72 x SKr))

CRCL: Kreatinin-Clearance in ml/min; Alter: Alter des Patienten in Jahren; Gw: Gewicht des Patienten in Kilogramm; SKr: Kreatininspiegel im Serum in mg/dl

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hinweis: Für Patienten mit abnormal niedrigem Kreatininspiegel im Serum sollte die GFR anhand eines Mindestspiegels von 0,8 mg/dl berechnet oder die geschätzte GFR bei 125 ml/min gedeckelt werden. Falls die GFR eines Patienten auf die Messung des Kreatininspiegels im Serum anhand einer Isotopenverdünnungsanalyse (IVA) nach Massen-spektroskopiemethode zurückgeführt wird, empfiehlt die Food and Drug Administration (FDA), dass Ärzte eine Deckelung der Carboplatindosis unter Berücksichtigung der gewünschten Exposition (AUC) in Betracht ziehen, um eine potenzielle Toxizität aufgrund einer Überdosierung zu vermeiden. Auf Basis der Calvert-Formel, die auf dem Carboplatin-Etikett beschrieben wird, kann die Höchstdosis wie folgt berechnet werden: *Maximale Carboplatindosis (mg) = Ziel-AUC (mg x min/ml) x (GFR + 25 ml/min)* Die Höchstdosis basiert auf einer bei 125 ml/min begrenzte GFR-Schätzung für Patienten mit normaler Nierenfunktion. Höhere Schätzungen des GFR-Wertes sollen nicht genutzt werden. Bei einer Ziel-AUC von 5 beträgt die Höchstdosis: 5 x 150 = 750 mg. Bei einer Ziel-AUC von 4 beträgt die Höchstdosis: 4 x 150 = 600 mg. Für weiterführende Informationen soll an dieser Stelle unter Verwendung der folgenden Website auf die Mitteilung der FDA zur Dosierung von Carboplatin verwiesen werden: http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacc o/cder/ucm228974.htm <u>Etoposid</u> Während der Induktionsphase wird Etoposid (100 mg/m^2) an Tag 1 eines jeden Zyklus i.v. über 60 Minuten im Anschluss an die Gabe von Carboplatin verabreicht. An den Tagen 2 und 3 eines jeden Zyklus wird Etoposid (10 mg/m^2) als intravenöse Infusion über 60 Minuten verabreicht. Eine Prämedikation sollte in Übereinstimmung mit den lokalen Versorgungsstandards erfolgen. Da die Auswirkungen von Kortikosteroiden auf die T-Zell-Proliferation die Atezolizumab-vermittelte Anti-Tumor-Immunaktivität schwächen können, sollte die Prämedikation mit Kortikosteroiden auf ein klinisch relevantes Minimum reduziert werden. Die empfohlenen Infusionszeiten für Etoposid können dem lokalen Pflegestandard angepasst werden. **Dosisanpassung oder Unterbruch der Behandlung** <u>Atezolizumab/Placebo</u> Anpassungen der Atezolizumab- bzw. Placebodosis waren nicht zulässig. Falls bei Patienten UE auftraten, welche die Zurückhaltung einer Dosis erforderten, konnte die Behandlung mit Atezolizumab/Placebo für bis zu 105 Tage nach der letzten Dosis ausgesetzt werden. Falls Atezolizumab/Placebo aufgrund eines UE für mehr als 105 Tage nach der letzten Dosis zurückgehalten worden war, setzte der Patient die Atezolizumab-/Placebo-Behandlung ab. Ausnahmen erforderten die

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zustimmung des Medical Monitor. Falls ein Patient Steroide, die zur Behandlung von UE genutzt wurden, ausschleichen musste, konnte Atezolizumab für mehr als 105 Tage nach der letzten Dosis zurückgehalten werden, bis die Steroide abgesetzt oder auf eine Prednisondosis (oder eine Äquivalentdosis) von ≤ 10 mg/Tag reduziert worden waren. Über die zulässige Länge einer Unterbrechung entschieden Prüfarzt und Medical Monitor gemeinsam. <u>Carboplatin und Etoposid</u> Anpassungen der Carboplatin- und Etoposiddosen aufgrund einer Toxizität waren in Übereinstimmung mit der Fachinformation und dem lokalen Pflegestandard zulässig. Nach einer Dosisreduktion war keine Wiederanhebung auf 100 % mehr zulässig. Für den Fall, dass ein Patient nach zwei Dosissenkungen oder einer Verzögerung der Behandlung aufgrund einer Toxizität um mehr als 63 Tage eine hämatologische oder nichthämatologische Toxizität der Grade 3 oder 4 aufwies, wurde das Absetzen der Behandlung empfohlen. **Abbruch der Studienbehandlung** Bei Auftreten eines der folgenden Ereignisse wurde die Studienbehandlung abgebrochen: • Symptomatische, auf eine Krankheitsprogression zurückzuführende Verschlechterung gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt nach einer integrierten Bewertung radiologischer Daten, ggf. der Ergebnisse einer Biopsie und des klinischen Status des Patienten. • Eine unzumutbare, mit Atezolizumab in Verbindung stehende Toxizität, einschließlich Entwicklung eines immunvermittelten UE, die durch den Prüfarzt unter Berücksichtigung des potenziellen Therapieansprechens des Patienten und der Schwere des Ereignisses als unzumutbar erachtet wurde. • Unzumutbare, mit anderen Bestandteilen der Studienbehandlung verbundene Toxizität. • Wurde ein Bestandteil der Studienbehandlung aufgrund Bedenken bzgl. der Verträglichkeit dauerhaft abgesetzt, konnte der Patient bis zur Krankheitsprogression mit den anderen Bestandteilen der Studienbehandlung fortfahren, sofern dies von Prüfarzt und Patient gemeinsam beschlossen wurde. • Jeder Umstand, der die Patientensicherheit bei Weiterführung der Behandlung gefährden würde. • Die Anwendung einer anderen, nicht dem Protokoll entsprechenden Krebstherapie. • Schwangerschaft. • Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1. Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes für eine Behandlung über eine radiologische Progression gemäß RECIST v1.1 hinaus in Betracht gezogen werden, dies jedoch erst nach einer eingehenden Besprechung mit dem Patienten, dem Vorliegen einer unterschriebenen

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einwilligungserklärung und sofern alle folgenden Kriterien erfüllt waren: • Hinweise auf einen klinischen Nutzen gemäß der Beurteilung durch den zuständigen Prüfarzt. • Kein progressionsbedingter Rückgang des ECOG-PS. • Keine Tumorprogression an kritischen anatomischen Stellen (z. B. Erkrankung der Leptomeninx), die nicht durch ein dem Protokoll entsprechendes Eingreifen gehandhabt werden könnte. • Schriftliche Einwilligungserklärung, in der der Patient die Zurückstellung anderer Behandlungs-optionen zugunsten der Fortführung der Studienbehandlung zum Zeitpunkt der ersten Progression anerkennt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte** Die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte waren: • PFS gemäß Beurteilung durch Prüfärzte anhand RECIST v1.1. • OS Progressionsfreies Überleben Definition: Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression oder zum Tod durch jegliche Ursache definiert, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Zensierung: • Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben waren und keine Krankheitsprogression erfahren hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert. • Patienten, bei denen nach Studienbeginn keine weitere Tumorbewertung vorgenommen worden war, wurden gemäß zum Tag der Randomisierung plus einen Tag zensiert. Gesamtüberleben Definition: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache definiert. Zensierung: • Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben gemeldet worden waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, für den ihr Überleben zuletzt bekannt war. • Patienten, in deren Fällen nach Studienbeginn keine weiteren Informationen eingereicht wurden, wurden gemäß zum Tag der Randomisierung plus 1 Tag zensiert. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren: • ORR gemäß Beurteilung durch Prüfärzte anhand RECIST v1.1. • DOR gemäß Beurteilung durch Prüfärzte anhand RECIST v1.1.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• PFS-Rate nach 6 und 12 Monaten. • OS-Rate nach 12 und 24 Monaten. <u>ORR ohne Erfordernis einer Bestätigung, gemäß Beurteilung durch Prüfärzte anhand RECIST v1.1.</u> Definition: Anteil der Patienten mit partiellem oder vollständigem objektivem Ansprechen. Zensierung: N/A <u>DOR ohne Erfordernis einer Bestätigung, gemäß Beurteilung durch Prüfärzte anhand RECIST v1.1.</u> Definition: Zeit vom ersten dokumentierten, objektiven Ansprechen bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder zum Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Zensierung: Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben waren und keine Krankheitsprogression erfahren hatten, wurden zum Tag der letzten Tumorbewertung zensiert. Falls nach dem Tag des ersten objektiven Ansprechens (vollständig oder partiell) keine weitere Tumorbewertung vorgenommen worden war, wurde die DOR zum Zeitpunkt des ersten objektiven Ansprechens plus 1 Tag zensiert. <u>PFS-Rate nach 6 und 12 Monaten</u> Definition: Entspricht obiger PFS-Definition Zensierung: Entsprechend den oben bei PFS dargestellten Regeln <u>OS-Rate nach 12 und 24 Monaten</u> Definition: Entspricht obiger OS-Definition. Zensierung: Entsprechend den oben bei OS dargestellten Regeln. **Patientenberichtete Endpunkte** Die von Patienten berichteten, lungenkrebsbedingten Symptome, Funktionen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL; gemessen mittels QLQ-C30 und des QLQ-LC13 der EORTC) wurden als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (Time to deterioration, TTD lungenkrebsbedingter Symptome) und explorative Endpunkte (Änderung seit Studienbeginn) beurteilt. Alle beschreibenden PRO-Analysen sowie die Berechnung der Rücklaufquoten erfolgten auf Basis der ITT-Population. Die Rücklaufquoten wurden nach Anzahl und Anteil der Patienten, welche die Fragebögen QLQ-C30 oder QLQ-LC13 Erwartungen zufolge zum jeweiligen Zeitpunkt vervollständigt haben würden, zusammengefasst. Eine Imputation fehlender Punktwerte erfolgte nicht. **Sicherheitsendpunkte**

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Sicherheitsbewertungen umfassten Zusammenfassungen der Exposition ggü. der Studienbehandlung, AE, Änderungen in den Standardlaborwerten sowie Veränderungen in den Vitalzeichen. Exposition gegenüber der Studienmedikation Der Expositionsstatus ggü. der Studienmedikation wurde einschließlich Behandlungsdauer, Zyklenanzahl und Dosisintensität für jeden Behandlungsarm mit deskriptiv ausgewertet. Unerwünschte Ereignisse Alle AE wurden ungeachtet ihrer Verbindung zum Studienmedikament bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder dem Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie nach der letzten Dosis des Studienmedikaments gemeldet, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Todesfälle wurden über diesen Zeitraum hinaus gemeldet. Alle SAE und AE von besonderem Interesse wurden, ungeachtet ihrer Verbindung zum Studienmedikament, bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder dem Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie nach der letzten Dosis des Studienmedikaments gemeldet, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Zu Klassifizierungszwecken wurden die ursprünglich im Prüfbogen (CRF = Case report form) einzugebenden Begriffe seitens des Sponsors durch Begriffe für niedrigere AE-Level ergänzt. Die diesbezügliche, AE und Erkrankungen betreffende Terminologie wurde die aktuellste Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 21.0) entnommen und die Arzneimittel betreffende Terminologie dem Drug Thesaurus der Genentech Inc. Glossare der wichtigsten Begriffe zu unerwünschten Ereignissen, Anamnese, Arzneimitteln und nicht dem Protokoll entsprechenden oder Nachsorge-Krebstherapien sind beigefügt. Die wortgetreue Beschreibung der AE wurde den Begriffen im MedDRA-Thesaurus zugeordnet. Die AE bewertete der Prüfarzt in Übereinstimmung mit den NCI-CTCAE v4.0. Die unter der Behandlung aufgetretenen AE wurden nach zugeordnetem Begriff, angemessenem Thesauruslevel, CTCAE-Grad und Behandlungsarm zusammen-gefasst. Darüber hinaus wurden SAE, AE des Grades ≥ 3, AESI und AE, die zum Absetzen der Studienmedikation oder deren Unterbrechung/Anpassung führten, zusammengefasst. Mehrere Vorfälle desselben Ereignisses bei einem Patienten wurden einmalig mit dem höchsten Schweregrad gewertet und in Übersichtstabellen dargestellt. Die unter der Behandlung aufgetretenen AE wurden als AE definiert, die mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Zeitpunkt der Datenanalyse auftraten oder als bereits bestehende Erkrankungen, deren Schwere sich mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Zeitpunkt der Datenanalyse verschlechterten. Die im Behandlungszeitraum und im Verlauf der Nachsorge nach Absetzen der Behandlung gemeldeten Todesfälle wurden nach Behandlungsarmen zusammengefasst. Die nach Studienphase präsentierten AE wurden nach der Phase (Induktion oder Erhaltung/Nachsorge), in der sie erstmals auftraten, analysiert, auch wenn sie in einer Phase einsetzten und einer nachfolgenden Phase der Studie fortbestehen konnten. Des Weiteren konnten AE, die

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erstmals in der Erhaltungsphase auftraten, von dem in der Induktionsphase verabreichten Studienmedikament herrühren. AESI Zu Zwecken der zügigeren Berichterstattung wurden AESI auf Grundlage der bekannten Wirkmechanismen von Atezolizumab und gemeldeter Bedenken bezüglich anderer Immunmodulatoren im Protokoll vordefiniert. Zu Analysezwecken wurde eine Reihe umfassender Definitionen genutzt, die durch den Sponsor definierte Begriffe, SMQ, HLT und durch den Sponsor definierte AEGT einbeziehen, um AESIs aus der klinischen AE-Datenbank in Form medizinischer Konzepte zu identifizieren und zusammenzufassen. Diese medizinischen Konzepte umfassen mit Atezolizumab assoziierte, wichtige und identifizierte Risiken sowie potenzielle Risiken dieser Art und gemeldete Klasseneffekte mit anderen Immun-Checkpoint-Inhibitoren AESI, welche eine Anwendung systemischer Kortikosteroide erfordern Zur Identifizierung der AESI kam in der Studie Impower133 eine umfassende programmatische Methodologie zur Anwendung. Solche Ereignisse wurden weiterführend nach ihrer zeitlichen Beziehung zur Anwendung systemischer Kortikosteroide analysiert, um eine mögliche Verbindung zwischen diesen Ereignissen und der humoralen und zellvermittelten Immunität des Körpers zu ermitteln (immunvermittelte AE [imAE]). Die im Rahmen der Impower133 gemeldeten im AE wurden als Untergruppe der AESI gehandhabt und als AESI definiert, die die Anwendung systemischer Kortikosteroide erfordern. Für die programmatische Identifizierung solcher im AE wurde auf die Daten zurückgegriffen, die durch die eCRF zu Begleitmedikationen beziehungsweise AE erfasst worden waren. Die auf dem Datensatz zu systemischen Kortikosteroiden basierenden AESI umfassen alle AE, die die folgenden Kriterien erfüllen: • Das Datum der Initiierung der Gabe systemischer Kortikosteroide stimmt mit dem Tag des Auftretens des AE überein oder fällt in einen Zeitraum von 30 Tagen nach dessen Auftreten. • Das Datum der Initiierung der Gabe systemischer Kortikosteroide fällt in eine Zeit vor dem Abklingen des AE. **Hinweis:** AE, die nicht abgeklungen sind, wurden im Datensatz berücksichtigt. AE, deren Abklingen auf denselben Tag fiel wie die Initiierung der Gabe systemischer Kortikosteroide hingegen nicht. Kortikosteroide wurden mittels der Kortikosteroid-Maske (V.6) von Roche identifiziert, in der das Thesauraus-Managementsystem (TMS) eine Arzneimittelklasse namens „Steroide“ vorgibt. UEs, welche die Anwendung eines anderen Immunsuppressivums als eines Kortikosteroids erfordern Andere Immunsuppressiva als Kortikosteroide wurden mithilfe der WHO-Arzneimittelklassen „Tumornekrosefaktor-Antagonisten“, „Immunmodulatoren“ und „Immunstimulantien“ identifiziert. Eine Liste der Patienten, die eines dieser Arzneimittel mit oder nach der ersten Dosis Atezolizumab erhalten haben, wurde manuell überprüft, um alle UEs zu

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ermitteln, die mit einem dieser systemischen Immunsuppressiva behandelt wurden. <u>Labordaten</u> Ausgewählte Labordaten wurden gemäß CTCAE v4.0 klassifiziert und nach Behandlungsarm beschreibend zusammengefasst. Es werden Shift-Tabellen vom Ausgangswert bis zum schlechtesten Wert nach Studienbeginn vorgelegt. <u>Vitalzeichen und Elektrokardiogramm (EKG)</u> Veränderungen in ausgewählten Vitalzeichen wurden über den Studienzeitraum hinweg nach Behandlungsarm zusammengefasst, einschließlich der Veränderungen ab Ausgangswert. Der Ausgangswert wurde definiert als Messergebnis von Zyklus 1 Tag 1 vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments. EKG-Aufnahmen wurden im Zuge der Voruntersuchung und wenn klinisch angezeigt erstellt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Änderungen an den geplanten Analysen** Um das Konfidenzintervall (KI) von 95 % für das mediane PFS eines jeden Behandlungsarms zu erstellen, wurde eine lineare Transformation für diesen klinischen Studienbericht genutzt. Damit war die Konsistenz mit anderen Erstlinien Atezolizumab Lungenstudien gegeben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**<u>Globale Studienpopulation</u>** **Stichprobengröße** Die Bestimmung der Stichprobengröße basierte auf den Patienten, die im Zuge der globalen Aufnahmephase dieser Studie im Verhältnis 1:1 in den Atezolizumab + Chemotherapie -Arm und den Placebo + Chemotherapie -Arm aufgenommen wurden. Planmäßig sollten im Zuge der globalen Aufnahmephase 400 Patienten randomisiert werden. Um während der Analyse der in der Studie eingeschlossenen Patienten den beidseitigen Fehler 1. Art von 0,05 zu kontrollieren, kam ein gruppensequenzielles, gewichtetes Holm-Verfahren zur Anwendung, in welchem die Signifikanzniveaus von 0,005 und 0,045 den primären Endpunktvergleichen PFS und OS zugewiesen wurden. Falls das PFS in der ITT-Population auf dem beidseitigen α-Niveau von 0,005 statistisch signifikant wäre, sollte das OS in der ITT-Population auf einem beidseitigen α-Niveau von 0,05 überprüft werden. Im Umkehrschluss sollte das PFS in der ITT-Population auf einem beidseitigen α-Niveau von 0,05 überprüft werden, falls das OS in der ITT-Population auf dem beidseitigen α-Niveau von 0,045 statistisch signifikant wäre. Die Stichprobengröße der Studie wurde durch die Analyse des OS bestimmt. Um mittels Log-Rank-Test eine Verbesserung der HR von 0,68 für das OS erkennen zu können, mussten in der ITT-Population circa 306 Todesfälle verzeichnet werden. Nur so konnte auf dem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,045 eine Leistungsfähigkeit von 91 % erzielt werden. Eine OS-Interimanalyse erfolgte, als in der ITT-Population circa 240 OS-Ereignisse beobachtet worden waren, die Schätzungen zufolge circa 25 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten eingetreten sein würden.

<table>
<tr><th>Item [a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Die konfirmatorische Analyse des PFS sollte parallel zur OS-Interimanalyse durchgeführt werden. Schätzungen zufolge sollten zu diesem Zeitpunkt, das heißt voraussichtlich 25 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten, in der ITT-Population circa 295 PFS-Ereignisse eingetreten sein. Dies bot eine statistische Power von 99 %, um auf dem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,005 eine Verbesserung der HR von 0,55 im PFS identifizieren zu können. Im Hinblick auf das PFS wurde keine Interimanalyse durchgeführt.

Die Berechnung der Stichprobengröße und die Schätzungen der Analysezeiträume gründeten auf den folgenden Annahmen:

PFS und OS folgen jeweils einer konstanten Exponentialverteilung (one-piece).
Die mittlere Dauer des PFS liegt im Kontrollarm bei sechs Monaten.
Die mittlere Dauer des OS liegt im Kontrollarm bei zehn Monaten.
Der Interims- und der abschließenden Analyse des OS wurde zur Näherung an die O‘Brien-Fleming-Grenze die Alpha-Spending-Funktion nach Lan und DeMets zugrunde gelegt.
Sowohl im Hinblick auf das PFS als auch auf das OS betrug die Abbruchrate 5 % über zwölf Monate. Von diesen Annahmen ausgehend lauteten die voraussichtliche Anzahl an Ereignissen sowie die kleinste nachweisbare Differenz der HR bezüglich eines jeden ko-primären Endpunkts wie folgt: Leistungsfähigkeit und kleinste nachweisbare Differenz für das vorgeschlagene Design jedes primären Endpunkts:

<table>
<tr><th>Primärer Endpunkt</th><th>Voraussichtliche Anzahl an Ereignissen</th><th>Ziel-HR</th><th>Beidseitiger Typ-I-Fehler</th><th>Statistische Power</th><th>MDD HR</th></tr>
<tr><td>PFS</td><td>295</td><td>0,55</td><td>0,005</td><td>99 %</td><td>0,721</td></tr>
<tr><td>PFS</td><td>295</td><td>0,55</td><td>0,05</td><td>99,9 %</td><td>0,796</td></tr>
<tr><td>OS</td><td>306</td><td>0,68</td><td>0,045</td><td></td><td>0,790[a]</td></tr>
<tr><td>OS</td><td>306</td><td>0,68</td><td>0,05</td><td></td><td>0,794[a]</td></tr>
</table>
HR: Hazard Ratio; MDD: Kleinste nachweisbare Differenz; PFS: Progressionsfreies Überleben); OS: Gesamtüberleben
[a]Bei abschließender Analyse vorbehaltlich der Interimanalyse bei Informationsanteil von 78 %.

<u>China-Erweiterungskohorte</u>

Stichprobengröße

Die Bestimmung der Stichprobengröße während der globalen Aufnahmephase wurde bereits beschrieben.

Nachdem rund 400 Patienten in der Studie randomisiert worden waren, wurde die globale Rekrutierung beendet. Zusätzlich wurden während der globalen Rekrutierungsphase bis zu ca. 100 chinesische Patienten für eine „China Extension Cohort“ rekrutiert.
</td></tr>
</table>

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Endpunktanalysen der China-Erweiterungskohorte wurden durchgeführt, wenn eine ausreichende Anzahl an PFS oder OS-Ereignissen in der China-Erweiterungskohorte aufgetreten waren, um so die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen von Patienten in der Globalen Studie zu gewährleisten. Die erste Endpunktanalyse der China-Erweiterungskohorte war geplant, nachdem ca. 90 PFS Ereignisse auftraten, was einer Wahrscheinlichkeit von 74,5 % entsprach, einen wie in der Globalen Studie beobachteten Behandlungseffekt von 50 % zu erreichen. Es wurde erwartet, dass zum Zeitpunkt der konfirmatorischen PFS-Analyse die Daten für OS statistisch noch nicht ausreichend gepowert sein werden. Daher war eine aktualisierte OS-Analyse geplant, nachdem ca. 55 Todesfälle unter den randomisierten Patienten in der chinesischen Subpopulation aufgetreten waren, was einer Wahrscheinlichkeit von 76 % entsprach, eine wie in der Globalen Studie beobachtete OS-Risikoreduktion von ≥ 50 % zu erreichen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Globale Studienpopulation** **Interimanalyse** Für das PFS war im Zuge dieser Studie keine Interimanalyse geplant. Eine OS-Interimanalyse erfolgte, als in der ITT-Population circa 240 OS-Ereignisse beobachtet worden waren, die Schätzungen zufolge circa 25 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten eingetreten sein würden. Die konfirmatorische Analyse des PFS erfolgte parallel zur Interimanalyse des OS und die exakten Analysezeiträume beruhten auf dem Eintreten von 240 OS-Ereignissen in der ITT-Population. Die finale OS-Analyse war für den Zeitpunkt vorgesehen, an dem in der ITT-Population circa 306 OS-Ereignisse zu beobachten gewesen waren. Dieser Zeitpunkt wurde auf circa 36 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten geschätzt, der exakte Analysezeitpunkt sollte an die tatsächliche Anzahl an OS-Ereignissen geknüpft werden. Für die globale Studienpopulation der IMpower133 fand die präspezifizierte konfirmatorische Datenanalyse für den ko-primären Endpunkt PFS gemäß Fallzahlplanung am 24. April 2018 statt. Die zum gleichen Zeitpunkt durchgeführte Analyse des OS ergab, dass die Studie auch für diesen Endpunkt die prä-spezifizierte statistische Stoppregel sowie die geplanten Eventzahlen erreicht hatte. Insofern entspricht diese ursprünglich als Interimanalyse geplante Auswertung der konfirmatorischen Analyse für den Endpunkt OS. Am 24. Januar 2019 wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Verlangen der EMA eine zusätzliche Analyse zum OS durchgeführt. Dies stellt eine exploratorische Analyse des OS dar. Die ursprünglich als finale OS-Analyse nach 306 Todesfällen geplante Auswertung stellt durch das Erreichen der prä-spezifizierten statistischen Stoppregel und der geplanten Eventzahlen bereits zur OS-Interimanalyse (neu konfirmatorische Analyse) nunmehr noch eine rein explorative Analyse mit längerem Follow-Up dar. Um den Typ-I-Fehler für das OS zu kontrollieren, wurden die Grenzwerte für die Beendigung der OS-Interim- und der abschließenden Analyse unter

<table>
<tr><th>Item [a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Anwendung der Lan-DeMets-Annäherung an die O'Brien-Fleming-Grenze wie in der folgenden Tabelle gezeigt errechnet:
Analysezeitraum und Grenzwert für die Beendigung der Analyse des Gesamtüberlebens
<table>
<tr><th rowspan="2">Analyse</th><th rowspan="2">Informationsanteil (Anteil Ergebnise)</th><th rowspan="2">Geschätzte Zeit seit Aufnnahme des ersten Patienten (in Monaten)</th><th colspan="2">Grenzwert für die Beendigung der HR-Analyse (beidseitiger p-Wert)</th></tr>
<tr><th>PFS statistisch signifikant</th><th>PFS nicht statistisch signifikant</th></tr>
<tr><td>OS-Interimanalyse</td><td>78,4 % (240)</td><td>25</td><td>HR ≤ 0,7453 (p ≤ 0,0228)</td><td>HR ≤ ,7405 (p ≤ 0,02)</td></tr>
<tr><td>Finale OS Analyse</td><td>100 % (306)</td><td>36</td><td>HR ≤ 0,7937 (p ≤ 0,0433)</td><td>HR ≤ 0,7899 (p ≤ 0,039)</td></tr>
</table>
HR: Hazard Ratio; PFS: Progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben

<u>China-Erweiterungskohorte</u>
Die PFS-Analyse der Erweiterungskohorte wurde durchgeführt, nachdem ca. 90 PFS-Events aufgetreten sind, was laut Schätzungen etwa 17 Monate nach Einschluss des ersten Patienten in die China-Erweiterungskohorte erwartet wurde. Die Durchführung der Analyse von ca. 55 aufgetretenen OS-Ereignissen in der Erweiterungskohorte wurden 21 Monate nach Einschluss des ersten Patienten in die Erweiterungskohorte erwartet.
Beendigung der Studie
Der Sponsor hatte zu jeder Zeit das Recht, diese Studie zu beenden. Gründe für die Beendigung der Studie schließen die folgenden ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt:
• Die Häufigkeit oder Schwere von UE in dieser oder anderen Studien weist auf potenzielle Gefährdungen der Patientengesundheit hin.
• Die Patientenregistrierung erweist sich als unzureichend.
Der Sponsor wird den zuständigen Prüfarzt darüber informieren, falls er sich dafür entscheidet, die Studie zu beenden. Der Sponsor hat zu jeder Zeit das Recht, einen Standort zu schließen. Gründe für die Schließung eines Standorts schließen die folgenden ein, sind jedoch nicht auf diese beschränkt:
• Unverhältnismäßig langsame Registrierung von Patienten.
• Mangelhafte Einhaltung des Protokolls.
• Fehlerhafte oder unvollständige Datenerfassung.
• Mangelnde Compliance mit der Richtlinie für eine gute klinische Praxis der ICH.
• Keine Studienaktivität (d. h. alle Patienten haben die Studie abgeschlossen und alle Verpflichtungen wurden erfüllt).

Unabhängiger Datenüberwachungsausschuss
</td></tr>
</table>

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Wirksamkeitsergebnisse blieben für den Sponsor bis zur primären PFS-Analyse verblindet. Alle Zusammenfassungen und nach Behandlungsarm erstellten Analysen zur Überprüfung durch den iDMC waren von einem externen, unabhängigen Koordinierungszentrum zur Datenüberwachung (iDCC = Independent data coordinating center) erstellt worden. Im Anschluss an die Datenüberprüfung sprach der iDMC eine Empfehlung aus, inwiefern die Studie fortgeführt, (eine) Änderung(en) am Protokoll vorgenommen oder die Studie angehalten werden sollte. Die endgültige Entscheidung oblag dem Sponsor.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	**Methodik der Behandlungszuweisung** Sobald eine schriftliche Einwilligungserklärung vorlag und alle Schritte und Beurteilungen im Rahmen der Voruntersuchung abgeschlossen worden waren und die Eignung festgestellt worden war, wurde am Studienstandort die Identifikationsnummer des Patienten erhoben und den geeigneten Patienten die Behandlung mithilfe des IxRS zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 in permutierten Blöcken, die Patienten wurden einem von zwei Behandlungsarmen zugewiesen: **Arm A**: Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid **Arm B**: Placebo + Carboplatin + Etoposid Sofern möglich, erhielten die Patienten ihre erste Dosis des Studienmedikaments am Tag der Randomisierung. War dies nicht möglich, wurde die erste Dosis innerhalb von fünf Tagen nach der Randomisierung verabreicht.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Randomisierung mit permutierten Blöcken** Das Randomisierungsschema wurde konzipiert, um sicherzustellen, dass unter Berücksichtigung der Ausgangswerte der folgenden Stratifizierungsfaktoren in jeden Behandlungsarm die ungefähr gleiche Anzahl an Patienten aufgenommen wurde: • Geschlecht (männlich/weiblich) • ECOG-PS (0/1) Vorhandensein von Hirnmetastasen (ja/nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis	Der Sponsor und seine Vertreter (mit Ausnahme des IxRS-Dienstleisters [dem externen, unabhängigen Zentrum für statistische Koordinierung, das für die Verifizierung der Patientenrandomisierung und die Zuteilung der Studienbehandlungssets zuständig war], der PK/PD-Labormitarbeiter und der Mitglieder des iDMC) sowie das Personal vor Ort, einschließlich des Prüfarztes und die Patienten waren bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet. Nach Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten, Durchführung aller Screening-Prozeduren und Feststellung der generellen Eignung für eine Studienteilnahme erhielt das Studienzentrum die Identifikationsnummer des Patienten und die Zuteilung zum Behandlungsarm über IxRS zugewiesen.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	Die Erstellung der individuellen Identifikationsnummern für geeignete Patienten und die Zuweisung zu Behandlungsarmem wurde mithilfe eines Interactive Voice oder Web Response Systems durchgeführt.
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?	Der Sponsor und seine Vertreter (mit Ausnahme des IxRS-Dienstleisters [dem externen, unabhängigen Zentrum für statistische Koordinierung, das für die Verifizierung der Patientenrandomisierung und die Zuteilung der Studienbehandlungssets zuständig war], der PK/PD-Labormitarbeiter und der Mitglieder des iDMC) sowie das Personal vor Ort, einschließlich des Prüfarztes, und die Patienten waren bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet. Während von den Patienten, die dem Komparatorarm zugewiesen worden waren, PK- und ADA-Proben gesammelt werden mussten, um das Allocation Concealment sicher zu stellen, wurden die Ergebnisse der Überprüfung dieser Proben auf Atezolizumab im Allgemeinen nicht für die sichere Durchführung oder die ordnungsgemäße Auslegung dieser Studie benötigt. Die Behandlungszuweisung wurde den für die Durchführung der PK- und ADA-Tests verantwortlichen Mitarbeiter des Sponsors gegenüber offengelegt, damit sie die für die Analyse geeigneten Proben bestimmen konnten. Proben von Patienten, die dem Komparatorarm zugewiesen worden waren, wurden nur auf Anfrage auf ihre Atezolizumab-Konzentration überprüft (z. B., um einen möglichen Dosierungsfehler zu untersuchen). Atezolizumab-ADA-Proben, die an Tag 1 von Zyklus 1 genommen wurden, konnten für alle Patienten analysiert werden. Die Behandlungszuordnung konnte aufgrund einer schwerwiegenden, unerwarteten medikamentenbezogenen Toxizität (als Teil des Safety-Meldeverfahrens von Investigational new drug [IND]) entblindet werden. Die Notfallentblindung sollte nur angewendet werden, wenn die Kenntnis der Behandlungszuordnung die laufende Behandlung des Patienten beeinflusst. Den Prüfärzten wird empfohlen, sich vor einer Notfallentblindung mit dem Medical Monitor in Verbindung zu setzen. Der Grund und das Datum der Entblindung sollten im elektronischen Datenerfassungssystem (EDC = Electronic data capture) dokumentiert werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ein zu Atezolizumab identisches Placebo wurde verabreicht (i.v. Infusion). Placebo wurde in einem Vial bereitgestellt, welches nur die Hilfsstoffe beinhaltete, nicht aber den Wirkstoff Atezolizumab.
12	Statistische Methoden	

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Statistische Methoden** Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte waren OS und PFS gemäß Beurteilung durch Prüfärzte (RECIST v1.1). Sekundäre Endpunkte waren ORR, DOR, OS-Raten nach ein und zwei Jahren, PFS-Raten nach sechs Monaten und ein Jahr sowie PRO. <u>Ko-primäre Endpunkte</u> *PFS gemäß RECIST v1.1, beurteilt durch den Prüfarzt* Kaplan-Meier-Methodologie, stratifizierter Log-Rank-Test und stratifiziertes Cox-Regressionsmodell. Die Stratifizierungsfaktoren sollten den der Randomisierung zugrunde gelegten entsprechen: Geschlecht (männlich / weiblich), ECOGLeistungsstatus (0 / 1) und Hirnmetastasen (ja / nein), wie im IxRS erfasst, sofern nicht mindestens ein Stratum weniger als zehn Ereignisse aufwies. War dies der Fall, wurde der Stratifizierungsfaktor, der das Level mit der geringsten Anzahl an Patienten enthielt, aus der stratifizierten Analyse gestrichen, bis keine Stratum weniger als zehn Ereignisse aufwies. OS-Methoden analog für das PFS als ko-primärer Endpunkt. <u>Sekundäre Endpunkte</u> ORR, ohne Erfordernis einer Bestätigung, gemäß Beurteilung durch Prüfärzte anhand RECIST v1.1. Clopper-Pearson-Methode für KI von 95 % der Ansprechraten Das KI von 95 % der Differenz in den ORR-Raten den Behandlungsarmen wurden anhand der Normalannäherung an die Binominalverteilung geschätzt. DOR, ohne Erfordernis einer Bestätigung, gemäß Beurteilung durch Prüfärzte anhand RECIST v1.1 Methoden analog für das PFS als ko-primärer Endpunkt. *PFS-Rate nach sechs und zwölf Monaten* Methoden analog für das PFS als ko-primärer Endpunkt. *OS-Rate nach zwölf und 24 Monaten* Kaplan-Meier-Methode mit einem KI von 95 %, berechnet anhand des aus der Greenwood-Formel abgeleiteten Standardfehlers Das KI von 95 % der Differenz in den OS-Raten der Behandlungsarme wurde mittels Normalannäherung geschätzt <u>PRO</u> Alle beschreibenden PRO-Analysen sowie die Berechnung der Rücklaufquoten genutzt erfolgten auf Basis der ITT-Population. Die Rücklaufquoten wurden nach Anzahl und Anteil der Patienten, welche die Fragebögen QLQ-C30 oder QLQ-LC13 Erwartungen zufolge zum jeweiligen Zeitpunkt vervollständigt haben würden, zusammengefasst. Eine Imputation fehlender Punktwerte erfolgte nicht.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die TTD wurde im Hinblick auf jeden der folgenden linear transformierten Symptomwerte untersucht: Husten, Dyspnoe (einstufig), Dyspnoe (mehrstufig), Brustschmerzen und Arm-/Schulterschmerzen. Die lineare Transformation weist jeder Symptom-Subskala eine Punktzahl von null bis 100 zu, wobei eine höhere Punktzahl gravierendere Symptome widerspiegelt. Damit ein Symptom als „verschlechtert“ erachtet wurde, musste eine Wertzunahme um ≥ 10 Punkte ab Ausgangswert für mindestens zwei aufeinanderfolgende Bewertung bestehen oder auf eine Wertzunahme um ≥ 10 Punkte innerhalb von drei Wochen der Tod des Patienten eintreten. Eine Veränderung von ≥ 10 Punkten auf den Subskalen der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 wird von den Patienten als klinisch signifikant wahrgenommen (51). Patienten, deren Symptome sich bis zum Zeitpunkt, an dem die letzte PRO-Bewertung abgeschlossen wurde, nicht verschlechtert hatten, wurden zum Datum dieser letzten Bewertung zensiert. Patienten, in deren Fällen nach Studienbeginn keine weiteren Bewertungen vorgenommen worden waren, wurden gemäß dem Tag der Randomisierung plus 1 Tag zensiert. Die Methodologien, die für die PFS-Analyse angewendet wurden, wurden auch für die Analyse der TTD der in den Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 der EORTC vorgegebenen Symptome genutzt. Die Kaplan-Meier-Diagramme wurden für jedes Symptom einzeln erstellt. Die explorativen Analysen umfassten zusammenfassende Statistiken (Durchschnitt, Standardabweichung, Mittel, 25. und 75. Perzentil und Wertebereich) für Werte und Änderungen der HRQoL ab Ausgangswert (QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand), Funktionen (QLQ-C30 Physische Funktion und Rollen-funktion) und Symptome (z. B. QLQ-C30 und QLQ-LC13 Müdigkeit, Hämoptyse, wunde Mundhöhle, periphere Neuropathie, Schmerzen in der Brust, im Arm, der Schulter oder anderen Teilen des Körpers, Diarrhö, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen). **Analysepopulationen globale Studienpopulation** <u>ITT-Population, im Dossier als FAS-Population bezeichnet</u> Die ITT-Population wurde als alle randomisierten Patienten definiert, ungeachtet dessen, ob der jeweilige Patient die ihm oder ihr zugewiesene Behandlung erhielt. ITT-Patienten wurden in Übereinstimmung, mit der ihn im Zuge der Randomisierung durch das IxRS zugewiesenen Behandlung analysiert. <u>Population mit auswertbarer Pharmakokinetik</u> PK-Analysen gründeten auf den Feststellungen bezüglich der PK in den Fällen aller Patienten, die mit Atezolizumab, Carboplatin oder Etoposid behandelt worden waren und die mindestens eine auswertbare PK-Probe zur Überprüfung auf Atezolizumab eingereicht hatten. <u>Safetypopulation (in Dossier als SAF-Population bezeichnet)</u> Die SAF-Population ist die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation. Für die Auswertungen wurden die Patienten dem Atezolizumab + Chemotherapie-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		fälschlicherweise geschah („as treated“). Population mit auswertbaren Anti-Arzneimittel-Antikörpern ADA-Analysen gründeten auf den Feststellungen bezüglich der ADA in den Fällen aller Patienten, die mit Atezolizumab behandelt und im Hinblick auf die vorliegende Immunogenität untersucht worden waren. **China-Erweiterungskohorte** China-FAS Die FAS-Population ist die primäre Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit in der China-Erweiterungskohorte. Sie umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Es entspricht der im Studienbericht berichteten ITT-Population. Die Datenanalyse bezüglich der FAS-Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“). China-SAF Die Safety-Population (SAF) ist die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit in der China-Erweiterungskohorte und umfasst alle behandelten Patienten, i. e. alle Patienten, welche eine beliebige Menge eines Bestandteils der Studienbehandlung erhalten haben. Patienten, die eine beliebige Menge Atezolizumab erhalten hatten, wurden als Teil des Atezolizumab + Chemotherapie-Arms analysiert, auch wenn die Atezolizumab-Gabe irrtümlich erfolgte.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen nach CSR** Um die Konsistenz und Reliabilität der PFS- und OS-Ergebnisse zu beurteilen, wurden die Ergebnisse für folgende Subgruppen untersucht: • Demografie (z. B. Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit, etc.) • Prognosemerkmale bei Studienbeginn (z. B. ECOG-Leistungsstatus, Raucher-Status, Vorhandensein von Hirnmetastasen, etc.) Die Zusammenfassungen von PFS und OS, einschließlich der Schätzungen der nicht stratifizierten HR mittels Cox’ proportional Hazard Model, wurden in einem Forest-Plot dargestellt. Die Kaplan-Meier-Schätzungen des medianen PFS und OS wurden für den Vergleich der beiden Behandlungsarme für jedes Niveau der kategorialen Variablen einzeln ermittelt. **Sensitivitätsanalysen nach CSR** <u>PFS</u> Um die möglichen Auswirkungen durch fehlende geplante Tumorbewertungen auf die PFS-Analyse zu analysieren, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Imputationsverfahren durchgeführt.

<table>
<tr><th>Item [a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Patienten, für die keine Daten für zwei oder mehr geplante Tumorbewertung erhoben wurden und die einem PFS-Ereignis unmittelbar vorausgingen, wurden als progredient zum Zeitpunkt des ersten fehlenden Assessments bewertet und zum Zeitpunkt der zuletzt erfolgten Tumorbewertung zensiert.
Weitere Sensitivitätsanalyse: Patienten, für die keine Daten für zwei oder mehr geplante Tumorbewertung erhoben wurden und die einem PFS-Ereignis unmittelbar vorausgingen, wurden als progredient zum Zeitpunkt des ersten fehlenden Assessments zensiert.
Das Imputationsverfahren wird für Patienten in beiden Behandlungsarmen angewendet und die statistische Methodik analog zu der in der konfirmatorischen Analyse des PFS gewählt.
<u>OS</u>
Zensierung aufgrund nicht protokollgemässer Krebstherapie:
Daten von Patienten, die vor einem PFS Ereignis eine oder mehrere von nicht protokollgemässer Krebstherapie erhielten, werden zum Zeitpunkt der Gabe der abweichenden Behandlung zensiert.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Siehe Flow-Charts unterhalb dieser Tabelle.</td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td><u>Globale Studienpopulation</u>
Insgesamt wurden 526 Patienten hinsichtlich einer Studienteilnahme gescreent. Davon erfüllten insgesamt 403 Patienten die Kriterien für eine Teilnahme und wurden in 106 Zentren in 21 Ländern randomisiert.
Laut den durch das IxRS gesammelten Informationen erfüllten 123 Patienten die Kriterien für eine Studienteilnahme nicht. Die häufigsten Gründe für das Ausscheiden im Zuge der Voruntersuchung waren aktive oder unbehandelte ZNS-Metastasen (52), Rücktritt durch den Patienten (53) und Mangel an Hinweisen auf ein histologisch oder zytologisch bestätigtes ES-SCLC gemäß Klassifizierungssystem der VALG (54).
Insgesamt wurden 403 Patienten randomisiert: 202 Patienten für den Placebo + Chemotherapie-Arm und 201 Patienten für den Atezolizumab + Chemotherapie-Arm.
<table>
<tr><th>Studienarm</th><th>a) und c) (ITT-Population)</th><th>b)</th><th>Safety-Population</th></tr>
<tr><td>Atezolizumab + Chemo</td><td>201</td><td>197</td><td>198</td></tr>
<tr><td>Placebo + Chemo</td><td>202</td><td>196</td><td>196</td></tr>
</table>
Insgesamt haben neun Patienten keines der Studienpräparate erhalten (fünf Patienten unter Placebo + Chemotherapie und vier Patienten unter Atezolizumab + Chemotherapie). Laut den Daten zur Datenanalyse vom 24. April 2018 hatten alle neun unbehandelten Patienten die Studie entweder aufgrund von Widerruf des Einverständnisses (vier), Tod (vier) oder Arztentscheidung (einer) beendet. Ein Patient im Placebo + Chemotherapie-Arm erhielt fälschlicherweise Atezolizumab und wurde für</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item [a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
die Untersuchungen zur Verträglichkeit im Atezolizumab + Chemotherapie-Arm bewertet.- Im Hinblick auf die Patienten mit auswertbaren Daten zur Sicherheit wiesen der Atezolizumab + Chemotherapie- und der Placebo + Chemotherapie-Arm einen ähnlichen Anteil an Patienten auf, welche die vier Zyklen der geplanten Induktions-chemotherapie abgeschlossen haben (Carboplatin: 86,4 % ggü. 88,8 %; Etoposid: 84,8 % ggü. 88,3 %).

<u>China-Erweiterungskohorte</u>
Innerhalb der Erweiterungskohorte wurden 138 asiatische Patienten für die Teilnahme an der Studie gescreent. Insgesamt erfüllten 28 Patienten die Einschlusskriterien nicht. 110 Patienten erfüllten die Kriterien für die Teilnahme und wurden in zwölf Zentren in zwei Ländern randomisiert (China [neun Zentren; 100 Patienten], Taiwan [drei Zentren; zehn Patienten]).
Von den insgesamt 110 Patienten wurden 57 Patienten dem Atezolizumab + Chemotherapie-Arm und 53 Patienten auf den Placebo + Chemotherapie-Arm randomisiert.
<table>
<tr><th>Studienarm</th><th>a) und c) (ITT-Population)</th><th>b)</th><th>Safety-Population</th></tr>
<tr><td>Atezolizumab + Chemo</td><td>57</td><td>56</td><td>57</td></tr>
<tr><td>Placebo + Chemo</td><td>53</td><td>52</td><td>52</td></tr>
</table>
Ein Patient im Atezolizumab + Chemotherapie-Arm erhielt keine Studien-medikamentation und hatte bereits zum Zeitpunkt der 1. Datenanalyse am 29. Oktober 2018 die Studienteilnahme aufgrund eine Arztentscheidung beendet.
Ein Patient im Placebo + Chemotherapie-Arm erhielt Atezolizumab und wurde für die Untersuchungen zur Verträglichkeit im Atezolizumab + Chemotherapie-Arm bewertet.
</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>
<u>Globale Studienpopulation</u>
<u>Studienabbruch (FAS-Population)</u>
<table>
<tr><th>Studie IMpower133
Globale Studienpopulation
Analysezeitpunkt 24.04.2018</th><th>Atezo + Chemo (randomisiert)
N = 201</th><th>PBO + Chemo (randomisiert)
N = 202</th><th>Total
N = 403</th></tr>
<tr><td>Behandelt</td><td>197 (98 %)</td><td>197 (97,5 %)</td><td>394 (97,8 %)</td></tr>
<tr><td>On-study Status</td><td>77 (38,8 %)</td><td>60 (29,7 %)</td><td>137 (34,0 %)</td></tr>
<tr><td>Lebend: unter Behandlung</td><td>23 (11,4 %)</td><td>11 (5,4 %)</td><td>34 (8,4 %)</td></tr>
<tr><td>Lebend: in Follow-up</td><td>54 (26,9 %)</td><td>49 (24,3 %)</td><td>103 (25,6 %)</td></tr>
<tr><td>Studienabbruch</td><td>124 (61,7 %)</td><td>142 (70,3 %)</td><td>266 (66,0 %)</td></tr>
<tr><td>Studienabbruch</td><td>N = 124</td><td>N = 142</td><td>N = 266</td></tr>
<tr><td>Verstorben</td><td>101 (81,5 %)</td><td>132 (93,0 %)</td><td>233 (87,6 %)</td></tr>
<tr><td>Lost to follow-up</td><td>3 (2,4 %)</td><td>1 (0,7 %)</td><td>4 (1,5 %)</td></tr>
<tr><td>Entscheidung des Arztes</td><td>2 (1,6 %)</td><td>0</td><td>2 (0,8 %)</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation

Abbruch durch Patienten	18 (14,5 %)	9 (6,3 %)	27 (10,2 %)

Behandlungsabbruch (SAF-Population)

Studie IMpower133 Globale Studienpopulation Analysezeitpunkt 24.04.2018	**Atezo + Chemo (randomisiert) N = 198**			**PBO + Chemo (randomisiert) N = 196**		
	Atezo-lizumab	**Carbo-platin**	**Etopo-sid**	**Place-bo**	**Carbo-platin**	**Etopo-sid**
Mindestens eine Studienbehandlung erhalten						
Ja	198 (100 %)	198 (100 %)	198 (100 %)	196 (100 %)	196 (100 %)	196 (100 %)
Behandlungsstatus						
Noch unter Behandlung	23 (11,6 %)	0	0	11 (5,6 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
Abgeschlossen	0	171 (86,3 %)	168 (84,8 %)	0	174 (88,8 %)	173 (88,3 %)
Abgeschlossen	175 (88,4 %)	27 (13,6 %)	30 (15,2 %)	185 (94,4 %)	21 (10,7 %)	22 (11,2 %)
Grund für Behandlungsabbruch						
Behandlungsabbruch	**N = 175**	**N = 27**	**N = 30**	**N = 185**	**N = 21**	**N = 22**
Fehlende Compliance mit Medikament aus Studie	1 (0,6 %)	0	0	0	0	0
Abweichung vom Protokoll	1 (0,6 %)	0	0	0	0	0
Verstorben	8 (4,6 %)	4 (14,8 %)	4 (13,3 %)	10 (5,4 %)	7 (33,3 %)	7 (31,8 %)
UE	21 (12,0 %)	5 (18,5 %)	8 (26,8 %)	5 (2,7 %)	1 (4,8 %)	2 (9,1 %)
Symptomatische Verschlechterung	7 (4,0 %)	3 (11,1 %)	3 (10,0 %)	1 (0,5 %))	0	0
Krankheitsprogression	126 (72,0 %)	8 (29,6 %)	8 (26,7 %)	158 (85,4 %)	8 (38,1 %)	8 (36,4 %)
Entscheidung des Arztes	2 (1,1 %)	1 (3,7 %)	1 (3,3 %)	3 (1,6 %)	1 (4,8 %)	1 (4,5 %)
Abbruch durch Patient	9 (5,1 %)	6 (22,2 %)	6 (20,0 %)	7 (3,8 %)	3 (14,3 %)	3 (13,6 %)
Lost to Follow-up	0	0	0	1 (0,5 %)	1 (4,8 %)	1 (4,5 %)

Siehe auch Flow-Charts im Anschluss an diese Tabelle.

Studienabbruch (FAS-Population)

Studie IMpower133 Globale Studienpopulation Analysezeitpunkt 24.01.2019	**Atezo + Chemo (randomisiert) N = 201**	**PBO + Chemo (randomisiert) N = 202**	**Total N = 403**
Behandelt	197 (98 %)	197 (97,5 %)	394 (97,8 %)
On-study Status	40 (19,9 %)	30 (14,9 %)	70 (17,4 %)
Lebend: unter Behandlung	13 (6,5 %)	1 (0,5 %)	14 (3,5 %)

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation

	Lebend: in Follow-up	27 (13,4 %)	29 (14,4 %)	56 (13,9 %)
Studienabbruch		161 (80,1 %)	172 (85,1 %)	333 (82,6 %)
	Studienabbruch	**N = 161**	**N = 172**	**N = 333**
	Verstorben	138 (85,7 %)	158 (91,9 %)	296 (88,9 %)
	Lost to follow-up	3 (1,9 %)	2 (1,2 %)	5 (1,5 %)
	Entscheidung des Arztes	2 (1,2 %)	0	2 (0,6 %)
	Abbruch durch Patienten	18 (11,2 %)	12 (7,0 %)	30 (9,0 %)

China-Erweiterungskohorte

Studienabbruch (FAS-Population)

1. Analysezeitpunkt (29. Oktober 2018)

Studie IMpower133 Globale Studienpopulation Analysezeitpunkt 29.10.2018	**Atezo + Chemo (randomisiert) N = 57**	**PBO + Chemo (randomisiert) N = 53**	**Total N = 110**
Behandelt	56 (98,2 %)	53 (100 %)	109 (99,1 %)
On-study Status			
Lebend: unter Behandlung	4 (7,0 %)	2 (3,8 %)	6 (5,5 %)
Lebend: in Follow-up	23 (40,4 %)	25 (47,2 %)	48 (43,6 %)
Studienabbruch	30 (52,6 %)	26 (49,1 %)	56 (50,9 %)
Studienabbruch	**N = 30**	**N = 26**	**N = 56**
Verstorben	26 (86,7 %)	22 (84,6 %)	48 (85,7 %)
Lost to follow-up	0	1 (3,8 %)	1 (1,8 %)
Entscheidung des Arztes	1 (3,3 %)	0	1 (1,8 %)
Abbruch durch Patienten	3 (10,0 %)	3 (11,5 %)	6 (10,7 %)

2. Analysezeitpunkt (24. Januar 2019)

Studie IMpower133 Globale Studienpopulation Analysezeitpunkt 24.01.2019	**Atezo + Chemo (randomisiert) N = 57**	**PBO + Chemo (randomisiert) N = 53**	**Total N = 110**
Behandelt	56 (98,2 %)	53 (100 %)	109 (99,1 %)
On-study Status			
Lebend: unter Behandlung	4 (7,0 %)	2 (3,8 %)	6 (5,5 %)
Lebend: in Follow-up	18 (31,6 %)	17 (32,1 %)	35 (31,8 %)
Studienabbruch	35 (61,4 %)	34 (64,2 %)	69 (62,7 %)
Studienabbruch	**N = 35**	**N = 34**	**N = 69**
Verstorben	31 (88,6 %)	30 (88,2 %)	61 (88,4 %)
Lost to follow-up	0	1 (2,9 %)	1 (1,4 %)
Entscheidung des Arztes	1 (2,9 %)	0	1 (1,4 %)
Abbruch durch Patienten	3 (8,6 %)	3 (8,8 %)	6 (8,7 %)

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Siehe auch Flow-Charts im Anschluss an diese Tabelle. Behandlungsabbruch (Safety Evaluable Population) Es liegen keine Daten zu den Gründen für Behandlungsabbrüche der ChinaErweiterungskohorte vor.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Globale Studienpopulation** Randomisierung des ersten Studienpatienten: 6. Juni 2016 Randomisierung des letzten Studienpatienten: 31. Mai 2017 Konfirmatorische (Zulassungsrelevante) Datenanalyse: 24. April 2018. Die mediane Dauer des Follow-Up zum 24. April 2018 betrug unter Atezolizumab + Chemotherapie 13,9 Monate: (Range 0,0 - 21,1) und 13,2 Monate unter Placebo + Chemotherapie (Range 0,0 - 21,4). Die mediane Dauer des Follow-Up zum 24. Januar 2019 (Zeitpunkt der explorativen OS-Analyse) betrug unter Atezolizumab + Chemotherapie 23,1 Monate: (Range 0,0 - 29,5) und 22,6 Monate unter Placebo + Chemotherapie (Range 0,0 - 30,7). **China-Erweiterungskohorte** Randomisierung des ersten Studienpatienten: 20. September 2018 Randomisierung des letzten Studienpatienten: 26. März 2018 Zeitpunkt für die 1. Datenanalyse: 29. Oktober 2018 Die mediane Dauer des Follow-Up betrug unter Atezolizumab + Chemotherapie 10,3 Monate: (Range 0,0 – 19,4) und 10,9 Monate unter Placebo + Chemotherapie (Range 0,9 - 17,4) Zeitpunkt für die 2. Datenanalyse: 24. Januar 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist beendet.

a: nach CONSORT 2010.

Quellen: (Atezolizumab Dossier)

ADA: Anti-Arzneimittel-Antikörper; AE: Unerwünschtes Ereignis; EAEGT: UE-Gruppenbezeichnung; AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Gesamtzahl Neutrophile Granulozyten; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartataminotransferase; ATA: Anti-therapeutischer Antikörper; AUC: Fläche unter Kurve; bTMB: Tumor Mutationslast im Blut; CD137: Cluster of differentiation 137; Chemotherapie: Carboplatin und Etoposid; CFDA: China Food and Drug Administration; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CRCL: Kreatinin-Clearance; CRF: Prüfbogen; CSR: Klinischer Studienbericht; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCIS: Duktales Karzinom in situ; DCR: Krankheitskontrollrate; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des objektiven Ansprechens; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EDC: Elektronische Datenerfassung; EKG: Elektrokardiogramm; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D-3L:

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen; EQ-5D5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Gesundheitsfragebogen; ES-SCLC: Fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom (extensive-stage small cell lung cancer); FAS: Full analysis set; FDA: Food and Drug Administration; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; GSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HBcAb: Hepatitis-B-Core-Antikörper; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HLT: High Level Term; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; i.v.: intravenös; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; iDCC: Unabhängiges Koordinierungszentrum zur Datenüberwachung; iDMC: Unabhängiges Datenüberwachungskomitee; IHC: Immunhistochemie; im UE: Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; IND: Investigational new drug; INR: International normalized ratio; IVA: Isotopenverdünnungsanalyse; IxRS: Interactive web/voice response system; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LPLV: Letzter Besuch des letzten Patienten; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MDD: Minimal detektierbare Differenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRT: Magnetresonanztomografie; NCI: National Cancer Institute; NGS: Next generation sequencing; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerasekettenreaktion; PD-1: Programmed death 1; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PUVA: Psoralen plus UV-A; qRT-PCR: Quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion; RCR: Roche Clinical Repository; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SAF: Safety analysis set; SAP: Statistischer Analyseplan; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; SMQ: Standardized MedDRA Query; T3: Triiodthyronin; TIR: Zeitspanne des Ansprechens; TMS: Thesauraus-Managementsystem; TNF-alpha: Tumornekrosefaktor; TTD: Zeit bis Verschlechterung; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; ULN: Oberer Normwert; VALG: Veterans Administration Lung Study Group; VHP: Voluntary harmonization procedure; ZNS: Zentralnervensystem		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

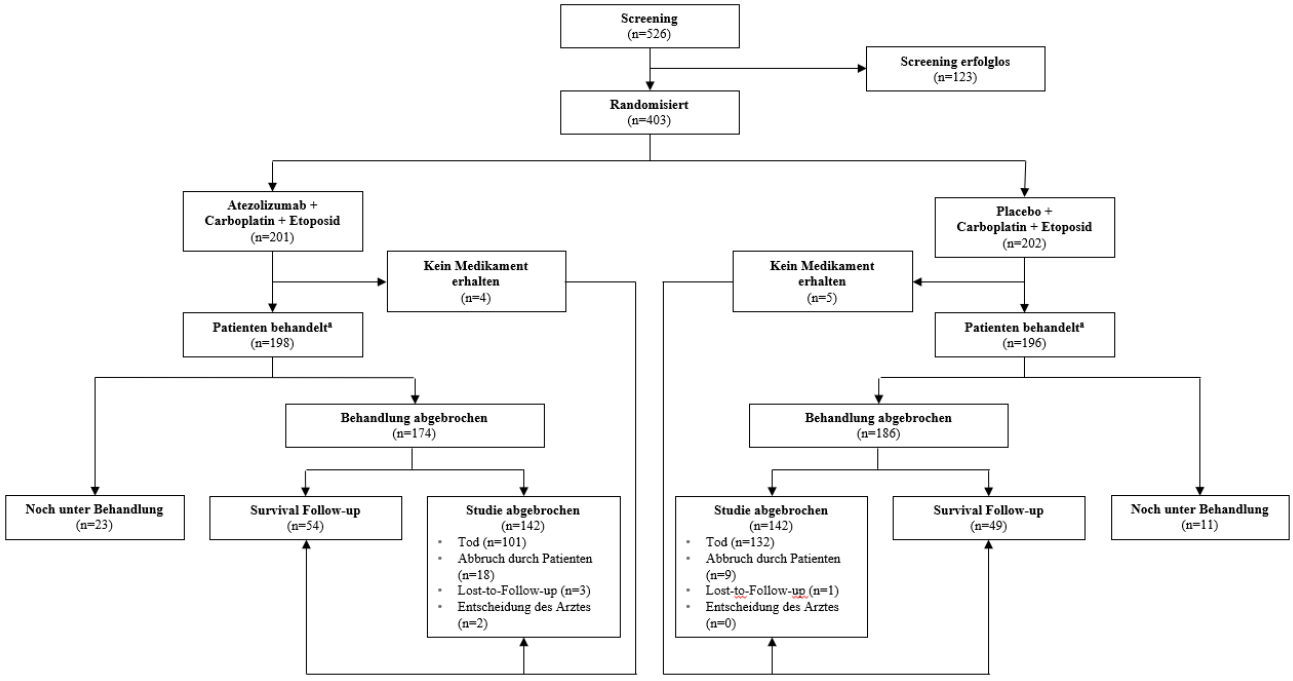


Abbildung 4-9: Patientenflussdiagramm der klinischen Studie IMpower133, globale Studienpopulation, Datenschnitt 24. April 2018; aus Modul 4 des Herstellerdossiers (47)

[a]Ein Patient der Safety Population, randomisiert in den Placebo Arm (Placebo + Chemotherapie), erhielt fälschlicherweise Verum und wurde daher dem Atezolizumab + Chemotherapie-Arm zugeordnet.

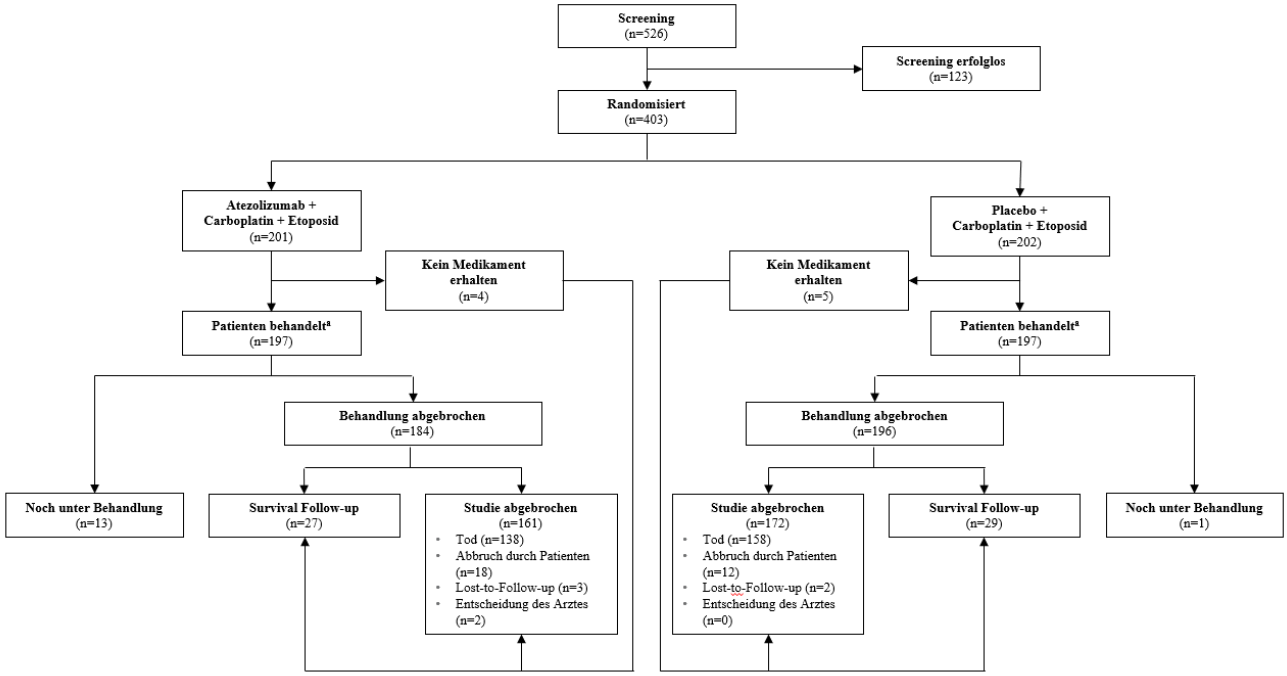


Abbildung 4-10: Patientenflussdiagramm der klinischen Studie IMpower133, globale Studienpopulation, Datenschnitt 24. Januar 2019; aus Modul 4 des Herstellerdossiers (47)

[a]Ein Patient der Safety Population, randomisiert in den Placebo Arm (Placebo + Chemotherapie), erhielt fälschlicherweise Verum und wurde daher dem Atezolizumab + Chemotherapie-Arm zugeordnet.

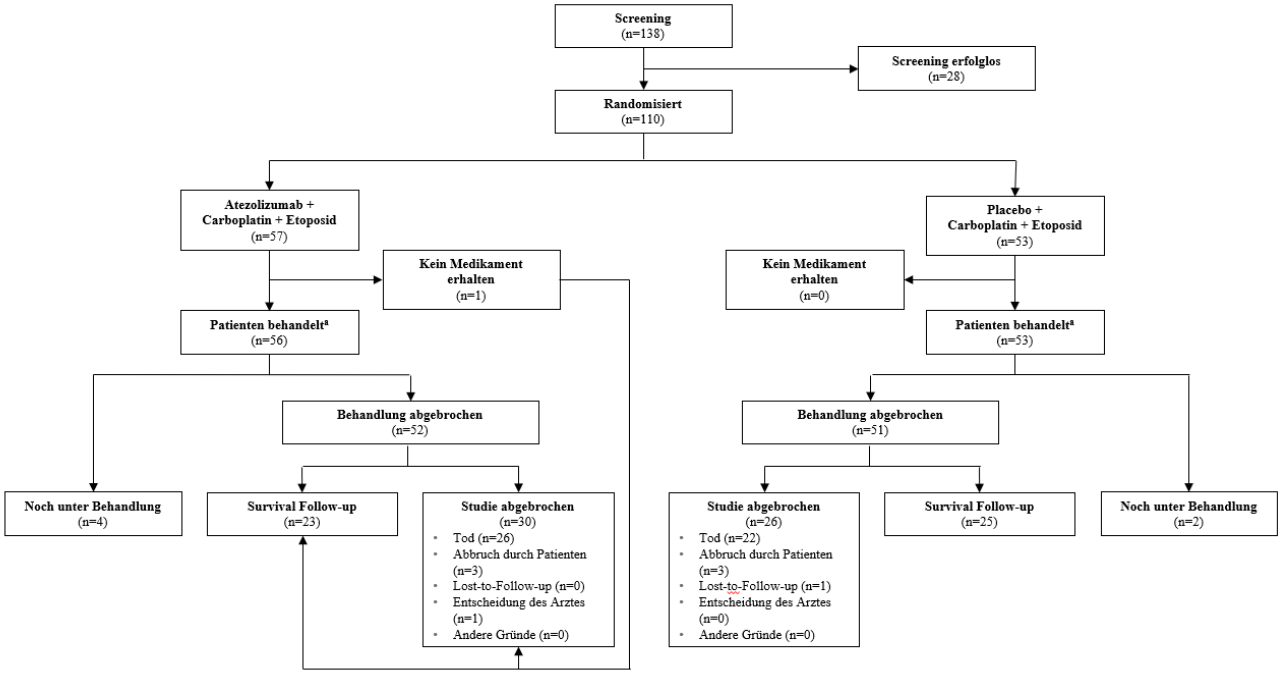


Abbildung 11: Patientenflussdiagramm der klinischen Studie IMpower133, China-Erweiterungskohorte, Datenschnitt 29. Oktober 2018; aus Modul 4 des Herstellerdossiers (47)

[a]Ein Patient der Safety Population, randomisiert in den Placebo Arm (Placebo + CE), erhielt fälschlicherweise Verum und wurde daher dem Atezolizumab + Chemotherapie-Arm zugeordnet.

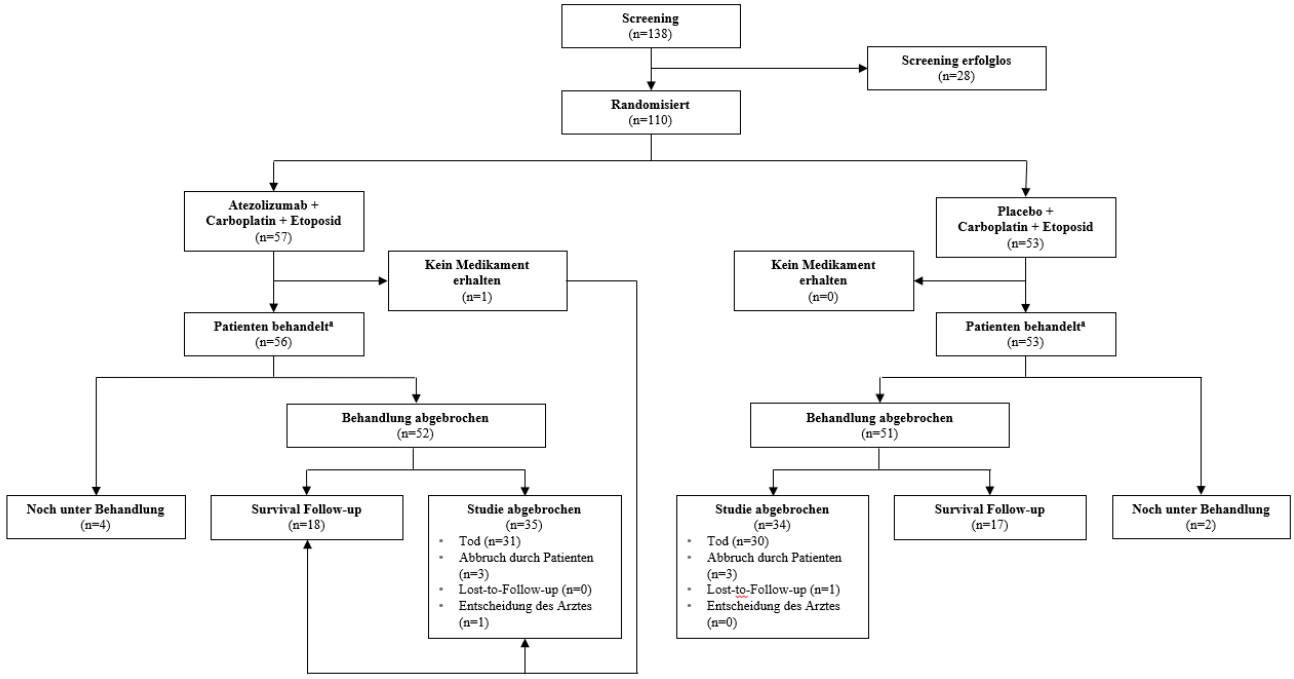


Abbildung 4-12: Patientenflussdiagramm der klinischen Studie IMpower133, China-Erweiterungskohorte, Datenschnitt 24. Januar 2019; aus Modul 4 des Herstellerdossiers (47)

[a]Ein Patient der Safety Population, randomisiert in den Placebo Arm (Placebo + Chemotherapie), erhielt fälschlicherweise Verum und wurde daher dem Atezolizumab + Chemotherapie-Arm zugeordnet.

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 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASTRUM-005

Studie: ASTRUM-005

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR
Studienprotokoll	CSP
Statistischer Analyseplan	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. 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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie Astrum-005 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde mittels Interactive Web

Response System (IWRS) und Interactive Voice Response System (IVRS) erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-L13

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-5L VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASTRIDE

Studie: ASTRIDE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	CSP

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:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. 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:
Die Patienten waren nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ASTRIDE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde mittels Interactive Web Response System (IWRS) und Interactive Voice Response System (IVRS) erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zwar waren die Endpunkterheber nicht verblindet, jedoch handelt es sich bei Gesamtüberleben um einen

objektiven Endpunkt. Der Tod eines Patienten stellt ein eindeutig feststellbares Ereignis dar, dessen Erhebung und Dokumentation nicht durch die Kenntnis der Behandlungszuordnung beeinflusst werden kann. Eine systematische Verzerrung der Endpunkterfassung aufgrund der fehlenden Verblindung ist daher nicht zu erwarten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zwar waren die Endpunkterheber nicht verblindet, jedoch handelt es sich bei Progressionsfreiem Überleben um einen objektiven Endpunkt. Das PFS eines Patienten stellt ein eindeutig feststellbares Ereignis dar, dessen Erhebung und Dokumentation nicht durch die Kenntnis der Behandlungszuordnung beeinflusst

werden kann. Eine systematische Verzerrung der Endpunkterfassung aufgrund der fehlenden Verblindung ist daher nicht zu erwarten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zwar waren die Endpunkterheber nicht verblindet, jedoch handelt es sich bei Tumoransprechen um einen objektiven Endpunkt. Das Tumoransprechen stellt ein eindeutig feststellbares Ereignis dar, dessen Erhebung und Dokumentation nicht durch die Kenntnis der Behandlungszuordnung beeinflusst

werden kann. Eine systematische Verzerrung der Endpunkterfassung aufgrund der fehlenden Verblindung ist daher nicht zu erwarten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen als niedrig eingestuft

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Zwar waren die Endpunkterheber nicht verblindet, jedoch handelt es sich bei Unerwünschten Ereignissen um einen objektiven Endpunkt. Unerwünschte Ereignisse stellen ein eindeutig feststellbares Ereignis dar, dessen Erhebung und Dokumentation nicht durch die Kenntnis der Behandlungszuordnung beeinflusst

werden kann. Eine systematische Verzerrung der Endpunkterfassung aufgrund der fehlenden Verblindung ist daher nicht zu erwarten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft

Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMpower133

Die nachfolgenden Angaben wurden aus dem Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen (47)

Studie: IMpower133 (GO30081)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CLINICAL STUDY REPORT Primary CSR Study GO30081, (IMpower133). A Phase I/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of carboplatin plus etoposide with or without atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with untreated extensive-stage small cell lung cancer. Report No.: 108426; 07. September 2018	CSR
UPDATE CLINICAL STUDY REPORT Update CSR Study GO30081 (IMpower133). A Phase I/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of carboplatin plus etoposide with or without atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with untreated extensive-stage small cell lung cancer. Report No. 1096592. June 2019.	CSP Update
TOPLINE REPORT FOR STUDY GO30081 Research Report Number: 1093769; 29. April 2019	CSR China
TOPLINE RESULTS REPORT FOR STUDY GO30081 Research Report Number: 1095202; 23. May 2019	CSR Update China
STATISTICAL ANALYSIS PLAN A Phase I/III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With Or Without Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; Protocol Number: GO30081; Version Number: 3; 14. May 2018	SAP
STATISTICAL ANALYSIS PLAN A Phase I/III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Carboplatin Plus Etoposide With Or Without Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; Protocol Number: GO30081; Version Number: 4 (China); 06. December 2018	SAP China
PROTOCOL A Phase I/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Carboplatin plus Etoposide with or without Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Patients with untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer; Protocol Number: GO30081; Version Number: 7; 06. March 2019	CTP
Volltextpublikation Horn, L., Mansfield, A. S., Szczęsna, A., Havel, L., Krzakowski, M. et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine 2018; 379(23): 2220-2229.	Horn 2018

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie IMpower133 handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patienten wurden mittels Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS) im Verhältnis 1:1 in die Studienarme randomisiert. Das Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS) wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet. Cross-over war nicht erlaubt. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurden unter Verwendung des Interactive Web/Voice Response Systems (IxRS) durchgeführt. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. 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:

Bei der Studie IMpower133 (GO30081) handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie IMpower133 handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Tumoransprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

ORR: Alle randomisierten Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn wurden in die Analyse einbezogen-entsprechend den Vorgaben der RECIST-Kriterien.

DOR: Die Dauer des objektiven Ansprechens basiert auf einer nicht randomisierten Teilpopulation der Studie IMpower133 (Patienten mit partiellem oder komplettem Ansprechen). Das ITT-Prinzip kann daher bei diesen Analysen nicht umgesetzt werden. Da die Selektion der Patienten vom Tumoransprechen abhängig und somit nicht steuerbar war und die Dauer des objektiven Ansprechens in Zusammenhang mit der objektiven Ansprechrate betrachtet wird, sind die Analysen dennoch valide. Die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzip bei der Dauer des objektiven Ansprechens führt somit nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-L13

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-5L VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie IMpower133 ist eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels ITT-Prinzip ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analysen widersprechen. Es wurden alle Patienten der Safety-Population (alle behandelten Patienten) protokollgemäß in die Auswertung eingeschlossen und nach dem „as treated"-Prinzip ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: 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:

---

9. **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: