Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sacituzumab govitecan (Trodelvy®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4 A

Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (metastatic Triple-Negative Breast Cancer, TNBC), die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder PD-L1 Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 20.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **9**
Abkürzungsverzeichnis **15**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **20**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 21
4.2 Methodik 32
4.2.1 Fragestellung 32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 38
4.2.3 Informationsbeschaffung 41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 42
4.2.3.2 Bibliografische Recherche 42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 44
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss 45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 50
4.2.5.3 Metaanalysen 65
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 67
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 73
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche 75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 78
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 79
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 81
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 104
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 105
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 106
4.3.1.3.1.1 Mortalität: OS 110

4.3.1.3.1.2 Morbidität: PFS ... 116
4.3.1.3.1.3 Morbidität: PFS2 (ergänzend) ... 121
4.3.1.3.1.4 Morbidität: TFST (ergänzend) ... 126
4.3.1.3.1.5 Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand ... 131
4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 152
4.3.1.3.1.7 Sicherheit: UE ... 164
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 205
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 240
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 240
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 240
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 241
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 242
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 242
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 245
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 245
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 245
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 246
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 247
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 247
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 248
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 249
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 249
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 250
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 250
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 250
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 251
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 252
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 252
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 254
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 270
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 271
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 271
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 272
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 272
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 272
4.6 Referenzliste ... 274
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche ... 281
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 285

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)..... 287
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)..... 288
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 320
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 342

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: (Teil-)Populationen und zweckmäßige Vergleichstherapien ... 22
Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen ... 24
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 38
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie ASCENT-03 ... 51
Tabelle 4-5: Analysesets ... 62
Tabelle 4-6: Anzahl der Patient/-innen je Analyseset ... 63
Tabelle 4-7: Durchgeführte Subgruppenanalysen ... 68
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 75
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 81
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
Tabelle 4-16: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Mortalität: OS“ ... 110
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: OS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität: OS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 112
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Morbidität: PFS“ ... 116

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: PFS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Morbidität: PFS2“ 121
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: PFS2“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: PFS2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Morbidität: TFST“ 126
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: TFST“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: TFST“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand“ 131
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel-Teilpopulation] 135
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 140
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 146
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ 152
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel-Teilpopulation] 155
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 157
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 161
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Sicherheit: UE“ 164
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit: UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Gesamtraten UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel-Teilpopulation] 167
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Gesamtraten UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 170
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Gesamtraten UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]..... 173
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Häufige SUE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel-Teilpopulation]..... 176
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Häufige SUE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation-Teilpopulation]..... 177
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Häufige SUE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population-Teilpopulation] 180
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel-Teilpopulation]..... 182
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]..... 186
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]..... 193
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel-Teilpopulation]..... 201
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]..... 202
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]..... 204
Tabelle 4-55: Durchgeführte Subgruppenanalysen..... 207
Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... 208
Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für alle Endpunkte der Studie ASCENT-03 (Paclitaxel-Teilpopulation) 210
Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für alle Endpunkte der Studie ASCENT-03 (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation) 214
Tabelle 4-59: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für alle Endpunkte der Studie ASCENT-03 (Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population – ergänzend dargestellt)..... 218

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen und Einzelsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 230
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 232
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 236
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 242
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 242
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 243
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 243
Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 244
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 246
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 247
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 247
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 248
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 250
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 251
Tabelle 4-81: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen 257

Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 271
Tabelle 4-83: Überblick über Trefferanzahl sowie aus- und eingeschlossene Einträge der Studienregistersuche 289
Tabelle 4-84: Liste der in den Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 289
Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASCENT-03 321
Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCENT-03 343

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für das OS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation] 113

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für das OS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 114

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für das OS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 115

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für das PFS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation] 119

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für das PFS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 120

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für das PFS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 121

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für das PFS2 [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation] 124

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für das PFS2 [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 125

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für das PFS2 [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 126

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für die TFST [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation] 129

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für die TFST [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 130

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für die TFST [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 131

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel-Teilpopulation] 137

Abbildung 4-16: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel-Teilpopulation] 137

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EQ-5D-5L VAS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel-Teilpopulation] 139

Abbildung 4-18: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die EQ-5D-5L VAS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel-Teilpopulation] 139
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 142
Abbildung 4-20: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 143
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Dyspnoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 143
Abbildung 4-22: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Dyspnoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 144
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] .. 145
Abbildung 4-24: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] .. 145
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 148
Abbildung 4-26: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 149
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Dyspnoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 149
Abbildung 4-28: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Dyspnoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 150
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 151
Abbildung 4-30: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 151

Abbildung 4-31: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel-Teilpopulation] 156

Abbildung 4-32: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 159

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EORTC QLQ-BR23 Funktionsskala Körperbild [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 160

Abbildung 4-34: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die EORTC QLQ-BR23 Funktionsskala Körperbild [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 160

Abbildung 4-35: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 162

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EORTC QLQ-BR23 Funktionsskala Körperbild [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 163

Abbildung 4-37: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die EORTC QLQ-BR23 Funktionsskala Körperbild [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 164

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate UE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation] 168

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate SUE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation] 168

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation] 169

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation] 169

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate UE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 171

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate SUE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 171

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 172

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 172

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate UE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 174

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate SUE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 174

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 175

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 175

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige SUE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation] 177

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige SUE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 179

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige SUE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Thrombozytopenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 179

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige SUE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 181

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige SUE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Thrombozytopenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 182

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation] 185

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Neutropenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation] 185

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des

Gastrointestinaltrakts Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation] 186

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 189

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Diarrhoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 189

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 190

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Anämie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 190

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Leukopenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 191

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Neutropenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 191

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Thrombozytopenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 192

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Untersuchungen Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 192

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Untersuchungen PT Alaninaminotransferase erhöht [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation] 193

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 196

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des

Gastrointestinaltrakts PT Diarrhoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 197

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 197

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Anämie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 198

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Leukopenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 198

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Neutropenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 199

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Thrombozytopenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 199

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Untersuchungen Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 200

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population] 200

Abbildung 4-76: Flow-Chart für die Studie ASCENT-03, Datenschnitt 22. April 2026 341

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT3	5-Hydroxytryptamin Typ 3
AD	Absolute Differenz
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ALT	Alaninaminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartataminotransferase
aTNBC	Nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom (Advanced Triple-Negative Breast Cancer)
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
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.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (Blinded Independent Central Review)
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	BReast CAncer
CINV	Chemotherapie-induzierte/s Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score
CR	Vollständige Remission (Complete Remission)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-Item Core Quality of Life Questionnaire
EORTC QLQ-BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer Module
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 5 Level Health State Utility Index
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
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.
FAQ	Häufig gestellte Fragen (Frequently Asked Questions)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte Colony-Stimulating Factor)
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
H1/2	Histamin 1/2
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus

HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormonrezeptor-positiv
HR-	Hormonrezeptor-negativ
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IHC	Immunhistochemie
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Review-Komitee (Independent Review Committee)
ITT	Intention to Treat
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LS	Least Squares
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (Minimal Important Difference)
mITT	Modified Intention to Treat
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
mSAF	Modified Safety
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTNBC	Metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom (Metastatic Triple-Negative Breast Cancer)
MW	Mittelwert
NK1	Neurokinin 1
NC	Nicht berechenbar (Not Calculable)
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)

OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PGI-C	Patient’s Global Impression of Change
PGI-S	Patient’s Global Impression of Severity
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PR	Partielle Remission (Partial Remission)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcomes)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PTT/aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SG	Sacituzumab govitecan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TFST	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TPC	Therapie nach Wahl der Ärztin/des Arztes (Treatment of Physician's Choice)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT1A1	UDP-Glucuronosyltransferase 1A1
ULN	Obergrenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala

VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

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

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

Sacituzumab govitecan (SG, Trodelvy®) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient/-innen mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinom (Advanced Triple-Negative Breast Cancer, aTNBC[1]), die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) oder eine Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind.

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von SG bei Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck und Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck anhand der Zulassungsstudie ASCENT-03.

Patientenpopulationen

Aufgrund distinkter Therapiesituationen in der klinischen Praxis, unterschiedlicher Patientencharakteristika, sowie konsistenter Effektmodifikationen in der Studie ASCENT-03 werden im vorliegenden Dossier Teilpopulationen nach Remissionsdruck unterschieden (Tabelle 4-1), die sich in der Umsetzung aus den im Rahmen des Vergleichsarms der Studie ASCENT-03 verwendeten nutzenbewertungsrelevanten Therapieoptionen nach Maßgabe der Ärztin/des Arztes ergeben (Paclitaxel- bzw. Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation).

[1] Im Folgenden wird die Abkürzung aTNBC für „Advanced Triple-Negative Breast Cancer“ verwendet. In Analogie zu der in den ABC 6 Guidelines und ABC 7 Guidelines verwendeten Definition von „Advanced Breast Cancer“ umfasst aTNBC sowohl das nicht resezierbare lokal fortgeschrittene TNBC als auch das metastasierte TNBC. Damit schließt der Begriff aTNBC die klinischen Situationen ein, in denen eine kurative Therapie nicht möglich ist und palliative sowie supportive Behandlungsansätze im Vordergrund stehen [1]. Die Bezeichnung „Advanced Triple-Negative Breast Cancer“ wird zudem in der für das Anwendungsgebiet maßgeblichen Publikation zur ASCENT-03-Studie verwendet [2], sodass die Einführung der Abkürzung aTNBC im vorliegenden Kontext auch der Terminologie aktueller klinischer Studien zu SG entspricht [2, 3].

Tabelle 4-1: (Teil-)Populationen und zweckmäßige Vergleichstherapien

(Teil-)Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck: Paclitaxel-Teilpopulation	Eine Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus Paclitaxel (nur für Patient/-innen mit metastasierendem Mammakarzinom)
Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck: Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation	Eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie
Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)	Eine Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus Paclitaxel (nur für Patient/-innen mit metastasierendem Mammakarzinom), oder eine platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie
Es werden nur die zVT-Optionen aufgeführt, die für die Ableitung des Zusatznutzens relevant sind. Für die vollständige, durch den G-BA festgelegte zVT wird auf Abschnitt 4.2.1 verwiesen. Zur Vereinfachung der Nomenklatur wird in den Ergebnistabellen und der Vertextung die jeweilige Umsetzung der Teilpopulationen in der Studie ASCENT-03 verwendet, entsprechend “Paclitaxel-Teilpopulation” für Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck sowie “Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation" für Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck.	

In den jeweiligen Populationen ist die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) korrekt umgesetzt. Die Unterscheidung nach Teilpopulationen erfolgt auf Basis des Remissionsdrucks. Dies begründet sich wie folgt.

1. Der Remissionsdruck bestimmt grundsätzlich die Therapiesituation der Patient/-innen: Eine Polychemotherapie ist laut allen relevanten Leitlinienempfehlungen (S3, AGO, ESMO) nur bei Patient-/innen mit hohem Remissionsdruck zur Erzielung einer schnellen Remission indiziert, beispielsweise aufgrund von ausgeprägter Symptomatik, viszeraler Krise oder aggressivem Tumorverhalten (siehe Abschnitt 4.2.1). Ein aggressiveres Krankheitsbild im entsprechenden Patientenkollektiv spiegelt sich auch in der Studie ASCENT-03 wider (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Im Vergleich zwischen der Carboplatin+Gemcitabin- und der Paclitaxel-Teilpopulation ist dies zunächst durch ein jüngeres Alter der Patient/-innen (Medianes Alter: 53 vs. 58 Jahre) und einer Diagnose in früheren Brustkrebsstadien gekennzeichnet (Brustkrebsstadium I–III bei Primärdiagnose: 81,5 % vs. 52,6 %). Darüber hinaus erleiden die Patient/-innen schneller ein Rezidiv, was sich in einem kürzeren krankheitsfreien Intervall widerspiegelt (Rezidiv innerhalb von 6−12 Monaten nach Behandlung im kurativen Setting: 24,9 % vs. 6,2 %). Aufgrund der Diagnose in früheren Stadien (d. h. seltener de-novo) und dem kürzeren krankheitsfreiem Intervall sind die Patient/-innen stärker vorbehandelt (Vorherige Krebstherapie: 76,7 % vs. 45,4 %), mit schlechterer Prognose. Zudem verschlechtert das häufigere Auftreten von Lungenmetastasen (63,9 % vs. 51,5 %) die Prognose weiter.
2. Gezeigte Effektmodifikation: In der Studie ASCENT-03 liegt ein konsistentes Muster an fazitrelevanten Effektmodifikationen zwischen beiden Teilpopulationen vor (Interaktionstest OS: p = 0,0148; PFS: p = 0,0048; PFS2: p = 0,0154; TFST: p = 0,0170; schwere UE: p = 0,0016) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

In der Gesamtschau erfolgt aufgrund der abweichenden Therapiesituation in der klinischen Praxis eine Unterscheidung nach Teilpopulationen, welche durch die vorliegenden Effektmodifikationen einschließlich im Gesamtüberleben als sachgerecht bestätigt wird.

Datenquellen

Mittels der in Abschnitt 4.3.1.1 dokumentierten Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die Studie ASCENT-03 als einzige bewertungsrelevante Studie identifiziert. In der randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen, internationalen, pivotalen Phase-III-Studie ASCENT-03 wird die Wirksamkeit und Sicherheit von SG gegenüber einer Therapie nach Wahl der Ärztin/des Arztes (Treatment of Physician's Choice, TPC: nab-Paclitaxel, Paclitaxel, oder Carboplatin+Gemcitabin) bei erwachsenen Patient/-innen mit aTNBC, die keine vorherige systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben und für eine Therapie mit PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren nicht geeignet sind, untersucht.

Nab-Paclitaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und nicht Teil der zVT. Entsprechend wurden Patient/-innen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit nab-Paclitaxel gewählt wurde, aus den im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen ausgeschlossen (Interventionsarm: 102/279 (36,5%); Kontrollarm: 110/279 (39,4%) der randomisierten Patient/-innen in der Gesamtpopulation).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Identifizierung von relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-3 zusammengefasst.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie ASCENT-03 basiert auf dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement für RCT (Anhang 4-E). Zur Bewertung der Aussagekraft wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F untersucht. Das Verzerrungspotenzial der Studie ASCENT-03 wird insgesamt als niedrig eingestuft. In Abschnitt 4.3.1.3 wurden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt und für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Die Erhebungsinstrumente der Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2.2). Für die Auswertung der Endpunkte werden Ereigniszeitanalysen herangezogen. Die Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte basieren auf dem letztverfügbaren Datenschnitt vom 22. April 2026. Für die patientenberichteten Endpunkte werden im Dossier Analysen zum Datenschnitt vom 27. Oktober 2025 dargestellt, da die Daten zum Datenschnitt vom 22. April 2026 erst kurz vor Dossiereinreichung vorlagen. Sämtliche Analysen zum letztverfügbaren Datenschnitt vom 22. April 2026, einschließlich für die patientenberichteten Endpunkte, sind in Anhang 4-G abgelegt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 4-2 werden die Ergebnisse der Studie ASCENT-03, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Paclitaxel-Teilpopulation**	**Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation**	**Paclitaxel/ Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation (ergänzend)**	**Ableitung des Zusatznutzen**
	Behandlungseffekt SG vs. TPC[a] **HR [95-%-KI]; p-Wert**			
Mortalität				
OS	**0,476** **[0,284; 0,799]** **0,0034** **AD:** **+ 10,35** **Monate**	1,033 [0,760; 1,404] 0,8295	0,833 [0,641; 1,081] 0,1778 Interaktion nach TPC-Subgruppe: p = **0,0148**	Paclitaxel-Teilpopulation: **Erheblicher Zusatznutzen** Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation: Nicht belegt
Morbidität				
PFS	**0,325** **[0,185; 0,570]** **< 0,0001**	0,792 [0,580; 1,081] 0,1410	**0,664** **[0,510; 0,864]** **0,0022**	Paclitaxel-Teilpopulation**:** **Erheblicher Zusatznutzen** Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation: Zusatznutzen nicht belegt
PFS2 (ergänzend)	**0,417** **[0,247; 0,705]** **0,0008**	0,805 [0,602; 1,076] 0,1447	**0,692** **[0,540; 0,887]** **0,0035**	
TFST (ergänzend)	**0,349** **[0,219; 0,557]** **< 0,0001**	**0,807** **[0,616; 1,057]** **0,0464**	**0,661** **[0,524; 0,833]** **0,0004**	
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand[b]				
***EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome*[b]**				
Einzelsymptom Diarrhoe	1,66 [0,98; 2,82] 0,079	**2,71** **[1,88; 3,91]** **< 0,001**	**2,36** **[1,75; 3,18]** **< 0,001**	
Einzelsymptom Dyspnoe	0,58 [0,32; 1,06] 0,118	**0,53** **[0,36; 0,79]** **0,003**	**0,56** **[0,40; 0,77]** **< 0,001**	
***EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen*[b]**				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1,30 [0,80; 2,10] 0,102	**1,89** **[1,38; 2,59]** **< 0,001**	**1,73** **[1,34; 2,24]** **< 0,001**	

Endpunkt-kategorie **Endpunkt**	**Paclitaxel-Teilpopulation**	**Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation**	**Paclitaxel/ Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation (ergänzend)**	**Ableitung des Zusatznutzen**
	Behandlungseffekt SG vs. TPC[a] **HR [95-%-KI]; p-Wert**			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[b]				
EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen[b]				Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	1,26 [0,73; 2,19] 0,302	**1,45** **[1,01; 2,07]** **0,039**	**1,39** **[1,03; 1,86]** **0,039**	
Sicherheit[c]				
Gesamtraten UE				Paclitaxel-Teilpopulation**:** Zusatznutzen nicht belegt Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation: **Beträchtlicher Zusatznutzen**
UE (ergänzend)	1,267 [0,826; 1,944] 0,2754	1,244 [0,965; 1,604] 0,0771	1,246 [1,002; 1,548] 0,0424	
SUE	1,234 [0,504; 3,024] 0,6547	0,792 [0,515; 1,217] 0,2824	0,827 [0,561; 1,218] 0,3285	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	**1,789** **[1,003; 3,191]** **0,0459**	**0,633** **[0,473; 0,847]** **0,0017**	0,820 [0,636; 1,057] 0,1165	
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,450 [0,126; 1,611] 0,2086	**0,163** **[0,061; 0,434]** **< 0,0001**	**0,213** **[0,100; 0,456]** **< 0,0001**	

Analysesets: mITT (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität); mSAF (Sicherheit)

Datenschnitte: 22. April 2026 (Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte); 27. Oktober 2025 (patientenberichtete Endpunkte)

a: Nab-Paclitaxel ist nicht Teil der zVT, sodass Patient/-innen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit nab-Paclitaxel gewählt wurde, nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von SG geeignet sind und somit aus den im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen ausgeschlossen werden. Entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.2.1, bestehen maßgebliche klinische Unterschiede zwischen Patient/-innen, die vor der Randomisierung eine Monochemotherapie mit Paclitaxel erhalten sollten, und denjenigen, für die eine Polychemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde. Demnach wird der Zusatznutzen von SG im vorliegenden Dossier separat für Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck, für die eine Monochemotherapie die TPC darstellt (Paclitaxel-Teilpopulation), und Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck, für die eine Polychemotherapie die TPC darstellt (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation), abgeleitet. Die gesamte Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population wird lediglich ergänzend dargestellt.

b: Für die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind nur fazitrelevante Ergebnisse dargestellt.

c: Zeit bis zum ersten Ereignis. Häufige UE nach SOC und PT sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellt.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck (Paclitaxel-Teilpopulation)

Mortalität

In der Paclitaxel-Teilpopulation wurde das Sterberisiko unter SG statistisch signifikant um 52,4 % reduziert (HR [95-%-KI]: 0,476 [0,284; 0,799]; p = 0,0034). Die mediane Überlebenszeit verlängerte sich erheblich um 10,4 Monate (SG-Arm: 28,7 Monate vs. TPC-Arm: 18,3 Monate).

Der Vorteil im OS ist durch per Studiendesign angelegtes Cross-Over auf SG im Vergleichsarm potenziell deutlich unterschätzt. Erstens erhielten von 73 % der Patient/-innen mit erster Folgetherapie 85 % SG. Diese Anteile gehen jeweils deutlich über die Versorgungsanteile in der klinischen Praxis hinaus. Zweitens ist SG in der Zweitlinientherapie nur für Patient/-innen mit zuvor ≥ 2 systemischen Therapien zugelassen und empfohlen. Für die 51,1 % de-novo-Patient/-innen im Vergleichsarm der Paclitaxel-Teilpopulation ist folglich nicht regelhaft davon auszugehen, dass sie in der klinischen Praxis eine Therapie mit SG erhalten und im in der Studie beobachteten Ausmaß von einer innovativen Folgetherapie profitiert hätten. Für eine ausführlichere Diskussion wird auf Abschnitt 4.4.2 verwiesen.

Das aTNBC ist eine aggressive Tumorerkrankung mit begrenzter Lebenserwartung betroffener Patient/-innen und hohem ungedeckten therapeutischen Bedarf. Vor dem Hintergrund der erheblichen Reduktion des Sterberisikos, der klinisch relevanten, deutlichen Verlängerung des medianen Überlebens sowie der potenziellen Unterschätzung des Therapieeffekts durch Cross-Over ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität

In der Paclitaxel-Teilpopulation war das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben unter SG im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 67,5 % verringert (HR [95-%-KI]: 0,325 [0,185; 0,570]; p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zur Progression oder Tod verlängerte sich erheblich um 7,3 Monate (SG-Arm: 12,7 Monate vs. TPC-Arm: 5,4 Monate).

Weitere erhebliche Vorteile unter SG zeigten sich im Risiko, eine zweite Progression zu erleiden oder zu versterben (PFS2, HR [95-%-KI]: 0,417 [0,247; 0,705]; p = 0,0008; medianes PFS2, SG-Arm: 23,5 Monate vs. TPC-Arm: 12,5 Monate) sowie in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie (HR [95-%-KI]: 0,349 [0,219; 0,557]; p < 0,0001; medianes TFST, SG-Arm: 15,9 Monate vs. TPC-Arm: 7,6 Monate). In den Symptomskalen patientenberichteter Fragebögen zeigten sich keine relevanten Unterschiede.

In der palliativen Therapiesituation des aTNBC ist das Hinauszögern des Fortschreitens der Erkrankung und damit assoziierter patientenrelevanter Folgen eines der Haupttherapieziele. Patient/-innen unter SG profitieren von einem erheblich verringerten Risiko, eine erste bzw. zweite Krankheitsprogression oder Tod zu erleiden sowie einer erheblichen Verlängerung in der medianen Zeit bis zur ersten Folgetherapie. In der vorliegenden Situation der Verzerrung des Therapieeffekts im OS durch Cross-Over (s. Mortalität) ist das PFS2 zudem ein potenziell weniger unterschätztes Maß für den Therapieeffekt. Die Vorteile im PFS2 weisen auf einen

hohen klinischen Nutzen im Kontext der Behandlungssequenz hin. In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Paclitaxel-Teilpopulation zeigte sich insgesamt ein Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23). Ein Zusatznutzen ist **nicht belegt**.

Sicherheit

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigten sich in den Gesamtraten jeglicher UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der numerische Effekt in der Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE ist konsistent mit den erheblichen signifikanten Vorteilen in der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation sowie der Gesamtpopulation (s. nachfolgende Abschnitte).

In der Analyse der Gesamtrate an schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich zwischen den Behandlungsarmen ein geringer Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]: 1,789 [1,003; 3,191]; p = 0,0459), der entsprechend des bereits bekannten Sicherheitsprofils von SG auf vermehrtes Auftreten von Neutropenien sowie Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zurückzuführen ist.

Neutropenien führten in keinem Fall zu einem Behandlungsabbruch. In der klinischen Praxis kann das Auftreten von Neutropenien gemäß Fachinformation durch Primärprophylaxe reduziert werden. Gastrointestinale Komplikationen sind bekannte Nebenwirkungen in onkologischen Indikationen, in der Regel transient und therapeutisch adressierbar. Die Mehrheit der Ereignisse war von leichtem bis moderatem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 und 2). In der PT Diarrhoe traten Ereignisse nur bei vereinzelten Patient/-innen wiederholt auf.

In der Gesamtschau bestätigen die Ergebnisse das bekannte Nebenwirkungsprofil von SG. Es ergibt sich insgesamt **kein Zusatznutzen** in der Endpunktkategorie Sicherheit.

Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation)

Mortalität

In der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich für das OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95-%-KI]: 1,033 [0,760; 1,404]; p = 0,8295). Analog zur Paclitaxel-Teilpopulation ist der Therapieeffekt von SG durch per Studiendesign angelegtes Cross-Over auf SG im Vergleichsarm potenziell deutlich unterschätzt. Für die Endpunktkategorie Mortalität ist der Zusatznutzen **nicht belegt**.

Morbidität

In der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigten sich im PFS und PFS2 keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die TFST zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung unter SG (HR [95-%-KI]: 0,807 [0,616; 1,057]; p = 0,0464).

In der patientenberichteten Symptomatik liegt im EORTC QLQ-C30 für das Einzelsymptom Dyspnoe ein beträchtlicher Vorteil für SG vor (HR [95-%-KI]: 0,53 [0,36; 0,79]; p = 0,003). Für das Einzelsymptom Diarrhoe wurde ein Unterschied zuungunsten von SG beobachtet (HR [95-%-KI]: 2,71 [1,88; 3,91]; p < 0,001). Ebenso zeigte sich ein Unterschied zuungunsten von SG im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (HR [95-%-KI]: 1,89 [1,38; 2,59]; p < 0,001).

Der Effekt in der Symptomskala zu Diarrhoe wird dezidierter unter den Sicherheitsergebnissen berücksichtigt. Bei Betrachtung der Daten im Zeitverlauf ist keine nachhaltige Verschlechterung ersichtlich (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5). Vorteile im Einzelsymptom Dyspnoe sind aufgrund der ernstzunehmenden Symptomatik von hoher Patientenrelevanz.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität **nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 liegt für die Funktionsskala Körperbild ein geringer Unterschied zuungunsten von SG vor (HR [95-%-KI]: 1,45 [1,01; 2,07]; p = 0,039). Weder für die weiteren Funktionsskalen der EORTC-Fragebögen noch für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 liegen fazitrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **nicht belegt**.

Sicherheit

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich in der Gesamtrate an schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein beträchtlicher Vorteil von SG im Vergleich zu TPC (HR [95-%-KI]: 0,633 [0,473; 0,847]; p = 0,0017). Weiterhin besteht ein erheblicher Vorteil für die Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE (HR [95-%-KI]: 0,163 [0,061; 0,434] p = 0,0001). Für die Gesamtraten jeglicher UE sowie SUE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In den Analysen der häufigen UE nach SOC und PT zeigen sich sowohl positive Effekte als auch negative Effekte von SG im Vergleich zu TPC, wobei sich insbesondere Vorteile in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Nachteile in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gegenüberstehen.

Gastrointestinale Komplikationen wurden bereits im Rahmen der Paclitaxel-Teilpopulation thematisiert. Die Ausführungen gelten analog. Die meisten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren von leichter bis moderater Ausprägung (CTCAE-Grad 1 und 2) und führten lediglich in einem Fall zu einem Therapieabbruch.

Vorteile unter SG in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems lagen bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Vorteilen im erheblichen Ausmaß für die PT Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie gingen jeweils mit absoluten Risikodifferenz von 15-30 Prozentpunkten einher (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7.3). Die Auswirkungen dieser schweren Nebenwirkungen von Carboplatin+Gemcitabin können vielfältig sein und reichen von Abgeschlagenheit, Schwindelgefühl, Kurzatmigkeit, Herzrasen sowie einem erhöhten Risiko für Infektionen und Blutungen bis hin zu Organschäden.

In Übereinstimmung damit ist der erhebliche Vorteil von SG in der Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund UE auf die genannten Nebenwirkungen zurückzuführen. Unter anderem brachen 11,5 % der Patient/-innen die Therapie wegen UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ab.

In der Gesamtschau überwiegen hinsichtlich der Endpunktkategorie Sicherheit die Vorteile von SG deutlich. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für SG gegenüber Carboplatin+Gemcitabin.

Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)

Aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika, distinkter Therapiesituationen in der klinischen Praxis, sowie konsistenter Effektmodifikationen für das Subgruppenmerkmal TPC in der Studie ASCENT-03 wird im vorliegenden Dossier nach Paclitaxel- und Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulationen unterschieden (siehe oben).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Ebene der Teilpopulationen. Ergebnisse der Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population werden nachfolgend ergänzend beschrieben. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse den abgeleiteten Zusatznutzen nach Teilpopulationen.

Mortalität

In der Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich für das OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95-%-KI]: 0,833 [0,641; 1,081]; p = 0,1778). Entsprechend der Ausführungen bei der Paclitaxel-Teilpopulation ist der Therapieeffekt durch per Studiendesign angelegtes Cross-Over auf SG im Vergleichsarm potenziell deutlich unterschätzt.

In präspezifizierten Subgruppenanalysen liegt eine Effektmodifikation für die TPC vor (Interaktionstest: p = 0,0148).

Morbidität

Das Risiko, eine Progression zu erleiden oder zu versterben, war unter SG im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 33,6 % verringert (HR [95-%-KI]: 0,664 [0,510; 0,864]; p = 0,0022). Weitere beträchtliche Vorteile unter SG zeigten für das PFS2 (HR [95-%-KI]: 0,692 [0,540; 0,887]; p = 0,0035) und die TFST (HR [95-%-KI]: 0,661 [0,524; 0,833]; p = 0,0004).

Für das PFS, PFS2 sowie die TFST liegt in präspezifizierten Subgruppenanalysen eine Effektmodifikation für die TPC vor (Interaktionstest PFS: p = 0,0048; PFS2: p = 0,0154; TFST: p = 0,0170).

In der patientenberichteten Symptomatik liegt im EORTC QLQ-C30 für das Einzelsymptom Dyspnoe ein beträchtlicher Vorteil für SG vor (HR [95-%-KI]: 0,56 [0,40; 0,77]; p< 0,001). Für das Einzelsymptom Diarrhoe wurde ein Unterschied zuungunsten von SG beobachtet (HR [95-%-KI]: 2,36 [1,75; 3,18]; p < 0,001). Ebenso zeigte sich ein Unterschied zuungunsten von SG im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (HR [95-%-KI]: 1,73 [1,34; 2,24]; p < 0,001).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 liegt für die Funktionsskala Körperbild ein geringer Unterschied zuungunsten von SG vor (HR [95-%-KI]: 1,39 [1,03; 1,86]; p = 0,039). Weder für die weiteren Funktionsskalen der EORTC-Fragebögen noch für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 liegen fazitrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Sicherheit

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population liegt ein erheblicher Vorteil für die Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE vor (HR [95-%-KI]: 0,213 [0,100; 0,456]; p < 0,0001). Für die Gesamtraten schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie SUE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In präspezifizierten Subgruppenanalysen liegt für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) eine Effektmodifikation für die TPC vor (Interaktionstest: p = 0,0016).

In den Analysen der häufigen UE nach SOC und PT zeigen sich sowohl positive Effekte als auch negative Effekte von SG im Vergleich zu TPC, wobei sich insbesondere Vorteile in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Nachteile in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gegenüberstehen. Die Ausführungen zum Sicherheitsprofil nach Teilpopulationen (siehe oben) gelten für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population analog.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patient/-innen mit aTNBC haben eine schlechte Prognose und einen hohen Bedarf an innovativen therapeutischen Optionen, insbesondere bei PD-(L)1 negativen Tumoren. Für Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-(L)1 nicht geeignet sind, stellt eine Erstlinientherapie mit SG eine zielgerichtete und wirksame Erweiterung der bisherigen Therapieoptionen dar.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen distinkte Therapiesituationen nach Teilpopulationen in Abhängigkeit des Remissionsdrucks vor. Im bisher verfügbaren Spektrum an therapeutischen Optionen kommen regelhaft Monochemotherapien zum Einsatz, Polychemotherapien sind nur bei Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck zur Erzielung einer schnellen Remission indiziert, beispielsweise aufgrund von ausgeprägter Symptomatik, viszeraler Krise oder aggressivem Tumorverhalten.

Da sich diese Unterscheidung auch in unterschiedlichen Patientencharakteristika und konsistenten Effektmodifikationen in der pivotalen Studie ASCENT-03 widerspiegelt (Interaktionstest nach TPC: OS, p = 0,0148; PFS, p = 0,0048; PFS2, p = 0,0154; TFST, p = 0,0170; schwere UE, p = 0,0016), erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens getrennt nach Teilpopulationen, die sich aus den im Rahmen des Vergleichsarms verwendeten nutzenbewertungsrelevanten Therapieoptionen nach Maßgabe der Ärztin/des Arztes ergeben.

Für **Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck (Paclitaxel-Teilpopulation)** zeigen sich folgende patientenrelevante Effekte:

- Unter SG wird das Sterberisiko statistisch signifikant und klinisch relevant um 52,4 % reduziert und die mediane Überlebenszeit erheblich um 10,4 Monate verlängert. Der Vorteil im OS ist durch Cross-Over potenziell unterschätzt. Es liegt eine große und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor.
- Das Risiko, eine erste bzw. zweite Krankheitsprogression oder Tod zu erleiden wird unter SG erheblich um 67,5 bzw. 58,3 % reduziert. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie verlängert sich um 8,3 Monate. Die Vorteile im PFS2 weisen auf einen hohen klinischen Nutzen im Kontext der Behandlungssequenz hin. Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten weisen insgesamt auf anhaltende Symptomkontrolle und Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin.
- Die Daten zur Sicherheit bestätigen das etablierte Sicherheitsprofil von SG. Das Auftreten und die Handhabung der von Neutropenien sowie Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind Teil der klinischen Routine und therapeutisch adressierbar.

Vor dem Hintergrund der erheblichen Reduktion des Sterbe- und Progressionsrisikos, der klinisch relevanten, erheblichen Verlängerung des medianen Überlebens sowie einem etablierten Sicherheitsprofil ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für **Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation)** zeigen sich folgende patientenrelevante Effekte:

- In den primären Wirksamkeitsendpunkten zum Gesamtüberleben und PFS liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Analog zur Paclitaxel-Teilpopulation ist der Therapieeffekt von SG im OS durch Cross-Over potenziell unterschätzt.

- Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten weisen insgesamt auf anhaltende Symptomkontrolle und Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin.
- Unter SG wurde das Risiko für das Auftreten mindestens eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) statistisch signifikant um 36,7 % reduziert. Das Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund von UE wurde statistisch signifikant um 83,7 % reduziert. Insbesondere konnten Ereignisse der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems durch SG vermieden werden. Statistisch signifikante Vorteile unter SG für die PT Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie gingen jeweils mit absoluten Risikoreduktionen von 15–30 Prozentpunkten einher. Durch die Vermeidung dieser Nebenwirkungen liegt eine große und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor.

In der Gesamtschau ergibt sich durch ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil insbesondere in den Gesamtraten der schweren UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE bei vergleichbaren Wirksamkeitsergebnissen und Symptomkontrolle ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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 werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von SG (Trodelvy®) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind, im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT bestimmt. Die Bewertung erfolgt auf Grundlage aktueller, klinischer Evidenz zu den gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 2 Abs. 3 und 4 patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit [4]. Zur Beantwortung der Fragestellung werden die Daten der von Gilead durchgeführten randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen, internationalen, pivotalen Phase-III-Studie ASCENT-03 (NCT05382299 [5]) herangezogen. Demnach liegt für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von SG eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) vor, welche gemäß Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) der Evidenzstufe I b entspricht [6].

Patientenpopulation

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind [7].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Monotherapie mit SG. Gemäß Fachinformation ist SG an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht intravenös (i.v.) zu verabreichen. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, bis eine Progression der Grunderkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftritt [7].

Vergleichstherapie

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet die folgende zVT bestimmt (Beratungsgespräch vom 11. Dezember 2025, Beratungsanforderung 2025-B-281, Niederschrift vom 28. April 2026 [8]):

- Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus:
  - Doxorubicin

    oder
  - Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom)

    oder
  - Epirubicin

    oder
  - Docetaxel (nur für Patientinnen)

    oder
  - Paclitaxel (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom)

  oder
- Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht infrage kommt, infrage)

  oder
- Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)

  oder
- Eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie (vorbehaltlich der Aufnahme der Platinderivate (Cisplatin/Carboplatin) beim rezidivierten/metastasierten triple-negativen oder *BRCA*-mutierten Mammakarzinom in die Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI/Teil A zu einem Zeitpunkt vor der Beschlussfassung über die Nutzenbewertung)[2]

Den Vergleichsarm der pivotalen Studie ASCENT-03 bildet eine TPC, wobei vor der Randomisierung eine Behandlung mit Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Carboplatin+Gemcitabin unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtzustands, möglicher Komorbiditäten sowie vorheriger (neo-)adjuvanter Behandlung festgelegt wurde. Nab-Paclitaxel ist im vorliegenden

[2] Die Aufnahme der Platinderivate (Cisplatin/ Carboplatin) beim triple-negativen Mammakarzinom in frühen und rezidivierten/metastasierten Stadien in die Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI/Teil A ist mit der Änderung am 22. April 2026 in Kraft getreten [9].

Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend der Ausführung der G-BA-Geschäftsstelle im Rahmen des o. g. Beratungsgesprächs lässt sich für nab-Paclitaxel aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. Da nab-Paclitaxel somit nicht Teil der zVT und nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von SG geeignet ist, werden Patient/-innen, für die vor der Randomisierung einer Therapie mit nab-Paclitaxel gewählt wurde, aus allen Analysen ausgeschlossen. Im vorliegenden Dossier wird demnach der Zusatznutzen von SG gegenüber einer Taxan-haltigen systemischen Therapie bestehend aus Paclitaxel und einer Platin-haltigen systemischen Therapie bestehend aus Carboplatin+Gemcitabin dargestellt.

Der G-BA differenziert in seiner Festlegung der zVT nicht hinsichtlich verschiedener Behandlungsschemata. Im Hinblick auf die vorliegende Nutzenbewertung ist hervorzuheben, dass sich die klinischen Charakteristika von Patient/-innen, die für eine Mono- oder Polychemotherapie in Frage kommen, maßgeblich voneinander unterscheiden. Polychemotherapien werden in den Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) aufgrund des ungünstigen therapeutischen Index nur empfohlen, wenn das Erzielen einer schnellen Remission bei ausgeprägten Symptomen oder viszeraler Krise indiziert ist [10]. Entsprechend der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) ist eine viszerale Krise definiert als schwere Organfunktionsstörung, die anhand von Symptomen, Laboruntersuchungen, dem Metastasierungsmuster (z. B. ausgeprägte bzw. multiple viszerale Metastasen, maligner Perikarderguss) und einem raschen Krankheitsverlauf festgestellt wird. Somit bedeutet eine viszerale Krise nicht bloß das Vorliegen viszeraler Metastasen, sondern eine erhebliche und lebensbedrohliche Beeinträchtigung wichtiger Organe, die eine klinische Indikation für die schnellstmöglich wirksame Therapie darstellt [11]. Ansonsten sollten gemäß S3-Leitlinie aufgrund der besseren Verträglichkeit und in Bezug auf die Erhaltung der Lebensqualität wenn möglich Monochemotherapien eingesetzt werden.

Polychemotherapien erzielen zwar höhere Remissionsraten, sollen jedoch aufgrund der ausgeprägten Toxizität nur bei Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck, d. h. starke Beschwerden und rasches Wachstum bzw. aggressives Tumorverhalten, eingesetzt werden [12]. Diese Einschätzung wird durch eine Cochrane-Metaanalyse aus dem Jahr 2013 gestützt [13]. In der Metaanalyse zeigten Polychemotherapien im Vergleich zu sequenziellen Monochemotherapien keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und progressionsfreien Überleben (Progression-Free Survival, PFS). Das Ansprechen war durch die Polychemotherapien zwar signifikant höher, welches zu einer schnelleren Krankheitsstabilisierung und Symptomkontrolle führt, allerdings war dies mit einer erhöhten Toxizität hinsichtlich der Rate an febrilen Neutropenien verbunden. Die Autoren der Cochrane-Metaanalyse kamen demnach zu dem Schluss, dass die Ergebnisse mit Ausnahme eines hohen Remissionsdrucks eine generelle Empfehlung für eine sequentielle Monotherapie stützen. Die Entscheidung, ob eine Polychemotherapie oder Monotherapie eingesetzt wird, sollte im

Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz mit Abwägung aller Faktoren getroffen werden. Im Rahmen der zertifizierten Brustkrebszentren nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. ist dieses ein vorgegebenes Qualitätsmerkmal mit entsprechendem Qualitätsindikator.

Die unterschiedlichen klinischen Charakteristika von Patient/-innen, für die Paclitaxel oder Carboplatin+Gemcitabin, respektive eine Mono- oder eine Polychemotherapie, in Frage kommt, spiegeln sich auch in der Studie ASCENT-03 wider. So zeigen Patient/-innen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde, im Vergleich zu denjenigen, die eine Behandlung mit Paclitaxel erhalten sollten, ein aggressiveres Krankheitsbild (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Dieses ist zunächst durch ein jüngeres Alter der Patient/-innen (Medianes Alter: 53 Jahre vs. 58 Jahre) und einer Diagnose in früheren Brustkrebstadien gekennzeichnet (Patient/-innen mit Brustkrebsstadium I–III bei Primärdiagnose: 81,5 % vs. 52,6 %). Darüber hinaus erleiden die Patient/-innen schneller ein Rezidiv, was sich in einem kürzeren krankheitsfreien Intervall widerspiegelt (Patient/-innen mit Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting: 24,9 % vs. 6,2 %). Aufgrund der Diagnose in früheren Brustkrebsstadien (d. h. seltener de-novo-Erkrankung) und dem kürzeren krankheitsfreiem Intervall sind die Patient/-innen stärker vorbehandelt (Patient/-innen mit vorheriger Krebstherapie: 76,7 % vs. 45,4 %), wodurch ihre Prognose deutlich verschlechtert ist. Zudem verschlechtert das häufigere Auftreten von Lungenmetastasen (Patient/-innen mit Lungenmetastasen: 63,9 % vs. 51,5 %) die Prognose weiter (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Übereinstimmend mit den unterschiedlichen klinischen Charakteristika zeigten sich im Rahmen der präspezifizierten Subgruppenanalysen nach TPC fazitrelevante Effektmodifikationen hinsichtlich der zentralen Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS, PFS2 sowie Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST) und für schwere unerwünschter Ereignisse (UE) mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2 und Anhang 4-G). Demnach zeigt SG gegenüber der Monochemotherapie mit Paclitaxel eine erhöhte Wirksamkeit mit verbessertem OS, PFS, PFS2 und verlängerter TFST, während im Vergleich zur Polychemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin ein besseres Sicherheitsprofil vorliegt. Darüber hinaus ergibt sich in der ergänzenden Betrachtung der gesamten Population ein erheblicher Vorteil von SG gegenüber TPC hinsichtlich Therapieabbruch aufgrund UE (siehe Abschnitt 4.4.2).

Zusammengefasst wird deutlich, dass die Wahl der TPC in der pivotalen Studie ASCENT-03 in Übereinstimmung mit den dargestellten Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO und den Leitlinienempfehlungen entsprechend der Krankheitsschwere der Patient/-innen erfolgte. Auf Grundlage der maßgeblichen klinischen Unterschiede zwischen Patient/-innen, die vor Randomisierung eine Monochemotherapie mit Paclitaxel erhalten sollten, und denjenigen, für die eine Polychemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde, sind aus Sicht von Gilead Sciences GmbH (Gilead) im Rahmen der Nutzenbewertung zwei Teilpopulationen zu berücksichtigen. Demnach wird im vorliegenden Dossier der Zusatznutzen von SG separat für Patient/-innen ohne hohem Remissionsdruck, für die eine Monochemotherapie die TPC darstellt (Paclitaxel-Teilpopulation), und Patient/-innen mit

hohem Remissionsdruck, für die eine Polychemotherapie die TPC darstellt (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation), abgeleitet.

Endpunkte

Nachfolgend sind die von Gilead für das vorliegende Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuften Endpunkte aufgeführt, die in der pivotalen Studie ASCENT-03 erhoben werden:

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS
- Ergänzend: PFS2
- Ergänzend: TFST
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 30-Item Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) – Symptomskalen und Einzelsymptome (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)
- EORTC Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer Module (QLQ-BR23) – Symptomskalen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)
- Patient's Global Impression of Severity (PGI-S) (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)
- Patient's Global Impression of Change (PGI-C) (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)
- EuroQoL 5 Dimensions 5 Level Health State Utility Index (EQ-5D-5L) Visuelle Analogskala (VAS) (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)
- EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)

Sicherheit

- Gesamtraten UE:
    - Ergänzend: UE
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
    - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
    - Therapieabbruch aufgrund UE
- Häufige UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Terms (PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA):
    - Ergänzend: Häufige UE nach SOC und PT (siehe Anhang 4-G)

- Häufige SUE nach SOC und PT
- Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

- Deskriptiv: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT gemäß MedDRA

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.

Zur Identifikation von Studien, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargestellten Fragestellung relevant sind, wurden die in Tabelle 4-3 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Der Einschluss von Studien fand ausschließlich statt, wenn alle Einschlusskriterien, jedoch kein Ausschlusskriterium erfüllt wurde.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
Patientenpopulation	Erwachsene Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind	E1	Patientenpopulation abweichend zu E1	A1
Intervention	10 mg/kg SG i.v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus	E2	Intervention abweichend zu E2	A2

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
Vergleichstherapie	• Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus: o Doxorubicin *oder* o Doxorubicin liposomal *oder* o Epirubicin *oder* o Docetaxel *oder* o Paclitaxel *oder* • Capecitabin *oder* • Vinorelbin *oder* • Eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie	E3	Vergleichstherapie abweichend zu E3	A3
Endpunkte	Für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der folgenden Nutzendimensionen werden Ergebnisse berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Nutzendimensionen werden berichtet	A4
Studientyp	Randomisiert kontrollierte Studie (RCT)	E5	Andere Studientypen	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Nicht zutreffend.	A6
Publikationstyp	Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E7	Abstracts, Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikation (z. B. Review) oder Register-einträge ohne berichtete Ergebnisse	A7
Publikationssprache	Volltexte in englischer oder deutscher Sprache verfügbar	E8	Volltexte in anderen Sprachen als Englisch oder Deutsch verfügbar	A8
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründung für die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien

Patientenpopulation

Gemäß Fachinformation umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation von erwachsenen Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind.

Intervention

Die Anwendung von SG erfolgt gemäß Fachinformation als Infusion mit 10 mg/kg an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus [7].

Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte zVT lautet:

- Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus:
    - Doxorubicin

      oder
    - Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom)

      oder
    - Epirubicin

      oder
    - Docetaxel (nur für Patientinnen)

      oder
    - Paclitaxel (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom)

  oder
- Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht infrage kommt, infrage)

  oder
- Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)

  oder
- Eine Platin-haltige (Cisplatin oder Carboplatin) systemische Therapie (vorbehaltlich der Aufnahme der Platinderivate (Cisplatin/Carboplatin) beim rezidivierten/metastasierten triple-negativen oder *BRCA*-mutierten Mammakarzinom in die Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI/Teil A zu einem Zeitpunkt vor der Beschlussfassung über die Nutzenbewertung)[3]

[3] Die Aufnahme der Platinderivate (Cisplatin/ Carboplatin) beim triple-negativen Mammakarzinom in frühen und rezidivierten/metastasierten Stadien in die Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI/Teil A ist mit der Änderung am 22. April 2026 in Kraft getreten [9].

Gilead folgt der Festlegung durch den G-BA, sieht jedoch die Bildung von Teilpopulationen als sachgerecht an (s. Abschnitt 4.2.1).

Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der Nutzendimensionen nach § 5 Abs. 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA vorliegen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen [6]. Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, werden ausgeschlossen, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist.

Studientyp

RCTs und systematische Übersichten von RCTs haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) [6].

Studiendauer

Die Studiendauer wird nicht eingeschränkt.

Publikationstyp

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben (Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien) enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts oder -berichte sowie narrative Sekundärpublikationen.

Publikationssprache

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V können dem Dossier Dokumente in deutscher oder englischer Sprache beigefügt werden [14].

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

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

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

Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

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

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel SG im Vergleich zur zVT wurde am 02. Juni 2026 in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane) und Excerpta Medica Database (EMBASE) durchgeführt.

Für die Suche in MEDLINE wurde die Suchoberfläche Public Medicine (PubMed) und für die Suche in Cochrane die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley-Verlags genutzt. Für EMBASE erfolgte die Suche über Ovid.

Die Suche in den bibliografischen Datenbanken wurde mittels einer individuell angepassten Suchstrategie unter Verwendung spezifischer Thesauri und Synonyme für den Wirkstoff sowie Einschränkung auf das Anwendungsgebiet von SG durchgeführt. Zusätzlich wurde für die Suche in EMBASE und MEDLINE der RCT-Filter nach Wong genutzt [15]. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Zur Identifikation der für die Nutzenbewertung relevanten RCTs, wurden die Suchtreffer anhand der in Tabelle 4-3 dargestellten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die zur bibliografischen Literaturrecherche dazugehörigen RIS-Dateien sind im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A1 abgelegt:

- M4A_COCHRANE_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 02. Juni 2026 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_EMBASE_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 02. Juni 2026 in der Datenbank EMBASE identifiziert wurden.)
- M4A_MEDLINE_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 02. Juni 2026 in der Datenbank MEDLINE identifiziert wurden.)

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

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

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

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

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

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

Im Rahmen einer Suche in Studienregistern und Studienregisterdatenbanken wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens

und medizinischen Zusatznutzen von SG im Vergleich zur zVT identifiziert. Die Studiensuche wurde am 02. Juni 2026 in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Registry (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS) durchgeführt.

Für jedes Studienregister wurde eine individuelle Suchstrategie entwickelt. Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

Die zur Studienregistersuche dazugehörigen RIS-Dateien sind im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B1 abgelegt:

- M4A_ClinicalTrials.gov_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 02. Juni 2026 im Studienregister clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 02. Juni 2026 im Studienregister EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A_CTIS_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 02. Juni 2026 im Studienregister CTIS identifiziert wurden.)

Zur Identifikation der für die Nutzenbewertung relevanten RCT, wurden die Suchtreffer anhand der in Tabelle 4-3 dargestellten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die ausgeschlossenen Studienregistereinträge sind in Anhang 4-D aufgeführt. Die Ergebnisse der systematischen Suche in den Studienregistern werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Nach Selektion der Suchtreffer und Identifikation der relevanten Studien wird zusätzlich das Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA; https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/login) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten Studien durchsucht.

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[4]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in

[4] 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

IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt, um zu gewährleisten, dass alle vorliegenden Informationen zu den bereits identifizierten und im Anwendungsgebiet relevanten Studien berücksichtigt werden. Sofern verfügbar, wurde die EUCT-Nummer, die NCT-Nummer sowie die interne Nummer des Prüfplans und weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Studienregistern und -publikationen genannten Studienbezeichnungen als Suchbegriffe verwendet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 0, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

Suchtreffer, die im Rahmen der systematischen bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, wurden zunächst um Duplikate bereinigt und anschließend anhand der jeweiligen Titel und Abstracts hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (vgl. Tabelle 4-3). Die anhand des Titels und Abstracts nicht ausgeschlossenen Suchtreffer wurden im darauffolgenden Schritt anhand des Volltexts hinsichtlich der Selektionskriterien bewertet. In Anhang 4-C sind die auf Grundlage des Volltexts ausgeschlossenen Suchtreffer einschließlich der jeweiligen Ausschlussgründe dargestellt. Sofern alle der genannten Einschlusskriterien von einem Suchtreffer erfüllt wurden, wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.5).

Studienregistereinträge, die im Rahmen der systematischen Suche in den genannten Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden, wurden nicht um Duplikate bereinigt und basierend auf dem vollständigen Registereintrag anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet (vgl. Tabelle 4-3). Die Dokumentation der auf Grundlage des Volltexts gesichteten und ausgeschlossenen Studienregistereinträge erfolgt unter Angabe des entsprechenden Ausschlussgründe in Anhang 4-D. Sofern alle der genannten Einschlusskriterien von einem Suchtreffer erfüllt wurden, wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.5).

Der gesamte Selektionsprozess, sowohl betreffend der systematischen bibliografischen Literaturrecherche als auch der systematischen Suche in Studienregistern/Studienergebnis-datenbanken, wurde jeweils durch zwei voneinander unabhängige Reviewer durchgeführt. Bei Diskrepanzen in der Bewertung der Suchtreffer wurde mittels Diskussion ein Konsens erreicht.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*

– Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der in diesem Dossier vorliegenden RCT ASCENT-03 wird das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch untersucht. Die Bewertung der Studie ASCENT-03 erfolgt anhand der zur

Verfügung stehenden Informationen aus dem statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) [16], dem SAP für patientenberichtete Endpunkte [17], dem klinischen Studienprotokoll (Clinical Study Protocol, CSP) [18] sowie dem klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) [19] zum Datenschnitt vom 27. Oktober 2025.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene richtet sich nach den Angaben der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Somit werden folgende Verzerrungsaspekte untersucht:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patient/-innen sowie der behandelnden Ärzt/-innen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber/-innen
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wird tabellarisch zusammengefasst. Gemäß VerfO wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ wird in der Bewertung des Ergebnisses für den jeweiligen Endpunkt berücksichtigt. Die Klassifizierung dient zur Diskussion der Aussagesicherheit der vorliegenden Daten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien

soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[5]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[6] beziehungsweise STROBE-Statements[7] 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 Fragestellung relevanten Studie ASCENT-03 werden basierend auf dem SAP [16], dem SAP für patientenberichtete Endpunkte [17], dem CSP [18] sowie dem CSR [19] zum Datenschnitt vom 27. Oktober 2025 extrahiert. Die extrahierten Informationen der RCT sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 unter „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ beschrieben und gemäß den Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements in Anhang 4-E aufgeführt. Der Patientenfluss wird dort gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien werden zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens nicht herangezogen, da mit der Studie ASCENT-03 eine direkt vergleichende RCT vorliegt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

[5] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[6] 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.
[7] 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.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In Tabelle 4-4 sind die in der Studie ASCENT-03 erhobenen Patientencharakteristika dargestellt.

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie ASCENT-03

Parameter	Ausprägungen
Demografische Charakteristika	
Alter (Jahre)	MW (SD) Median (Min; Max)
Altersgruppe, n (%)	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht, n (%)	Männlich Weiblich
Menopausenstatus (nur Frauen), n (%)	Prämenopausal Postmenopausal

Parameter	Ausprägungen
Abstammung, n (%)	Schwarz oder Afroamerikanisch Indigene Bevölkerung Amerikas oder Alaskas Asiatisch Weiß Andere Fehlend
Ethnie, n (%)	Hispanisch oder Latino Nicht hispanisch oder Latino Fehlend
Geografische Region, n (%)	USA/Kanada/Westeuropa Rest der Welt
Körpergröße (cm)	MW (SD) Median (Min; Max)
Körpergewicht (kg)	MW (SD) Median (Min; Max)
BMI (kg/m^2)	MW (SD) Median (Min; Max)
Krankheitscharakteristika	
ECOG-PS zu Baseline, n (%)	0 1
UGT1A1-Genotype, n (%)	*1/*1 *1/*6 *1/*28 *1/*36 *1/*37 *6/*6 *6/*28 *27/*28 *28/*28 *28/*36 *28/*37 Fehlend
BRCA1-Mutationsstatus zu Baseline, n (%)	Mutiert Wildtyp Fehlend
BRCA2-Mutationsstatus zu Baseline, n (%)	Mutiert Wildtyp Fehlend
BRCA1/2-Mutationsstatus zu Baseline, n (%)	Mutiert Wildtyp Fehlend

Parameter	**Ausprägungen**
PD-L1 CPS, n (%)	< 1 1–< 10 ≥ 10 Fehlend
Östrogenrezeptorstatus, n (%)	Negativ (< 1 %) Positiv (≥ 1 %) Fehlend
Progesteronrezeptorstatus, n (%)	Negativ (< 1 %) Positiv (≥ 1 %) Fehlend
HER2-Rezeptorstatus, n (%)	Negativ Positiv Fehlend
Vor Randomisierung festgelegte TPC, n (%)	Taxane (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) Carboplatin+Gemcitabin
Krankheitsfreies Intervall, n (%)	De-novo-Erkrankung Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting
Brustkrebsstadium bei Primärdiagnose, n (%)	Stadium I Stadium II Stadium III Stadium IV Fehlend
Brustkrebssubtyp bei Primärdiagnose, n (%)	HR−/HER2− (TNBC) HR−/HER2+ HR+/HER2+ HR+/HER2− Fehlend
Krankheitsstatus beim Screening, n (%)	Lokal fortgeschritten (nicht resezierbar) Metastasiert
Lokalisation von Metastasen beim Screening, n (%)	Knochen Gehirn Leber Lunge Lymphknoten Andere
Zeit seit Diagnose des aTNBC bis zur Randomisierung (Monate)	MW (SD) Median (Min; Max)

Parameter	Ausprägungen
Vorherige Krebstherapie	
Patient/-innen mit vorheriger Krebstherapie, n (%)	Ja Nein
Anzahl der vorherigen Krebstherapien, n (%)	1 2 3 4
Stadium der vorherigen Krebstherapie, n (%)	Adjuvant Neo-adjuvant Metastasiert
Bestes Ansprechen auf die vorherige Krebstherapie, n (%)	Vollständige Remission Partielle Remission Stabile Erkrankung Krankheitsprogression Nicht auswertbar Fehlend Unbekannt
Krankheitsprogression nach vorheriger Krebstherapie, n (%)	Ja Nein
Vorherige adjuvante oder neo-adjuvante Krebstherapie, n (%)	Ja Taxane Anthrazykline Platin Anti-PD-(L)1-Wirkstoff Capecitabin PARP-Inhibitoren Andere Nein
Nachfolgende Krebstherapie	
Patient/-innen mit nachfolgender Krebstherapie, n (%)	Ja Nein
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Für Patientencharakteristika werden stetige Merkmale anhand des Mittelwertes (MW) und der zugehörigen Standardabweichung (Standard Deviation, SD) sowie des Medians und der Angabe von Minimum (Min) und Maximum (Max) dargestellt. Kategoriale Merkmale werden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie ASCENT-03 werden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben:

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS
- Ergänzend: PFS2
- Ergänzend: TFST
- EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)
- EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)
- PGI-S (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)
- PGI-C (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)
- EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)
- EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)

Sicherheit

- Gesamtraten UE:
    - Ergänzend: UE
    - SUE
    - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
    - Therapieabbruch aufgrund UE
- Häufige UE nach SOC und PT gemäß MedDRA:
    - Ergänzend: Häufige UE nach SOC und PT (siehe Anhang 4-G)
    - Häufige SUE nach SOC und PT
    - Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
- Deskriptiv: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT gemäß MedDRA

Die ergänzend und deskriptiv dargestellten Endpunkte werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Nachfolgend werden die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte beschrieben.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung und Validität

Das OS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Falls Patient/-innen für die Nachbeobachtung verloren gehen oder ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen, kann der Überlebensstatus aus öffentlich zugänglichen Quellen gemäß den geltenden lokalen Gesetzen ermittelt werden. Der Endpunkt ist eindeutig definiert, objektiv bewertbar und valide [20].

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des OS ist eines der zentralen Therapieziele in der Onkologie [21, 22] und gemäß § 2 AM-NutzenV sowie § 3 des Kapitel 5 der VerfO ein patientenrelevanter Endpunkt [6, 23].

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung und Validität

Das PFS wird als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache ohne vorherige Progression definiert, je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgt durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (Blinded Independent Central Review, BICR) anhand einer aktuellen Computertomographie (CT)-/ Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildgebung entsprechend der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 [24]. Sie wurde im ersten Jahr ab Tag 1 von Zyklus 1 alle 6 Wochen (± 7 Tage) durchgeführt und anschließend in zwölfwöchigen Intervallen fortgesetzt.

Das PFS kann auf Basis der RECIST-Kriterien objektiv bewertet werden. Da es das Fortschreiten der Tumorerkrankung widerspiegelt, wird es häufig als primärer Endpunkt in onkologischen Studien herangezogen [25]. Der Endpunkt wird von Vertretern des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) explizit als klinisch relevant eingestuft [26, 27]. Durch die Erhebung werden sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit eines Arzneimittels abgebildet [26]. Dabei ermöglicht das PFS selbst bei kleinen Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung [27]. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien auf den Endpunkt keinen Einfluss, wodurch das PFS im Gegensatz zum OS diesbezüglich nicht verzerrt werden kann.

Patientenrelevanz

Eine Verzögerung der Krankheitsprogression ist sowohl mit einer Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch mit reduzierten

Folgebehandlungen assoziiert [26, 28-30]. So hat die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) in ihrer Stellungnahme zur Dossierbewertung A17-45 zum Wirkstoff Ribociclib festgehalten, dass sich eine Verbesserung der Lebensqualität infolge eines verlängerten PFS mit den Erfahrungen in praxi bei der Behandlung von Patient/-innen mit metastasiertem Mammakarzinom deckt [31]. Spiegelbildlich geht aus Daten des deutschen PRAEGNANT-Registers hervor, dass eine Krankheitsprogression die Lebensqualität der Patient/-innen drastisch beeinträchtigt [32]. Eine Krankheitsprogression signalisiert Patient/-innen das Versagen der bisherigen Behandlung und verschlechtert ihre Prognose. Dies liegt maßgeblich in den zunehmend limitierten Therapieoptionen wie nebenwirkungsreicheren (Poly-)Chemotherapien begründet. Dementsprechend ist es nicht überraschend, dass die betroffenen Patient/-innen aufgrund von Ängsten vor einem Fortschreiten der Tumorerkrankung einer bedeutenden psychosozialen Belastung ausgesetzt sind [28, 33]. Gleichartig deuten Untersuchungen darauf hin, dass bereits das Wissen um eine drohende Krankheitsprogression zu Ängsten und Depressionen führen kann [33, 34].

Insgesamt entspricht eine Verlängerung des PFS demnach den Therapiezielen in palliativen Behandlungssituationen wie dem aTNBC, welche sich auf eine Verlängerung des OS, auf die Symptomkontrolle und die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fokussieren [12, 35]. Aufgrund der Vorteile einer Verlängerung des PFS für die Patient/-innen, ist das PFS auch aus Sicht der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) ein patientenrelevanter primärer Endpunkt für klinische Studien in der Onkologie, welcher in Kombination mit dem OS als wichtiger Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels erachtet wird [21, 29, 36].

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

Operationalisierung und Validität

Die patientenberichtete Symptomatik wird anhand der validierten Fragebögen QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) und QLQ-BR23 (Symptomskalen) der EORTC ermittelt.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein valider und häufig verwendeter Fragebogen in Studien zur Erfassung der Symptomatik und Lebensqualität onkologischer Patient/-innen [37, 38]. Er umfasst 30 Fragen, welche die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen:

- Fünf Funktionsskalen: physische Funktion (fünf Items), Rollenfunktion (zwei Items), emotionale Funktion (vier Items), kognitive Funktion (zwei Items), soziale Funktion (zwei Items)
- Drei Symptomskalen: Erschöpfung (drei Items), Schmerzen (zwei Items), Übelkeit und Erbrechen (zwei Items)

- Fünf Einzelsymptome: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö (je ein Item)
- Globaler Gesundheitsstatus (zwei Items)
- Finanzielle Schwierigkeiten (ein Item)

Der EORTC QLQ-BR23 ist ein validiertes Brustkrebs-spezifisches Modul, welches gemeinsam mit dem EORTC QLQ-C30 herangezogen werden kann [39-41]. Es besteht aus 23 Fragen, welche die Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen:

- Vier Symptomskalen: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (sieben Items), Symptome im Brustbereich (vier Items), Symptome im Armbereich (drei Items), Belastung durch Haarausfall (ein Item)
- Vier Funktionsskalen: Körperbild (vier Items), sexuelle Aktivität (zwei Items), Freude an Sex, Zukunftsperspektive (je ein Item).

Die EORTC-Fragebögen werden von den Patient/-innen zur Baseline-Visite, an Tag 1 von jedem Zyklus (± 2 Tage) und zur Visite zum Ende der Studienbehandlung (30 + 7 Tage nach der letzten Dosis) vor allen anderen Studienbewertungen sowie der Besprechung des Krankheitszustands ausgefüllt.

In der Studie ASCENT-03 wird die Version 3.0 des EORTC QLQ-C30 Fragebogens verwendet [42]. Die Auswertung beider Fragebögen erfolgt jeweils durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen [42]. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kennzeichnen niedrigere Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik. Im vorliegenden Dossier werden die Responderanalysen der EORTC-Fragebögen entsprechend den Antworten des G-BA auf häufig gestellte Fragen (Frequently Asked Questions, FAQ) zum Verfahren der Nutzenbewertung basierend auf einem Responsekriterium von 10 Punkten durchgeführt [43, 44].

Patientenrelevanz

Wie bereits dargestellt, zählen die Symptomkontrolle und die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu den zentralen Therapiezielen in der palliativen Behandlungssituation [12, 35]. Dementsprechend stufen sowohl das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch der G-BA die Erhebung der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität explizit als patientenrelevant ein [6, 45]. Ihre Erfassung erfolgt in klinischen Studien regelhaft in Form von patientenberichteten Endpunkten mittels standardisierter Fragebögen, wodurch unmittelbar das subjektive Empfinden der Patient/-innen hinsichtlich ihrer Symptomatik, ihres Gesundheitszustands sowie ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgebildet wird [6, 23].

PGI-S und PGI-C

Operationalisierung und Validität

Zudem wird die patientenberichtete Symptomatik durch die indikationsübergreifenden PGI-Skalen erhoben, welche die Veränderung des Schweregrads der Erkrankung sowie des klinischen Zustands seit Behandlungsbeginn erfassen. Das Erhebungsinstrument PGI-S besteht aus einem Item, mit dem Patient/-innen die Schwere ihrer Krebssymptome in den letzten sieben Tagen wiederkehrend ab Beginn der Studienmedikation einschätzen. Zur Beurteilung der Symptomschwere stehen den Patient/-innen sechs Antwortoptionen zur Verfügung („keine Symptome“ bis „sehr schwer“). Über das Erhebungsinstrument PGI-C beurteilen die Patient/-innen die Veränderung ihres klinischen Zustands seit Behandlungsbeginn mit einem Item, welches sieben Antwortmöglichkeiten umfasst („viel besser“ bis „viel schlechter“). Die PGI-Fragebögen werden von den Patient/-innen an Tag 1 von jedem Zyklus zwischen Woche 12 bis einschließlich Woche 25 (± 2 Tage) ausgefüllt. Weiterhin erfolgt die Erhebung der PGI-S-Skala zur Baseline-Visite. Im vorliegenden Dossier werden die Responderanalysen der PGI-S-Skala entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 8.0 basierend auf einem Responsekriterium von 15 % der Skalenweite (= jegliche Verschlechterung bei sechs Antwortoptionen) durchgeführt [45]. Bezüglich der PGI-C-Skala wird gemäß der üblichen Spruchpraxis des G-BA jegliche Verschlechterung als klinisch relevant betrachtet.

Patientenrelevanz

Über die PGI-Skalen wird das subjektive Empfinden der Patienten hinsichtlich der Veränderung ihrer Symptomatik erfasst, sodass die Endpunkte unmittelbar patientenrelevant sind [6, 45].

EQ-5D-5L VAS

Operationalisierung und Validität

Der EQ-5D ist ein generischer, valider Fragebogen der internationalen Forschungsgruppe EuroQol zur Erfassung des patientenberichteten Gesundheitszustands, welcher häufig in onkologischen Studien zur Anwendung kommt [46-51]. Die Version EQ-5D-5L des Fragebogens beinhaltet eine VAS, anhand derer Patient/-innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) bewerten [47]. Die EQ-5D-5L VAS wird von den Patient/-innen zur Baseline-Visite, an Tag 1 von jedem Zyklus (± 2 Tage), zur Visite zum Ende der Studienbehandlung (30 + 7 Tage nach der letzten Dosis) und bei der erstmaligen Feststellung einer Krankheitsprogression vor allen anderen Studienbewertungen sowie der Besprechung des Krankheitszustands ausgefüllt. Im vorliegenden Dossier wird für die Responderanalysen entsprechend dem aktuell gültigen IQWiG-Methodenpapier Version 8.0 ein Responsekriterium von 15 % der Skalenweite (= 15 Punkte) herangezogen [45].

Patientenrelevanz

Wie zuvor dargelegt, ist die Erhebung des Gesundheitszustands über patientenberichtete Endpunkte unmittelbar patientenrelevant [6, 45].

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

Die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ebenfalls anhand der validierten Fragebögen QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) und QLQ-BR23 (Funktionsskalen) bewertet. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Operationalisierung und Patientenrelevanz der Fragebögen wurden bereits im Rahmen der Endpunktkategorie Morbidität beschrieben.

4.2.5.2.2.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

Es werden kontinuierlich alle UE ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach Ende der Studienbehandlung oder bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie erfasst, je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. SUE werden bis zum Tod oder bis zum Widerruf der Einwilligung nachverfolgt je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. Die UE wurden gemäß MedDRA Version 27.1 oder höher kodiert und ihr Schweregrad anhand der CTCAE Version 5.0 eingestuft. Die Darstellung unerwünschter Ereignisse erfolgt sowohl in der Gesamtschau als auch auf der Ebene einzelner SOC und -PT gemäß MedDRA:

- Gesamtraten UE:
  - Ergänzend: UE
  - SUE
  - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
  - Therapieabbruch aufgrund UE
- Häufige UE nach SOC und PT gemäß MedDRA:
  - Ergänzend: Häufige UE nach SOC und PT
  - Häufige SUE nach SOC und PT
  - Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
- Deskriptiv: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT

Patientenrelevanz

Die Erhebung von UE ist ein zentraler Bestandteil des Designs, der Durchführung und der Berichterstattung klinischer Studien, wie sie durch die Vorgaben des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) definiert werden [52-54]. Angesichts des unmittelbaren Einflusses potenzieller Nebenwirkungen auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient/-innen ist eine lückenlose Dokumentation von UE sowie die Erstellung eines umfassenden Toxizitätsprofils für ein Arzneimittel unerlässlich, sodass sowohl der G-BA als auch das IQWiG UE als unmittelbar patientenrelevant betrachten [6, 45].

4.2.5.2.3 Statistische Methoden

Analysepopulationen

Nab-Paclitaxel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und nicht Teil der vom G-BA festgelegten zVT. Entsprechend wurden Patient/-innen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit nab-Paclitaxel gewählt wurde, aus den im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen ausgeschlossen.

Entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.2.1 bestehen maßgebliche klinische Unterschiede zwischen Patient/-innen, die vor der Randomisierung eine Monochemotherapie mit Paclitaxel erhalten sollten, und denjenigen, für die eine Polychemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde. Demnach wird der Zusatznutzen von SG im vorliegenden Dossier separat für Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck, für die eine Monochemotherapie die TPC darstellt (Paclitaxel-Teilpopulation), und Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck, für die eine Polychemotherapie die TPC darstellt (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation), abgeleitet. Die gesamte Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population wird lediglich ergänzend dargestellt.

Da die Randomisierung stratifiziert nach Wahl der TPC erfolgte, hat der Ausschluss von Patient/-innen, für die nab-Paclitaxel gewählt wurde, und die Bildung klinisch relevanter Teilpopulationen keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip.

Analysesets

Tabelle 4-5 zeigt die verwendeten Analysesets nach (Teil-)Population. Auf Grundlage der mITT (Modified Intention to Treat)-Analysesets wurden alle Wirksamkeitsanalysen und Analysen patientenberichteter Endpunkte durchgeführt. Die mSAF (Modified Safety)-Analysesets wurden für alle Sicherheitsanalysen herangezogen. Tabelle 4-6 zeigt die Anzahl der Patient/-innen je Analyseset.

Tabelle 4-5: Analysesets

(Teil-)Population	mITT-Analysesets	mSAF-Analysesets
Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck (Paclitaxel-Teilpopulation)	***mITT – Ausschluss von nab-Paclitaxel und Carboplatin+Gemcitabin*** Das mITT-Analyseset (Ausschluss von nab-Paclitaxel und Carboplatin+Gemcitabin) umfasst alle Patient/-innen, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Paclitaxel gewählt wurde. Die Patient/-innen werden nach dem bei Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm ausgewertet, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung.	***mSAF – Ausschluss von nab-Paclitaxel und Carboplatin+Gemcitabin*** Das mSAF-Analyseset (Ausschluss von nab-Paclitaxel und Carboplatin+Gemcitabin) umfasst alle Patient/-innen, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Paclitaxel gewählt wurde und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patient/-innen werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.
Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation)	***mITT – Ausschluss von nab-Paclitaxel und Paclitaxel*** Das mITT-Analyseset (Ausschluss von nab-Paclitaxel und Paclitaxel) umfasst alle Patient/-innen, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde. Die Patient/-innen werden nach dem bei Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm ausgewertet, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung.	***mSAF – Ausschluss von nab-Paclitaxel und Paclitaxel*** Das mSAF-Analyseset (Ausschluss von nab-Paclitaxel und Paclitaxel) umfasst alle Patient/-innen, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patient/-innen werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.
Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)	***mITT – Ausschluss von nab-Paclitaxel*** Das mITT-Analyseset (Ausschluss von nab-Paclitaxel) umfasst alle Patient/-innen, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Paclitaxel oder Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde. Die Patient/-innen werden nach dem bei Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm ausgewertet, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung.	***mSAF – Ausschluss von nab-Paclitaxel*** Das mSAF-Analyseset (Ausschluss von nab-Paclitaxel) umfasst alle Patient/-innen, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Paclitaxel oder Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patient/-innen werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-6: Anzahl der Patient/-innen je Analyseset

Analyseset	mITT		mSAF	
	SG	TPC	SG	TPC
Paclitaxel-Teilpopulation	52	45	51	44
Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation	125	124	124	122
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)	177	169	175	166
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Datenschnitte

Für die Studie ASCENT-03 liegen folgende Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 02. April 2025, finale Analyse für das PFS (349 PFS-Ereignisse, 65 % PFS-Datenreife)
- Datenschnitt vom 27. Oktober 2025, Erste Interimsanalyse für das OS (274 OS-Ereignisse, 70 % OS-Datenreife)
- Datenschnitt vom 22. April 2026, Zweite Interimsanalyse für das OS (342 OS-Ereignisse, 85 % OS-Datenreife)

Die Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte basieren auf dem letztverfügbaren Datenschnitt vom 22. April 2026. Für die patientenberichteten Endpunkte werden im Dossier Analysen zum Datenschnitt vom 27. Oktober 2025 dargestellt, da die Daten zum Datenschnitt vom 22. April 2026 erst kurz vor Dossiereinreichung vorlagen. Sämtliche Analysen zum letztverfügbaren Datenschnitt vom 22. April 2026, einschließlich für die patientenberichteten Endpunkte, sind in Anhang 4-G abgelegt.

Auswertung der Endpunkte

Die statistischen Methoden umfassen deskriptive Auswertungen und Ereigniszeitanalysen. Alle statistischen Vergleiche wurden unter Verwendung eines zweiseitigen Tests mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$ ohne Multiplizitätsadjustierung durchgeführt. Die Nullhypothese lautet immer „kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen“ im Vergleich zur zweiseitigen Alternativhypothese, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben.

Wirksamkeitsendpunkte

Die dargestellten Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand der mITT-Analysesets ausgewertet.

Für die Ereigniszeitanalysen wurden die Gesamtzahl der Patient/-innen in der Analyse, die Anzahl und der Prozentsatz der Patient/-innen mit einem Ereignis, die Anzahl und der Prozentsatz der zensierten Patient/-innen, die mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten inkl. 95-%-KI, die Hazard Ratio (HR) inkl. 95-%-KI und der p-Wert ermittelt.

Für den Endpunkt PFS wurde die HR mittels stratifizierter Cox-Proportional-Hazards-Modellierung geschätzt, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Für alle anderen Wirksamkeitsendpunkte wurde das Cox-Proportional-Hazards-Modell für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung adjustiert. Alle p-Werte wurden anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik ermittelt, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.

Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt).

Bei allen Wirksamkeitsendpunkten wurden die Zensierungsregeln analog zu den Analysen für den CSR angewendet.

Für jeden Endpunkt und jede Subgruppe mit einem signifikanten Interaktionstest ($\alpha = 0,05$) wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

Patientenberichtete Endpunkte

Aufgrund abweichender Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-16) werden für patientenberichtete Endpunkte Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf Basis der beschriebenen Responsekriterien herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Darstellung der Ergebnisse und Methodik der patientenberichteten Endpunkte erfolgt analog zu den Wirksamkeitsendpunkten unter Anwendung adjustierter Cox-Regressionen und stratifizierter Log-Rank-Tests.

Abweichend von den Analysen für den CSR wurden Todesfälle nicht als Ereignisse gewertet, sondern Patient/-innen ohne vorherige Verschlechterung zum Todesdatum zensiert. Weitere Zensierungsregeln wurden analog zu den Analysen für den CSR angewendet.

Die grafische Darstellung erfolgt analog anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für Analysen, in denen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen, werden die Kaplan-Meier Kurven in Anhang 4-G abgelegt.

Zusätzlich wird für kontinuierliche Variablen ergänzend die deskriptive Änderung der Werte im Vergleich zu Baseline nach Behandlungsarm anhand von Liniendiagrammen mit der mittleren Veränderung ± Standardfehler (Standard Error, SE) als Fehlerbalken bei jeder Visite dargestellt.

Sicherheitsendpunkte

Aufgrund abweichender Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-16) werden für Sicherheitsendpunkte Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses herangezogen. Die Darstellung der Ergebnisse und Methodik der Ereigniszeitanalysen erfolgt analog zu den Wirksamkeitsendpunkten, wobei abweichend die Anzahl der Patient/-innen mit mindestens einem Ereignis und die Zeit bis zum ersten Ereignis

dargestellt wird bzw. in die Analyse einfließt. Ferner basiert die Analyse der Sicherheitsendpunkte auf unstratifizierten Cox-Regressionen und Log-Rank-Tests.

Die grafische Darstellung erfolgt analog anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für Analysen nach SOC und PT, in denen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen, werden die Kaplan-Meier Kurven in Anhang 4-G abgelegt.

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[8] 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[9,10] 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

[8] 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.
[9] 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.
[10] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[11] 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[12, 8] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

Nicht zutreffend.

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.

[11] 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.
[12] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Für Sensitivitätsanalysen im Rahmen des klinischen Studienprogramms wird auf den CSR verwiesen (siehe auch Anhang 4-E). Für das vorliegende Dossier wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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.

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wurden Subgruppenanalysen für alle in der Studie ASCENT-03 präspezifizierten Subgruppenmerkmale und Stratifizierungsfaktoren durchgeführt (siehe Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Durchgeführte Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal	**Kategoriale Operationalisierung**
Alter bei Randomisierung	< 65 vs. ≥ 65
Vor Randomisierung festgelegte TPC	Paclitaxel vs. Carboplatin+Gemcitabin
ECOG-PS zu Baseline	0 vs. 1
Lebermetastasen	Ja vs. nein
Hirnmetastasen	Ja vs. nein
Krankheitsfreies Intervall	De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting
Geografische Region	USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt
Abstammung	Weiß vs. asiatisch vs. andere
Menopausenstatus	Prämenopausal vs. postmenopausal
BRCA1/2-Mutationsstatus zu Baseline	Mutiert vs. Wildtyp
PD-L1 CPS	< 1 vs. 1 bis < 10 vs. ≥ 10
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Da in die Studie ASCENT-03 mit Ausnahme von drei Männern nur Frauen eingeschlossen wurden, ist eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht nicht möglich. Eine mögliche Effektmodifikation durch das Alter der Patient/-innen wird durch das Subgruppenmerkmal „Alter bei Randomisierung“ und die Subgruppen „< 65 Jahre“ und „≥ 65 Jahre“ adressiert. Die Krankheitsschwere wird anhand der Subgruppenmerkmale „Vor Randomisierung festgelegte

TPC“ (siehe auch Ausführungen in den Abschnitten 4.2.1 und 4.3.1.2.1), „ECOG-PS zu Baseline“, „Lebermetastasen“ und „Hirnmetastasen“ erfasst. In internationalen, multizentrischen Studien ist aufgrund der großen Anzahl an Zentren und Ländern mit teilweise wenigen Studienteilnehmern die Durchführung von Subgruppenanalysen nach Zentren und Ländern häufig nicht zielführend. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher stellvertretend eine Subgruppenanalyse nach „Geografische Region“ dargestellt, welche zugleich einen der Stratifizierungsfaktoren abbildet. Darüber hinaus wird eine Subgruppenanalyse zum zweiten Stratifizierungsfaktor „Krankheitsfreies Intervall“ durchgeführt.

Entsprechend der Modulvorlage werden Subgruppenanalysen nur dann als relevant erachtet, wenn mindestens zehn Patient/-innen pro Subgruppe in die Analyse eingehen und bei binären Endpunkten zudem in einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse beobachtet wurden. Andernfalls werden keine p-Werte aus Interaktionstests dargestellt und auf eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppe verzichtet. Für UE nach SOC und PT wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der gesamten nutzenbewertungsrelevanten Population vorliegt.

Die Subgruppenanalysen erfolgten im Allgemeinen nach der in Abschnitt 4.3.1.3.2 beschriebenen Methodik, wobei jeweils unstratifizierte bzw. unadjustierte Modelle und Testverfahren angewendet wurden. Patient/-innen, die keiner präspezifizierten Subgruppe zugeordnet werden können, wurden nicht in die Analyse einbezogen. Für die Ereigniszeitanalysen wurden die p-Werte der Interaktionstests mittels Likelihood-Ratio-Test basierend auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Termen Behandlung, Subgruppenmerkmal sowie dem Interaktionsterm aus Behandlung und Subgruppenmerkmal im Vergleich zu einem reduzierten Modell ohne Interaktionsterm ermittelt.

Bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen wird bei einem p-Wert von $< 0,05$ bei einem Interaktionstest angenommen. Falls keine Effektmodifikation zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal besteht, erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.2 auch keine Präsentation der Subgruppenanalyse. Im Falle von Effektmodifikationen werden die Einzelergebnisse separat für alle Subgruppen in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

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[13]. 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)[14] 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)[15] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[16].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[17] 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[18].

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).

[13] 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.
[14] 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.
[15] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[16] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[17] 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.
[18] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[19, 20, 21]

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.

Nicht zutreffend.

[19] 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.
[20] 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
[21] 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.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt**	**Therapiearme**
ASCENT-03	ja	ja	laufend	Studiendauer ca. 6 Jahre (voraus-sichtlich bis Juli 2028) Datenschnitte: Finale Analyse für das PFS: 02. April 2025 Interims-analyse 1 für das OS: 27. Oktober 2025 Interims-analyse 2 für das OS: 22. April 2026	SG-Arm 10 mg/kg SG i.v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus TPC-Arm 90 mg/m² KOF Paclitaxel i.v. an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus *oder* 100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel i.v. an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus *oder* AUC 2 mg×/min/ml Carboplatin zusammen mit 1.000 mg/m² KOF Gemcitabin i.v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 02. Juni 2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 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 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

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

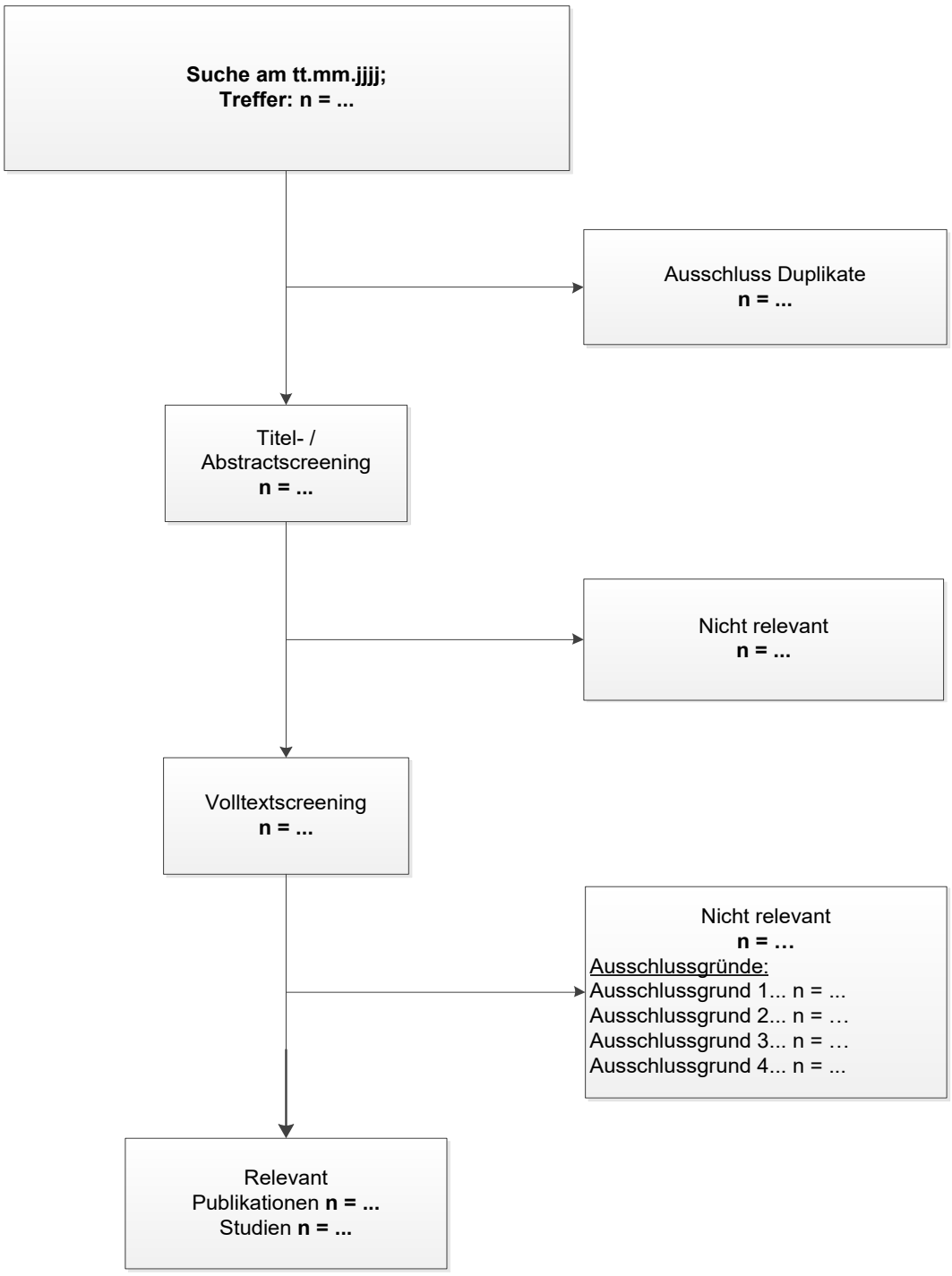


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

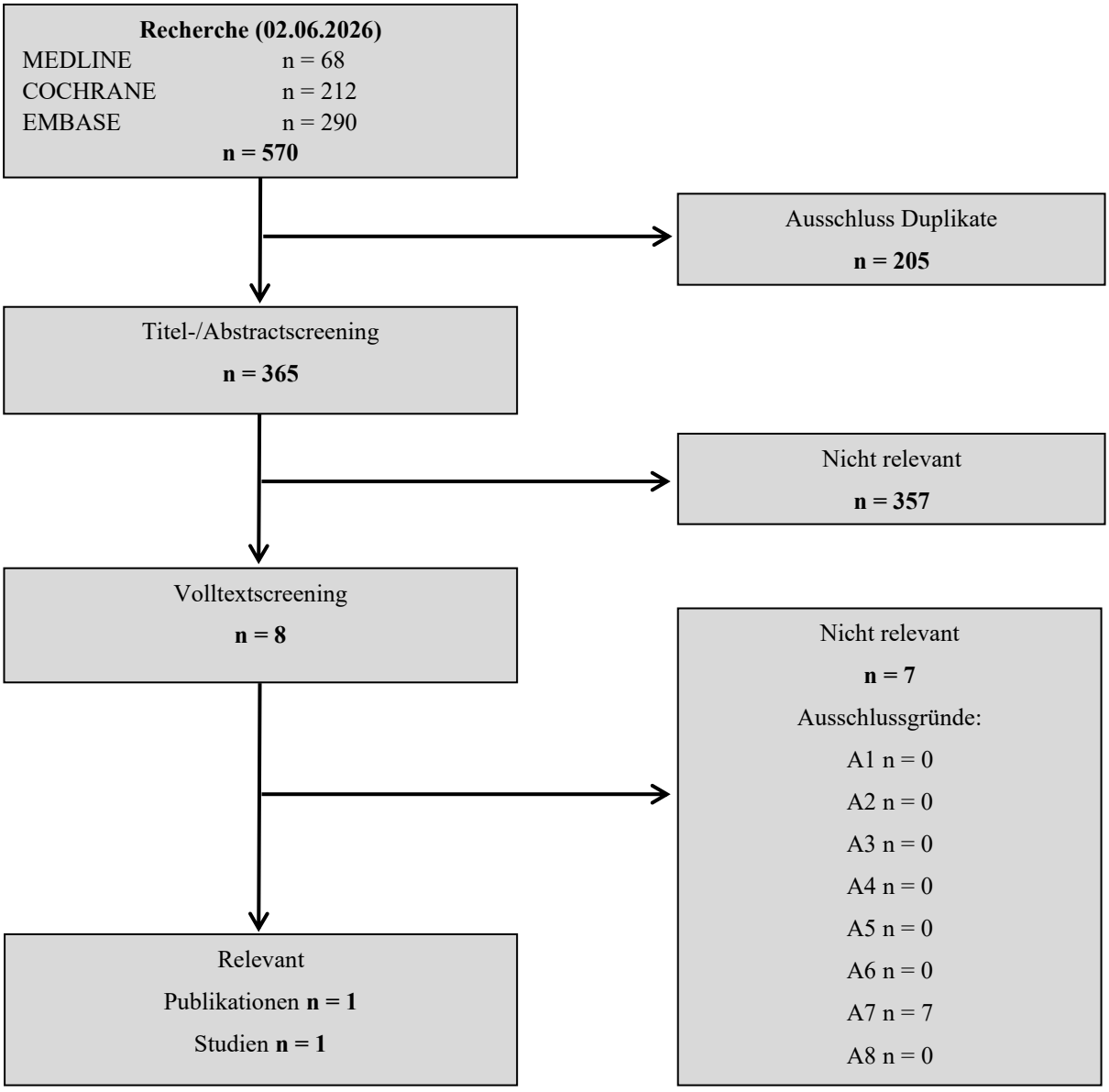


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 02. Juni 2026 in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane und EMBASE durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 570 Suchtreffer zum zu bewertenden Arzneimittel SG identifiziert. Nach Ausschluss von 205 Duplikaten wurden die übrigen 365 Treffer zunächst anhand ihres Titels und Abstracts unter Einbezug der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft (Tabelle 4-3). In diesem Selektionsschritt wurden weitere 357 Treffer ausgeschlossen; die verbleibenden 8 Treffer wurden anschließend anhand des Volltexts der Publikation selektiert. Dadurch konnten 7 Publikationen ebenfalls ausgeschlossen und mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert werden. Darunter wurden 3 Treffer zu Registereinträgen identifiziert, die sich alle auf die pivotale Studie ASCENT-03 beziehen, jedoch keine Ergebnisse enthalten. Darüber hinaus konnte im Rahmen

der bibliografischen Literaturrecherche eine geeignete Vollpublikation, die sich ebenfalls auf die pivotale Studie ASCENT-03 bezieht, identifiziert werden [2].

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 4-8) 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 4-10: 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)
ASCENT-03	**ClinicalTrials.gov:** NCT05382299 [55] **EU-CTR:** 2021-005743-79 [56] **CTIS:** 2023-504195-14-00 [57]	ja	ja	laufend

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.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 02. Juni 2026.

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 4-8) 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 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Treffer identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde auf Studien beschränkt, die bereits in der Liste der Studien des pU, der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert wurden. Es konnten keine

zusätzlichen Quellen (Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen) zu der Studie ASCENT-03 identifiziert werden, die für die Bewertung von SG relevant sind.

Die Tabelle 4-11 entspricht dem Stand vom 02.06.2026.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Tabelle 4-12: 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						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ASCENT-03	ja	ja	nein	ja [19]	ja [55-57]	ja [2]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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 4-13: 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**
ASCENT-03	Randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, internationale Phase-III-Studie mit 1:1 Randomisierung	Erwachsene Patient/-innen (≥ 18 Jahre) mit aTNBC, die bisher keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben und nicht für eine Behandlung mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren infrage kommen	Gesamtpopulation[a]: SG-Arm: n = 279 TPC-Arm: n = 279 Klinisch relevante Teilpopulationen: *Paclitaxel-Teilpopulation*[a]: SG-Arm: n = 52 TPC-Arm: n = 45 *Carboplatin + Gemcitabin -Teilpopulation*[a]: SG-Arm: n = 125 TPC-Arm: n = 124 Ergänzend dargestellte Population:	Studiendauer: Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis entweder eine inakzeptable Toxizität auftritt, eine alternative Krebstherapie begonnen wird, eine durch das BICR bestätigte Krankheits-progression festgestellt wird, die Einwilligung widerrufen wird, Non-Compliance, Schwangerschaft, Studienabbruch oder eine entsprechende Entscheidung der Prüfärzt/-innen vorliegt. Follow-Up: innerhalb von 30 Tagen (+ 7 Tage) nach Ende der Studien-behandlung	229 Studienzentren in 31 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Schweiz, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA und Vereinigtes Königreich Studienperiode: 20. Juli 2022– noch laufend	Primärer Endpunkt: • PFS Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • OS • EORTC-QLQ-C30 • EORTC-QLQ-BR23 • PGI-S • PGI-C • EQ-5D-5L-VAS • Sicherheit

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**
			Paclitaxel/ Carboplatin + Gemcitabin-Population[a]: SG-Arm: n = 177 TPC-Arm: n = 169	Langzeit-Follow-Up: alle 12 Wochen (± 7 Tage) Datenschnitte: • Finale Analyse für das PFS: 02. April 2025 • Interimsanalyse 1 für das OS: 27. Oktober 2025 • Interimsanalyse 2 für das OS[b]: 22. April 2026		

a: Nab-Paclitaxel ist nicht Teil der zVT, sodass Patient/-innen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit nab-Paclitaxel gewählt wurde, nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von SG geeignet sind und somit aus den im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen ausgeschlossen werden. Entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.2.1, bestehen maßgebliche klinische Unterschiede zwischen Patient/-innen, die vor der Randomisierung eine Monochemotherapie mit Paclitaxel erhalten sollten, und denjenigen, für die eine Polychemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde. Demnach wird der Zusatznutzen von SG im vorliegenden Dossier separat für Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck, für die eine Monochemotherapie die TPC darstellt (Paclitaxel-Teilpopulation), und Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck, für die eine Polychemotherapie die TPC darstellt (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation), abgeleitet. Die gesamte Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population wird lediglich ergänzend dargestellt.

b: Die Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte basieren auf dem letztverfügbaren Datenschnitt vom 22. April 2026. Für die patientenberichteten Endpunkte werden im Dossier Analysen zum Datenschnitt vom 27. Oktober 2025 dargestellt, da die Daten zum Datenschnitt vom 22. April 2026 erst kurz vor Dossiereinreichung vorlagen. Sämtliche Analysen zum letztverfügbaren Datenschnitt vom 22. April 2026, einschließlich für die patientenberichteten Endpunkte, sind in Anhang 4-G abgelegt.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**SG**	**TPC[a]**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
ASCENT-03	10 mg/kg SG i.v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus	90 mg/m² KOF Paclitaxel i.v. an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus *oder* 100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel i.v. an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus *oder* AUC 2 mg×/min/ml Carboplatin zusammen mit 1.000 mg/m² KOF Gemcitabin i.v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus	<u>Vorbehandlungen für SG-Patient/-innen</u> Behandlung mit Antipyretika, H1- und H2-Blockern zur Vorbeugung von Infusionsreaktionen, zusätzliche Einnahme von Kortikosteroiden (50 mg Hydrocortison oder Äquivalent) bei Bedarf Behandlungen (z. B. Dexamethason mit 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten oder NK1-Rezeptor-Antagonisten sowie weitere Medikamente nach Bedarf) zur Vorbeugung und Behandlung von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen werden empfohlen, Einsatz von zusätzlichen Antiemetika, Sedativa und anderen unterstützenden Maßnahmen nach Bedarf Behandlung (z. B. Atropin) zur Vorbeugung von übermäßigen cholinergen Reaktionen bei Bedarf <u>Vorbehandlung für TPC-Patient/-innen</u> Die Anwendung von Prämedikation (z. B. Antipyretika, H1-Blocker, H2-Blocker, Kortikosteroide) sowie Dosierungsverzögerungen/-anpassungen erfolgt gemäß lokalem Standard der Versorgung, entsprechend der lokal zugelassenen Fachinformation, den Richtlinien der Einrichtung oder globalen Leitlinien

a: Nab-Paclitaxel ist nicht Teil der zVT, sodass Patient/-innen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit nab-Paclitaxel gewählt wurde, nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von SG geeignet sind und somit aus den im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen ausgeschlossen wurden. Entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.2.1, bestehen maßgebliche klinische Unterschiede zwischen Patient/-innen, die vor der Randomisierung eine Monochemotherapie mit Paclitaxel erhalten sollten, und denjenigen, für die eine Polychemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde. Demnach wird der Zusatznutzen von SG im vorliegenden Dossier separat für Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck, für die eine Monochemotherapie die TPC darstellt (Paclitaxel-Teilpopulation), und Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck, für die eine Polychemotherapie die TPC darstellt (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation), abgeleitet. Die gesamte Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population wird lediglich ergänzend dargestellt.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**ASCENT-03**								
(Teil-)Population	**Paclitaxel-Teilpopulation**			**Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation**			**Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)**		
Behandlungsarm	**SG N = 52**	**TPC N = 45**	**Gesamt N = 97**	**SG N = 125**	**TPC N = 124**	**Gesamt N = 249**	**SG N = 177**	**TPC N = 169**	**Gesamt N = 346**
Demografische Charakteristika									
Alter (Jahre)									
MW (SD)	60,1 (12,4)	54,9 (12,6)	57,7 (12,7)	54,8 (11,7)	53,3 (12,0)	54,0 (11,8)	56,3 (12,1)	53,7 (12,1)	55,1 (12,2)
Median (Min; Max)	59,0 (29,0; 84,0)	55,0 (32,0; 86,0)	58,0 (29,0; 86,0)	53,0 (28,0; 81,0)	52,0 (28,0; 77,0)	53,0 (28,0; 81,0)	55,0 (28,0; 84,0)	52,0 (28,0; 86,0)	54,0 (28,0; 86,0)
Altersgruppe, n (%)									
< 65 Jahre	35 (67,3)	35 (77,8)	70 (72,2)	98 (78,4)	96 (77,4)	194 (77,9)	133 (75,1)	131 (77,5)	264 (76,3)
≥ 65 Jahre	17 (32,7)	10 (22,2)	27 (27,8)	27 (21,6)	28 (22,6)	55 (22,1)	44 (24,9)	38 (22,5)	82 (23,7)
Geschlecht, n (%)									
Männlich	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
Weiblich	52 (100)	45 (100)	97 (100)	125 (100)	123 (99,2)	248 (99,6)	177 (100)	168 (99,4)	345 (99,7)
Abstammung, n (%)									
Weiß	34 (65,4)	27 (60,0)	61 (62,9)	81 (64,8)	77 (62,1)	158 (63,5)	115 (65,0)	104 (61,5)	219 (63,3)
Asiatisch	12 (23,1)	12 (26,7)	24 (24,7)	26 (20,8)	26 (21,0)	52 (20,9)	38 (21,5)	38 (22,5)	76 (22,0)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (1,9)	1 (2,2)	2 (2,1)	4 (3,2)	4 (3,2)	8 (3,2)	5 (2,8)	5 (3,0)	10 (2,9)
Indigene Bevölkerung Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (1,0)	6 (4,8)	10 (8,1)	16 (6,4)	6 (3,4)	11 (6,5)	17 (4,9)
Andere	2 (3,8)	1 (2,2)	3 (3,1)	6 (4,8)	7 (5,6)	13 (5,2)	8 (4,5)	8 (4,7)	16 (4,6)
Fehlend	3 (5,8)	3 (6,7)	6 (6,2)	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)	5 (2,8)	3 (1,8)	8 (2,3)
Ethnie, n (%)									
Hispanisch oder Latino	9 (17,3)	7 (15,6)	16 (16,5)	37 (29,6)	43 (34,7)	80 (32,1)	46 (26,0)	50 (29,6)	96 (27,7)

Studie	**ASCENT-03**								
(Teil-)Population	**Paclitaxel-Teilpopulation**			**Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation**			**Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)**		
Behandlungsarm	**SG N = 52**	**TPC N = 45**	**Gesamt N = 97**	**SG N = 125**	**TPC N = 124**	**Gesamt N = 249**	**SG N = 177**	**TPC N = 169**	**Gesamt N = 346**
Nicht hispanisch oder Latino	41 (78,8)	36 (80,0)	77 (79,4)	87 (69,6)	81 (65,3)	168 (67,5)	128 (72,3)	117 (69,2)	245 (70,8)
Fehlend	2 (3,8)	2 (4,4)	4 (4,1)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	3 (1,7)	2 (1,2)	5 (1,4)
Geografische Region, n (%)									
USA/Kanada/Westeuropa	26 (50,0)	17 (37,8)	43 (44,3)	30 (24,0)	35 (28,2)	65 (26,1)	56 (31,6)	52 (30,8)	108 (31,2)
Rest der Welt	26 (50,0)	28 (62,2)	54 (55,7)	95 (76,0)	89 (71,8)	184 (73,9)	121 (68,4)	117 (69,2)	238 (68,8)
Körpergröße (cm)									
MW (SD)	161,4 (7,2)	161,3 (6,3)	161,4 (6,8)	160,6 (7,6)	160,5 (7,3)	160,6 (7,5)	160,9 (7,5)	160,7 (7,0)	160,8 (7,3)
Median (Min; Max)	161,0 (140,0; 180,0)	162,0 (149,4; 172,0)	161,9 (140,0; 180,0)	161,0 (140,0; 178,0)	160,0 (145,0; 183,0)	160,0 (140,0; 183,0)	161,0 (140,0; 180,0)	160,0 (145,0; 183,0)	160,9 (140,0; 183,0)
Körpergewicht (kg)									
MW (SD)	70,1 (16,4)	63,5 (11,3)	67,0 (14,6)	70,5 (15,8)	69,3 (14,4)	69,9 (15,1)	70,4 (15,9)	67,7 (13,8)	69,1 (15,0)
Median (Min; Max)	70,5 (46,4; 130,0)	61,0 (42,0; 88,0)	65,0 (42,0; 130,0)	68,8 (38,1; 131,4)	68,5 (44,8; 113,0)	68,8 (38,1; 131,4)	68,8 (38,1; 131,4)	66,8 (42,0; 113,0)	68,0 (38,1; 131,4)
BMI (kg/m²)									
MW (SD)	26,9 (6,3)	24,4 (4,2)	25,8 (5,5)	27,3 (5,8)	26,9 (5,3)	27,1 (5,6)	27,2 (5,9)	26,2 (5,2)	26,7 (5,6)
Median (Min; Max)	26,0 (17,7; 50,8)	23,6 (16,8; 36,2)	24,3 (16,8; 50,8)	26,5 (14,1; 54,8)	26,2 (17,5; 44,1)	26,3 (14,1; 54,8)	26,2 (14,1; 54,8)	25,4 (16,8; 44,1)	26,0 (14,1; 54,8)
Krankheitscharakteristika									
ECOG-PS zu Baseline, n (%)									
0	35 (67,3)	26 (57,8)	61 (62,9)	81 (64,8)	80 (64,5)	161 (64,7)	116 (65,5)	106 (62,7)	222 (64,2)
1	17 (32,7)	19 (42,2)	36 (37,1)	44 (35,2)	44 (35,5)	88 (35,3)	61 (34,5)	63 (37,3)	124 (35,8)
***UGT1A1*-Genotype, n (%)**									

Studie	**ASCENT-03**								
(Teil-)Population	**Paclitaxel-Teilpopulation**			**Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation**			**Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)**		
Behandlungsarm	**SG N = 52**	**TPC N = 45**	**Gesamt N = 97**	**SG N = 125**	**TPC N = 124**	**Gesamt N = 249**	**SG N = 177**	**TPC N = 169**	**Gesamt N = 346**
*1/*1	25 (48,1)	23 (51,1)	48 (49,5)	51 (40,8)	55 (44,4)	106 (42,6)	76 (42,9)	78 (46,2)	154 (44,5)
*1/*6	3 (5,8)	0 (0,0)	3 (3,1)	7 (5,6)	7 (5,6)	14 (5,6)	10 (5,6)	7 (4,1)	17 (4,9)
*1/*28	19 (36,5)	16 (35,6)	35 (36,1)	49 (39,2)	39 (31,5)	88 (35,3)	68 (38,4)	55 (32,5)	123 (35,5)
*1/*37	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
*6/*6	1 (1,9)	1 (2,2)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
*6/*28	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (1,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)
*27/*28	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
*28/*28	3 (5,8)	4 (8,9)	7 (7,2)	11 (8,8)	14 (11,3)	25 (10,0)	14 (7,9)	18 (10,7)	32 (9,2)
*28/*37	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,6)
Fehlend	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	4 (3,2)	6 (4,8)	10 (4,0)	5 (2,8)	6 (3,6)	11 (3,2)
Menopausenstatus (nur Frauen), n (%)									
Prämenopausal	8 (15,4)	14 (31,1)	22 (22,7)	29 (23,2)	35 (28,5)	64 (25,8)	37 (20,9)	49 (29,2)	86 (24,9)
Postmenopausal	44 (84,6)	31 (68,9)	75 (77,3)	96 (76,8)	88 (71,5)	184 (74,2)	140 (79,1)	119 (70,8)	259 (75,1)
***BRCA1*-Mutationsstatus zu Baseline, n (%)**									
Mutiert	3 (5,8)	2 (4,4)	5 (5,2)	8 (6,4)	6 (4,8)	14 (5,6)	11 (6,2)	8 (4,7)	19 (5,5)
Wildtyp	24 (46,2)	19 (42,2)	43 (44,3)	43 (34,4)	47 (37,9)	90 (36,1)	67 (37,9)	66 (39,1)	133 (38,4)
Fehlend	25 (48,1)	24 (53,3)	49 (50,5)	74 (59,2)	71 (57,3)	145 (58,2)	99 (55,9)	95 (56,2)	194 (56,1)
***BRCA2*-Mutationsstatus zu Baseline, n (%)**									
Mutiert	1 (1,9)	1 (2,2)	2 (2,1)	2 (1,6)	2 (1,6)	4 (1,6)	3 (1,7)	3 (1,8)	6 (1,7)
Wildtyp	26 (50,0)	20 (44,4)	46 (47,4)	49 (39,2)	47 (37,9)	96 (38,6)	75 (42,4)	67 (39,6)	142 (41,0)

Studie	**ASCENT-03**								
(Teil-)Population	**Paclitaxel-Teilpopulation**			**Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation**			**Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)**		
Behandlungsarm	**SG N = 52**	**TPC N = 45**	**Gesamt N = 97**	**SG N = 125**	**TPC N = 124**	**Gesamt N = 249**	**SG N = 177**	**TPC N = 169**	**Gesamt N = 346**
Fehlend	25 (48,1)	24 (53,3)	49 (50,5)	74 (59,2)	75 (60,5)	149 (59,8)	99 (55,9)	99 (58,6)	198 (57,2)
***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline, n (%)**									
Mutiert	3 (5,8)	3 (6,7)	6 (6,2)	9 (7,2)	7 (5,6)	16 (6,4)	12 (6,8)	10 (5,9)	22 (6,4)
Wildtyp	24 (46,2)	19 (42,2)	43 (44,3)	42 (33,6)	46 (37,1)	88 (35,3)	66 (37,3)	65 (38,5)	131 (37,9)
Fehlend	25 (48,1)	23 (51,1)	48 (49,5)	74 (59,2)	71 (57,3)	145 (58,2)	99 (55,9)	94 (55,6)	193 (55,8)
PD-L1 CPS, n (%)									
< 1	23 (44,2)	7 (15,6)	30 (30,9)	44 (35,2)	52 (41,9)	96 (38,6)	67 (37,9)	59 (34,9)	126 (36,4)
1 bis < 10	28 (53,8)	38 (84,4)	66 (68,0)	80 (64,0)	72 (58,1)	152 (61,0)	108 (61,0)	110 (65,1)	218 (63,0)
≥ 10	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)
Fehlend	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)
Östrogenrezeptorstatus, n (%)									
Negativ (< 1 %)	51 (98,1)	45 (100)	96 (99,0)	124 (99,2)	124 (100)	248 (99,6)	175 (98,9)	169 (100)	344 (99,4)
Positiv (≥ 1 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)
Fehlend	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)
Progesteronrezeptorstatus, n (%)									
Negativ (< 1 %)	51 (98,1)	45 (100)	96 (99,0)	125 (100)	124 (100)	249 (100)	176 (99,4)	169 (100)	345 (99,7)
Positiv (≥ 1 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)
HER2-Rezeptorstatus, n (%)									
Negativ	51 (98,1)	45 (100)	96 (99,0)	125 (100)	124 (100)	249 (100)	176 (99,4)	169 (100)	345 (99,7)
Fehlend	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)

Studie	**ASCENT-03**								
(Teil-)Population	**Paclitaxel-Teilpopulation**			**Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation**			**Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)**		
Behandlungsarm	**SG N = 52**	**TPC N = 45**	**Gesamt N = 97**	**SG N = 125**	**TPC N = 124**	**Gesamt N = 249**	**SG N = 177**	**TPC N = 169**	**Gesamt N = 346**
Vor Randomisierung festgelegte TPC, n (%)									
Paclitaxel	52 (100)	45 (100)	97 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	52 (29,4)	45 (26,6)	97 (28,0)
Carboplatin+Gemcitabin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	125 (100)	124 (100)	249 (100)	125 (70,6)	124 (73,4)	249 (72,0)
Krankheitsfreies Intervall, n (%)									
De-novo-Erkrankung	26 (50,0)	23 (51,1)	49 (50,5)	29 (23,2)	26 (21,0)	55 (22,1)	55 (31,1)	49 (29,0)	104 (30,1)
Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting	3 (5,8)	3 (6,7)	6 (6,2)	31 (24,8)	31 (25,0)	62 (24,9)	34 (19,2)	34 (20,1)	68 (19,7)
Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting	23 (44,2)	19 (42,2)	42 (43,3)	65 (52,0)	67 (54,0)	132 (53,0)	88 (49,7)	86 (50,9)	174 (50,3)
Brustkrebsstadium bei Primärdiagnose, n (%)									
Stadium I	9 (17,3)	4 (8,9)	13 (13,4)	18 (14,4)	16 (12,9)	34 (13,7)	27 (15,3)	20 (11,8)	47 (13,6)
Stadium II	11 (21,2)	13 (28,9)	24 (24,7)	49 (39,2)	48 (38,7)	97 (39,0)	60 (33,9)	61 (36,1)	121 (35,0)
Stadium III	9 (17,3)	5 (11,1)	14 (14,4)	31 (24,8)	37 (29,8)	68 (27,3)	40 (22,6)	42 (24,9)	82 (23,7)
Stadium IV	23 (44,2)	23 (51,1)	46 (47,4)	27 (21,6)	23 (18,5)	50 (20,1)	50 (28,2)	46 (27,2)	96 (27,7)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustkrebssubtyp bei Primärdiagnose, n (%)									
HR−/HER2− (TNBC)	43 (82,7)	36 (80,0)	79 (81,4)	105 (84,0)	105 (84,7)	210 (84,3)	148 (83,6)	141 (83,4)	289 (83,5)
HR−/HER2+	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)	3 (1,7)	0 (0,0)	3 (0,9)
HR+/HER2+	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (2,1)	1 (0,8)	3 (2,4)	4 (1,6)	3 (1,7)	3 (1,8)	6 (1,7)
HR+/HER2−	5 (9,6)	8 (17,8)	13 (13,4)	17 (13,6)	15 (12,1)	32 (12,9)	22 (12,4)	23 (13,6)	45 (13,0)

Studie	**ASCENT-03**								
(Teil-)Population	**Paclitaxel-Teilpopulation**			**Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation**			**Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)**		
Behandlungsarm	**SG N = 52**	**TPC N = 45**	**Gesamt N = 97**	**SG N = 125**	**TPC N = 124**	**Gesamt N = 249**	**SG N = 177**	**TPC N = 169**	**Gesamt N = 346**
Fehlend	1 (1,9)	1 (2,2)	2 (2,1)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)
Krankheitsstatus beim Screening, n (%)									
Lokal fortgeschritten (nicht resezierbar)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	3 (2,4)	5 (4,0)	8 (3,2)	4 (2,3)	5 (3,0)	9 (2,6)
Metastasiert	51 (98,1)	45 (100)	96 (99,0)	122 (97,6)	119 (96,0)	241 (96,8)	173 (97,7)	164 (97,0)	337 (97,4)
Lokalisation von Metastasen beim Screening, n (%)									
Knochen	17 (32,7)	19 (42,2)	36 (37,1)	46 (36,8)	32 (25,8)	78 (31,3)	63 (35,6)	51 (30,2)	114 (32,9)
Gehirn	2 (3,8)	2 (4,4)	4 (4,1)	6 (4,8)	7 (5,6)	13 (5,2)	8 (4,5)	9 (5,3)	17 (4,9)
Leber	11 (21,2)	13 (28,9)	24 (24,7)	36 (28,8)	26 (21,0)	62 (24,9)	47 (26,6)	39 (23,1)	86 (24,9)
Lunge	28 (53,8)	22 (48,9)	50 (51,5)	78 (62,4)	81 (65,3)	159 (63,9)	106 (59,9)	103 (60,9)	209 (60,4)
Lymphknoten	33 (63,5)	30 (66,7)	63 (64,9)	83 (66,4)	77 (62,1)	160 (64,3)	116 (65,5)	107 (63,3)	223 (64,5)
Andere	15 (28,8)	15 (33,3)	30 (30,9)	40 (32,0)	44 (35,5)	84 (33,7)	55 (31,1)	59 (34,9)	114 (32,9)
Zeit seit Diagnose des aTNBC bis zur Randomisierung (Monate)									
MW (SD)	2,1 (1,40)	2,5 (2,20)	2,3 (1,81)	2,2 (1,69)	2,4 (2,07)	2,3 (1,89)	2,2 (1,60)	2,5 (2,10)	2,3 (1,87)
Median (Min; Max)	1,7 (0,6; 8,3)	2,0 (0,8; 13,2)	1,9 (0,6; 13,2)	1,8 (0,5; 14,3)	1,8 (0,1; 13,1)	1,8 (0,1; 14,3)	1,8 (0,5; 14,3)	1,8 (0,1; 13,2)	1,8 (0,1; 14,3)
Vorherige Krebstherapie									
Patient/-innen mit vorheriger Krebstherapie, n (%)	25 (48,1)	19 (42,2)	44 (45,4)	92 (73,6)	99 (79,8)	191 (76,7)	117 (66,1)	118 (69,8)	235 (67,9)
Anzahl der vorherigen Krebstherapien in neoadjuvanter/ adjuvanter Situation, n (%)									

Studie	**ASCENT-03**								
(Teil-)Population	**Paclitaxel-Teilpopulation**			**Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation**			**Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)**		
Behandlungsarm	**SG N = 52**	**TPC N = 45**	**Gesamt N = 97**	**SG N = 125**	**TPC N = 124**	**Gesamt N = 249**	**SG N = 177**	**TPC N = 169**	**Gesamt N = 346**
1	17 (32,7)	12 (26,7)	29 (29,9)	45 (36,0)	53 (42,7)	98 (39,4)	62 (35,0)	65 (38,5)	127 (36,7)
2	3 (5,8)	6 (13,3)	9 (9,3)	34 (27,2)	32 (25,8)	66 (26,5)	37 (20,9)	38 (22,5)	75 (21,7)
3	5 (9,6)	1 (2,2)	6 (6,2)	12 (9,6)	10 (8,1)	22 (8,8)	17 (9,6)	11 (6,5)	28 (8,1)
4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	4 (3,2)	5 (2,0)	1 (0,6)	4 (2,4)	5 (1,4)
Stadium der vorherigen Krebstherapie, n (%)									
Adjuvant	20 (38,5)	15 (33,3)	35 (36,1)	65 (52,0)	58 (46,8)	123 (49,4)	85 (48,0)	73 (43,2)	158 (45,7)
Neo-adjuvant	5 (9,6)	4 (8,9)	9 (9,3)	27 (21,6)	40 (32,3)	67 (26,9)	32 (18,1)	44 (26,0)	76 (22,0)
Metastasiert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
Bestes Ansprechen auf die vorherige Krebstherapie, n (%)									
Vollständige Remission	4 (7,7)	4 (8,9)	8 (8,2)	14 (11,2)	15 (12,1)	29 (11,6)	18 (10,2)	19 (11,2)	37 (10,7)
Partielle Remission	3 (5,8)	0 (0,0)	3 (3,1)	11 (8,8)	14 (11,3)	25 (10,0)	14 (7,9)	14 (8,3)	28 (8,1)
Stabile Erkrankung	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (2,1)	5 (4,0)	10 (8,1)	15 (6,0)	7 (4,0)	10 (5,9)	17 (4,9)
Krankheitsprogression	1 (1,9)	3 (6,7)	4 (4,1)	6 (4,8)	10 (8,1)	16 (6,4)	7 (4,0)	13 (7,7)	20 (5,8)
Nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,8)	5 (4,0)	11 (4,4)	6 (3,4)	5 (3,0)	11 (3,2)
Fehlend	11 (21,2)	6 (13,3)	17 (17,5)	29 (23,2)	23 (18,5)	52 (20,9)	40 (22,6)	29 (17,2)	69 (19,9)
Unbekannt	4 (7,7)	6 (13,3)	10 (10,3)	21 (16,8)	22 (17,7)	43 (17,3)	25 (14,1)	28 (16,6)	53 (15,3)
Krankheitsprogression nach vorheriger Krebstherapie, n (%)									
Ja	22 (42,3)	15 (33,3)	37 (38,1)	75 (60,0)	79 (63,7)	154 (61,8)	97 (54,8)	94 (55,6)	191 (55,2)
Nein	3 (5,8)	4 (8,9)	7 (7,2)	17 (13,6)	20 (16,1)	37 (14,9)	20 (11,3)	24 (14,2)	44 (12,7)

Studie	ASCENT-03								
(Teil-)Population	Paclitaxel-Teilpopulation			Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation			Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)		
Behandlungsarm	SG N = 52	TPC N = 45	Gesamt N = 97	SG N = 125	TPC N = 124	Gesamt N = 249	SG N = 177	TPC N = 169	Gesamt N = 346
Vorherige adjuvante oder neo-adjuvante Krebstherapie, n (%)									
Ja	25 (48,1)	19 (42,2)	44 (45,4)	92 (73,6)	98 (79,0)	190 (76,3)	117 (66,1)	117 (69,2)	234 (67,6)
Taxane	18 (34,6)	14 (31,1)	32 (33,0)	83 (66,4)	88 (71,0)	171 (68,7)	101 (57,1)	102 (60,4)	203 (58,7)
Anthrazykline	18 (34,6)	13 (28,9)	31 (32,0)	75 (60,0)	84 (67,7)	159 (63,9)	93 (52,5)	97 (57,4)	190 (54,9)
Platin	6 (11,5)	4 (8,9)	10 (10,3)	17 (13,6)	17 (13,7)	34 (13,7)	23 (13,0)	21 (12,4)	44 (12,7)
Anti-PD-(L)1-Wirkstoff	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (2,1)	7 (5,6)	5 (4,0)	12 (4,8)	9 (5,1)	5 (3,0)	14 (4,0)
Capecitabin	6 (11,5)	3 (6,7)	9 (9,3)	27 (21,6)	28 (22,6)	55 (22,1)	33 (18,6)	31 (18,3)	64 (18,5)
PARP-Inhibitoren	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)
Andere	21 (40,4)	17 (37,8)	38 (39,2)	86 (68,8)	86 (69,4)	172 (69,1)	107 (60,5)	103 (60,9)	210 (60,7)
Nein[a]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
Nachfolgende Krebstherapie[b]									
Patient/-innen mit nachfolgender Krebstherapie, n (%)									
Ja	31 (59,6)	33 (73,3)	64 (66,0)	77 (61,6)	92 (74,2)	169 (67,9)	108 (61,0)	125 (74,0)	233 (67,3)
Taxane	17 (32,7)	4 (8,9)	21 (21,6)	29 (23,2)	18 (14,5)	47 (18,9)	46 (26,0)	22 (13,0)	68 (19,7)
Paclitaxel	15 (28,8)	2 (4,4)	17 (17,5)	22 (17,6)	12 (9,7)	34 (13,7)	37 (20,9)	14 (8,3)	51 (14,7)
Anthrazykline	7 (13,5)	9 (20,0)	16 (16,5)	15 (12,0)	9 (7,3)	24 (9,6)	22 (12,4)	18 (10,7)	40 (11,6)
Doxorubicin	1 (1,9)	5 (11,1)	6 (6,2)	5 (4,0)	2 (1,6)	7 (2,8)	6 (3,4)	7 (4,1)	13 (3,8)
Epiruibicin	4 (7,7)	1 (2,2)	5 (5,2)	3 (2,4)	3 (2,4)	6 (2,4)	7 (4,0)	4 (2,4)	11 (3,2)
Platinhaltige Therapie	9 (17,3)	16 (35,6)	25 (25,8)	41 (32,8)	11 (8,9)	52 (20,9)	50 (28,2)	27 (16,0)	77 (22,3)
Carboplatin	9 (17,3)	13 (28,9)	22 (22,7)	35 (28,0)	10 (8,1)	45 (18,1)	44 (24,9)	23 (13,6)	67 (19,4)
Cisplatin	0 (0,0)	3 (6,7)	3 (3,1)	6 (4,8)	1 (0,8)	7 (2,8)	6 (3,4)	4 (2,4)	10 (2,9)

Studie	**ASCENT-03**								
(Teil-)Population	**Paclitaxel-Teilpopulation**			**Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation**			**Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)**		
Behandlungsarm	**SG N = 52**	**TPC N = 45**	**Gesamt N = 97**	**SG N = 125**	**TPC N = 124**	**Gesamt N = 249**	**SG N = 177**	**TPC N = 169**	**Gesamt N = 346**
Anti-PD-(L)1-Wirkstoff	3 (5,8)	4 (8,9)	7 (7,2)	6 (4,8)	6 (4,8)	12 (4,8)	9 (5,1)	10 (5,9)	19 (5,5)
ADC	9 (17,3)	30 (66,7)	39 (40,2)	17 (13,6)	80 (64,5)	97 (39,0)	26 (14,7)	110 (65,1)	136 (39,3)
SG	1 (1,9)	30 (66,7)	31 (32,0)	2 (1,6)	79 (63,7)	81 (32,5)	3 (1,7)	109 (64,5)	112 (32,4)
Trastuzumab Deruxtecan	7 (13,5)	6 (13,3)	13 (13,4)	14 (11,2)	15 (12,1)	29 (11,6)	21 (11,9)	21 (12,4)	42 (12,1)
Andere	23 (44,2)	21 (46,7)	44 (45,4)	59 (47,2)	51 (41,1)	110 (44,2)	82 (46,3)	72 (42,6)	154 (44,5)
Capecitabin	10 (19,2)	10 (22,2)	20 (20,6)	21 (16,8)	25 (20,2)	46 (18,5)	31 (17,5)	35 (20,7)	66 (19,1)
Cyclophosphamid	5 (9,6)	3 (6,7)	8 (8,2)	7 (5,6)	9 (7,3)	16 (6,4)	12 (6,8)	12 (7,1)	24 (6,9)
Eribulin	10 (19,2)	8 (17,8)	18 (18,6)	17 (13,6)	11 (8,9)	28 (11,2)	27 (15,3)	19 (11,2)	46 (13,3)
Eribulinmesylat	2 (3,8)	3 (6,7)	5 (5,2)	5 (4,0)	7 (5,6)	12 (4,8)	7 (4,0)	10 (5,9)	17 (4,9)
Gemcitabin	2 (3,8)	12 (26,7)	14 (14,4)	21 (16,8)	1 (0,8)	22 (8,8)	23 (13,0)	13 (7,7)	36 (10,4)
Gemcitabin Hydrochlorid	3 (5,8)	4 (8,9)	7 (7,2)	6 (4,8)	2 (1,6)	8 (3,2)	9 (5,1)	6 (3,6)	15 (4,3)
Patient/-innen mit erster nachfolgender Krebstherapie, n (%)									
Ja	31 (59,6)	33 (73,3)	64 (66,0)	77 (61,6)	91 (73,4)	168 (67,5)	108 (61,0)	124 (73,4)	232 (67,1)
Taxane	14 (26,9)	1 (2,2)	15 (15,5)	23 (18,4)	4 (3,2)	27 (10,8)	37 (20,9)	5 (3,0)	42 (12,1)
Paclitaxel	12 (23,1)	0 (0,0)	12 (12,4)	18 (14,4)	2 (1,6)	20 (8,0)	30 (16,9)	2 (1,2)	32 (9,2)
Platin	4 (7,7)	0 (0,0)	4 (4,1)	32 (25,6)	2 (1,6)	34 (13,7)	36 (20,3)	2 (1,2)	38 (11,0)
Carboplatin	4 (7,7)	0 (0,0)	4 (4,1)	26 (20,8)	2 (1,6)	28 (11,2)	30 (16,9)	2 (1,2)	32 (9,2)
ADC	3 (5,8)	28 (62,2)	31 (32,0)	8 (6,4)	73 (58,9)	81 (32,5)	11 (6,2)	101 (59,8)	112 (32,4)
SG	1 (1,9)	28 (62,2)	29 (29,9)	1 (0,8)	71 (57,3)	72 (28,9)	2 (1,1)	99 (58,6)	101 (29,2)
Andere	14 (26,9)	3 (6,7)	17 (17,5)	50 (40,0)	12 (9,7)	62 (24,9)	64 (36,2)	15 (8,9)	79 (22,8)
Capecitabin	4 (7,7)	3 (6,7)	7 (7,2)	13 (10,4)	7 (5,6)	20 (8,0)	17 (9,6)	10 (5,9)	27 (7,8)

Studie	**ASCENT-03**								
(Teil-)Population	**Paclitaxel-Teilpopulation**			**Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation**			**Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)**		
Behandlungsarm	**SG N = 52**	**TPC N = 45**	**Gesamt N = 97**	**SG N = 125**	**TPC N = 124**	**Gesamt N = 249**	**SG N = 177**	**TPC N = 169**	**Gesamt N = 346**
Eribulin	4 (7,7)	0 (0,0)	4 (4,1)	11 (8,8)	1 (0,8)	12 (4,8)	15 (8,5)	1 (0,6)	16 (4,6)
Gemcitabin	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	18 (14,4)	1 (0,8)	19 (7,6)	18 (10,2)	1 (0,6)	19 (5,5)

Datenschnitt: 22. April 2026

a: Die Anzahl an Patient/-innen ohne vorherige adjuvante oder neo-adjuvante Krebstherapie bezieht sich auf die Anzahl an Patient/-innen mit vorheriger Krebstherapie und nicht auf die Gesamtzahl an Patient/-innen im jeweiligen Behandlungsarm.

b: Es sind alle nachfolgenden Krebstherapien dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patient/-innen in einem Behandlungsarm oder bei mindestens 10 Patient/-innen und bei mindestens 1 % der Patient/-innen in einem Behandlungsarm eingesetzt wurden. Siehe Anhang 4-G für eine vollständige Auflistung der nachfolgenden Krebstherapie.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

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

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

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

Studiendesign

In der randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen, internationalen, pivotalen Phase-III-Studie ASCENT-03 wird die Wirksamkeit und Sicherheit von SG gegenüber TPC bei erwachsenen Patient/-innen mit aTNBC, die keine vorherige systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben und für eine Therapie mit PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren nicht geeignet sind, untersucht.

Die Patient/-innen wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem krankheitsfreien Intervall (de-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) sowie nach geografischer Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt).

Die Studienbehandlung mit SG oder TPC wird fortgesetzt, bis entweder eine inakzeptable Toxizität auftritt, eine alternative Krebstherapie begonnen wird, eine durch das BICR bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1 festgestellt wird, die Einwilligung widerrufen wird, oder wenn Non-Compliance, Schwangerschaft, Studienabbruch oder eine entsprechende Entscheidung der Prüfärzt/-innen vorliegt. Nach Ende der Studienbehandlung wird innerhalb von 30 Tagen (+ 7 Tage) ein Follow-Up durchgeführt. Anschließend gibt es alle 12 Wochen (± 7 Tage) ein Langzeit-Follow-Up, mit dem nachfolgende Krebstherapien, SUE, und das OS dokumentiert werden.

Patient/-innen im TPC-Arm kommen bei einer durch das BICR bestätigten Krankheitsprogression und Erfüllung der folgenden Kriterien für ein Cross-Over zu SG in Frage:

- Durch das BICR bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1
- Vor der Verabreichung von SG durchgeführte Visite zum Ende der Studienbehandlung (30 + 7 Tage nach der letzten Dosis)
- Nach Ende der Studienbehandlung keine alternative Krebstherapie begonnen
- ECOG-PS von 0 oder 1
- Keine bekannte oder schwere (≥ Grad 3) Überempfindlichkeit oder Allergie gegen SG, seine Metaboliten oder Formulierungshilfsstoffe
- Ausreichende hämatologische Werte ohne Transfusionen oder Wachstumsfaktoren innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit SG (Hämoglobin ≥ 9 g/dl, absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) ≥ 1.500/mm^3 und Thrombozyten ≥ 100.000/µl)
- Ausreichende Leberfunktion (Bilirubin ≤ 1,5 × Obergrenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal, ULN), Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) ≤ 2,5 × ULN oder ≤ 5 × ULN bei bekannten Lebermetastasen und Serumalbumin > 3 g/dl)
- International Normalized Ratio (INR)/ Prothrombinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (PTT/aPTT) ≤ 1,5 ULN, es sei denn, die Patient/-innen erhalten derzeit eine therapeutische Antikoagulanzientherapie
- Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min, bewertet nach der Cockcroft-Gault-Gleichung
- Patient/-innen im gebärfähigen Alter, die heterosexuellen Geschlechtsverkehr haben, müssen sich bereit erklären, die im Protokoll festgelegten Verhütungsmethoden anzuwenden
- Weibliche Patienten dürfen weder schwanger sein noch stillen

Sofern Patient/-innen im TPC-Arm die Studienbehandlung aus einem anderen Grund abbrechen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf UE oder den Widerruf der Einwilligung, ist ein Cross-Over hingegen nicht zulässig.

Studienbehandlung

Intervention

Die Behandlung mit SG erfolgt gemäß Fachinformation mit 10 mg/kg Körpergewicht i.v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus.

Vergleichstherapie

Den Vergleichsarm der pivotalen Studie ASCENT-03 bildet eine TPC, wobei vor der Randomisierung eine Behandlung mit Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Carboplatin+Gemcitabin unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtzustands, möglicher Komorbiditäten sowie vorheriger (neo-)adjuvanter Behandlung festgelegt wurde. Folgende Therapieregime werden eingesetzt:

- 90 mg/m² KOF Paclitaxel i.v. an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus
  oder
- 100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel i.v. an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus
  oder
- AUC 2 mg×/min/ml Carboplatin zusammen mit 1.000 mg/m² KOF Gemcitabin i.v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus

Nab-Paclitaxel ist nicht Teil der zVT, sodass Patient/-innen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit nab-Paclitaxel gewählt wurde, aus den im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen ausgeschlossen wurden. Entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.2.1 bestehen maßgebliche klinische Unterschiede zwischen Patient/-innen, die vor der Randomisierung eine Monochemotherapie mit Paclitaxel erhalten sollten, und denjenigen, für die eine Polychemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde. Demnach wird der Zusatznutzen von SG im vorliegenden Dossier separat für Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck, für die eine Monochemotherapie die TPC darstellt (Paclitaxel-Teilpopulation), und Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck, für die eine Polychemotherapie die TPC darstellt (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation), abgeleitet. Die gesamte Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population wird lediglich ergänzend dargestellt.

Endpunkte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie ASCENT-03 ist das PFS. Zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten zählen das OS, die patientenberichtete Symptomatik und der Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, PGI-S, PGI-C und EQ-5D-5L VAS), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) sowie die im Rahmen der Sicherheit erhobenen UE. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in den Abschnitten 4.2.5.2.2 und 4.3.1.3.1 dargestellt.

Datenschnitte

Für die Studie ASCENT-03 liegen folgende Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 02. April 2025, finale Analyse für das PFS (349 PFS-Ereignisse, 65 % PFS-Datenreife)

- Datenschnitt vom 27. Oktober 2025, Erste Interimsanalyse für das OS (274 OS-Ereignisse, 70 % OS-Datenreife)
- Datenschnitt vom 22. April 2026, Zweite Interimsanalyse für das OS (342 OS-Ereignisse, 85 % OS-Datenreife)

Die Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte basieren auf dem letztverfügbaren Datenschnitt vom 22. April 2026. Für die patientenberichteten Endpunkte werden im Dossier Analysen zum Datenschnitt vom 27. Oktober 2025 dargestellt, da die Daten zum Datenschnitt vom 22. April 2026 erst kurz vor Dossiereinreichung vorlagen. Sämtliche Analysen zum letztverfügbaren Datenschnitt vom 22. April 2026, einschließlich für die patientenberichteten Endpunkte, sind in Anhang 4-G abgelegt.

Charakterisierung der Studienpopulation und der klinisch relevanten Teilpopulationen

In die Studie ASCENT-03 wurden Patient/-innen mit aTNBC eingeschlossen, die zuvor keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. Es wurden sowohl Patient/-innen mit PD-L1-negativen Tumoren als auch Patient/-innen mit PD-L1-positiven Tumoren eingeschlossen, sofern diese bereits eine PD-1- oder PD-L1-gerichtete Therapie im (neo-)adjuvanten Setting erhalten hatten oder eine relevante Komorbidität bestand, die eine Behandlung mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren ausschloss. Patient/-innen mit de-novo-Metastasierung waren einschlussfähig. Weitere zentrale Einschlusskriterien umfassten einen ECOG-PS von 0 oder 1 sowie eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten. Patient/-innen mit behandelten, radiologisch stabilen Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, falls keine relevante klinische Symptomatik bestand.

Insgesamt wurden in der Studie ASCENT-03 558 Patient/-innen randomisiert (SG-Arm: 279 vs. TPC-Arm: 279). Hinsichtlich der klinisch relevanten Teilpopulationen wurde vor Randomisierung für 97 Patient/-innen eine Behandlung mit Paclitaxel (SG-Arm: 52 vs. TPC-Arm: 45) und für 249 Patient/-innen eine Behandlung mit Carboplatin+Gemcitabin (SG-Arm: 125 vs. TPC-Arm: 124) gewählt. Demnach umfasst die ergänzend dargestellte Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population 346 randomisierte Patient/-innen (SG-Arm: 177 vs. TPC-Arm: 169).

Für alle (Teil-)Populationen sind die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen insgesamt ausgewogen. Bei Studieneinschluss war der Großteil der Patient/-innen $\leq$ 65 Jahre alt. Nahezu alle eingeschlossenen Patient/-innen sind weiblich. Der überwiegende Anteil der Patient/-innen ist weißer Abstammung. Zudem wiesen nahezu alle Patient/-innen bei Studieneinschluss eine metastasierte Erkrankung auf, sodass sich lediglich ein geringer Anteil im lokal fortgeschrittenen, inoperablen Stadium befand. Zum Screening wurden Metastasen hauptsächlich in den Lymphknoten, der Lunge, der Knochen und der Leber festgestellt. Zudem wurde zum Zeitpunkt des Screenings für knapp zwei Drittel der Patient/-innen ein ECOG-PS von 0 bestimmt. Hinsichtlich des PD-L1-Status wiesen nahezu alle eingeschlossenen Patient/-

innen eine fehlende (CPS < 1) oder eine niedrige (CPS 1–10) PD-L1-Expression auf. Bei etwa einem Drittel der Patient/-innen lag ein CPS < 1 vor, während bei rund zwei Dritteln ein CPS zwischen 1 und < 10 dokumentiert wurde.

Demgegenüber zeigt sich im direkten Vergleich der klinisch relevanten Teilpopulationen, dass Patient/-innen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde, ein aggressiveres Krankheitsbild aufweisen als Patient/-innen, die eine Behandlung mit Paclitaxel erhalten sollten. So waren die Patient/-innen der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation bei Studieneinschluss mit einem medianen Alter von 53 Jahren im Median 5 Jahre jünger als diejenigen in der Paclitaxel-Teilpopulation. Darüber hinaus wurden die Patient/-innen der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation häufiger in einem früheren Brustkrebsstadium diagnostiziert (d. h. Brustkrebsstadium I–III bei Primärdiagnose; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation: 81,5 % vs. Paclitaxel-Teilpopulation: 52,6 %), sodass sie häufiger einen Progress in das aTNBC erlitten. Demnach umfasst die Paclitaxel-Teilpopulation deutlich mehr Patient/-innen mit de-novo-Erkrankung (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation: 22,1 % vs. Paclitaxel-Teilpopulation: 50,5 %). Gleichzeitig wiesen die Patient/-innen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde, trotz früherer Primärdiagnose zum Screening vermehrt Lungenmetastasen auf (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation: 63,9 % vs. Paclitaxel-Teilpopulation: 51,5 %). Weiterhin umfasst die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation in Übereinstimmung mit dem aggressiveren Krankheitsbild mehr Patient/-innen mit einem kurzen krankheitsfreien Intervall und Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting (so genanntes Frührezidiv; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation: 24,9 % vs. Paclitaxel-Teilpopulation: 6,2 %). In Folge dieser früheren Primärdiagnose und der aggressiveren Erkrankung, wurden die Patient/-innen der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation wesentlich stärker vortherapiert (d. h. Patient/-innen mit vorheriger Krebstherapie; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation: 76,7 % vs. Paclitaxel-Teilpopulation: 45,4 %).

Folgetherapien und Cross-Over

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 22. April 2026 wurden im SG-Arm in allen (Teil-)Populationen etwa zwischen 61 % der Patient/-innen mit einer ersten Folgetherapie behandelt, wobei am häufigsten die Wirkstoffe Paclitaxel, Carboplatin, Capecitabin, Gemcitabin und Eribulin zur Anwendung kamen (siehe Tabelle 4-15 oder Anhang 4-G für eine vollständige Auflistung der nachfolgenden Krebstherapien). Demgegenüber haben in allen (Teil-)Populationen im TPC-Arm mit ca. 73 % deutlich mehr Patient/-innen eine erste Folgetherapie erhalten. Dabei ist es für die Interpretation der Ergebnisse zum OS (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1) von besonderer Relevanz, dass ein Cross-Over zu SG die häufigste erste Folgetherapie im TPC-Arm bildet.

Gemäß Zulassung und Leitlinienempfehlungen ist SG in der Zweitlinientherapie des aTNBC nur für Patient/-innen angezeigt, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung [7, 12]. Während die

oben genannten Kriterien für ein Cross-Over weitgehend der Fachinformation von SG entsprechen, können im TPC-Arm der Studie ASCENT-03 jedoch auch Patient/-innen mit de-novo-Erkrankung zur Baseline, welche ungefähr ein Drittel der Studienpopulation bilden (siehe Tabelle 4-15), eine erste Folgetherapie mit SG erhalten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 22. April 2026 wurden von den ca. 73 % Patient/-innen, die im TPC-Arm eine erste Folgetherapie erhalten haben, etwa 80 % wurden mit SG behandelt. Diese häufige Anwendung von SG als Cross-Over im Rahmen der Studie ASCENT-03 geht über den Versorgungsanteil von SG in der Zweitlinientherapie des aTNBC in Deutschland hinaus. So geht aus einer Auswertung des OPAL-Registers hervor, dass lediglich 62,9 % der Patient/-innen mit PD-L1-negativem mTNBC, die zwischen Januar 2018 und August 2023 eine Erstlinientherapie begonnen haben, in der Zweitlinie behandelt wurden [58]. Weitere Real-World-Daten verdeutlichen, dass bis zu 49 % der Patient/-innen mit einem mTNBC keine Zweitlinientherapie erhalten. Der Großteil der Patient/-innen verstirbt zuvor (34 %) [59]. Darüber hinaus wurde für SG im Rahmen der Nutzenbewertung D-750 zur Zweit- und Mehrlinientherapie des mTNBC gegenüber einer TPC mit Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin bereits ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt, welcher sich insbesondere auf einer sehr deutlichen Verbesserung des OS stützt [60]. Abschließend ist somit festzuhalten, dass die Ergebnisse der Studie ASCENT-03 zum OS aufgrund des Cross-Over bzw. dem Einsatz von SG als Folgetherapie im Vergleichsarm sowie der erheblichen Wirksamkeit von SG in der Zweitlinientherapie zum Nachteil von SG in der zu bewertenden Erstlinientherapie verzerrt sind und der Behandlungseffekt gegenüber TPC im Ausmaß potenziell stark unterschätzt wird.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

In Tabelle 4-16 sind die Behandlungsdauer und die Beobachtungsdauern der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Hinsichtlich der Behandlungsdauer zeigt sich insbesondere vor dem Hintergrund der allgemein kurzen Zeitspanne für alle (Teil-)Populationen ein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch die Beobachtungsdauern der patientenrelevanten Endpunkte weisen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Diese Differenz in der Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen ist jedoch ohne Einfluss auf die Ergebnissicherheit, da für die Auswertung der Endpunkte Ereigniszeitanalysen herangezogen werden. Dabei wird für patientenberichtete Endpunkte die Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf Basis der beschriebenen Responsekriterien abgeleitet. Für die Sicherheitsendpunkte wird die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses dargestellt.

Tabelle 4-16: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**ASCENT-03**					
(Teil-)Population	**Paclitaxel-Teilpopulation**		**Carboplatin+ Gemcitabin - Teilpopulation**		**Paclitaxel/ Carboplatin + Gemcitabin-Population (ergänzend)**	
Behandlungsarm	**SG**	**TPC**	**SG**	**TPC**	**SG**	**TPC**
Behandlungsdauer (Monate)[a,b]						
N	51	44	124	122	175	166
MW (SD)	11,4 (9,06)	5,4 (4,34)	10,0 (8,66)	7,2 (6,00)	10,4 (8,80)	6,7 (5,64)
Median (Min; Max)	9,2 (0,3; 33,4)	4,8 (0,0; 17,9)	7,1 (0,2; 40,7)	5,8 (0,0; 31,3)	8,1 (0,2; 40,7)	5,4 (0,0; 31,3)
Beobachtungsdauer für OS (Monate)[a,c]						
N	52	45	125	124	177	169
MW (SD)	21,9 (8,8)	18,4 (8,8)	18,4 (9,9)	18,4 (9,2)	19,4 (9,7)	18,4 (9,1)
Median (Min; Max)	24,1 (0,5; 38,6)	18,3 (0,2; 35,1)	19,0 (0,6; 40,8)	19,7 (0; 36,1)	20,8 (0,5; 40,8)	19,6 (0; 36,1)
Beobachtungsdauer für PFS (Monate)[a,c]						
N	52	45	125	124	177	169
MW (SD)	9,8 (8,3)	5,1 (4,4)	9,3 (8,3)	7,8 (7,1)	9,4 (8,3)	7,1 (6,6)
Median (Min; Max)	7,4 (0; 31,8)	4,0 (0; 18,0)	6,9 (0; 37,6)	5,7 (0; 31,9)	7,0 (0; 37,6)	5,5 (0; 31,9)
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30 (Monate)[c,d]						
N	51	44	125	123	176	167
MW (SD)	10,7 (7,55)	5,8 (4,21)	9,5 (7,39)	8,4 (6,34)	9,9 (7,44)	7,8 (5,96)
Median (Min; Max)	10,0 (0,0; 27,5)	5,7 (0,0; 18,3)	7,4 (0,0; 34,5)	6,8 (0,0; 27,3)	8,2 (0,0; 34,5)	6,1 (0,0; 27,3)
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-BR23 (Monate)[c,d]						
N	51	44	124	123	175	167
MW (SD)	10,7 (7,55)	5,8 (4,27)	9,4 (7,33)	8,4 (6,36)	9,8 (7,40)	7,7 (5,98)
Median (Min; Max)	10,0 (0,0; 27,5)	5,7 (0,0; 18,3)	7,3 (0,0; 34,5)	6,8 (0,0; 27,3)	7,9 (0,0; 34,5)	6,1 (0,0; 27,3)
Beobachtungsdauer für PGI-S (Monate)[c,d]						
N	49	43	122	123	171	166
MW (SD)	4,5 (2,29)	3,7 (2,35)	4,3 (2,37)	4,3 (2,31)	4,3 (2,34)	4,2 (2,33)
Median (Min; Max)	5,6 (0,0; 6,5)	4,6 (0,0; 6,2)	5,6 (0,0; 6,5)	5,4 (0,0; 6,5)	5,6 (0,0; 6,5)	5,3 (0,0; 6,5)

Studie	ASCENT-03					
(Teil-)Population	Paclitaxel-Teilpopulation		Carboplatin+ Gemcitabin - Teilpopulation		Paclitaxel/ Carboplatin + Gemcitabin-Population (ergänzend)	
Behandlungsarm	SG	TPC	SG	TPC	SG	TPC
Beobachtungsdauer für PGI-C (Monate)[c,d]						
N	40	32	95	99	135	131
MW (SD)	5,5 (0,88)	5,0 (0,99)	5,5 (0,78)	5,4 (1,00)	5,5 (0,81)	5,3 (1,00)
Median (Min; Max)	5,7 (3,0; 6,5)	5,5 (2,8; 6,2)	5,7 (2,8; 6,5)	5,8 (2,8; 6,5)	5,7 (2,8; 6,5)	5,6 (2,8; 6,5)
Beobachtungsdauer für EQ-5D-5L VAS (Monate)[c,d]						
N	50	44	125	123	175	167
MW (SD)	10,9 (7,47)	5,8 (4,27)	9,5 (7,39)	8,4 (6,36)	9,9 (7,42)	7,7 (5,99)
Median (Min; Max)	10,1 (0,0; 27,5)	5,7 (0,0; 18,3)	7,4 (0,0; 34,5)	6,8 (0,0; 27,3)	8,5 (0,0; 34,5)	6,1 (0,0; 27,3)
Beobachtungsdauer für Sicherheit (Monate)[a,b]						
N	51	44	124	122	175	166
MW (SD)	12,3 (8,89)	6,4 (4,38)	10,9 (8,51)	9,2 (7,24)	11,3 (8,62)	8,5 (6,70)
Median (Min; Max)	10,2 (0,5; 33,6)	5,8 (0,1; 18,9)	8,0 (0,5; 40,8)	7,2 (1,0; 33,8)	9,1 (0,5; 40,8)	6,6 (0,1; 33,8)

Die Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte basieren auf dem letztverfügbaren Datenschnitt vom 22. April 2026. Für die patientenberichteten Endpunkte werden im Dossier Analysen zum Datenschnitt vom 27. Oktober 2025 dargestellt, da die Daten zum Datenschnitt vom 22. April 2026 erst kurz vor Dossiereinreichung vorlagen. Sämtliche Analysen zum letztverfügbaren Datenschnitt vom 22. April 2026, einschließlich für die patientenberichteten Endpunkte, sind in Anhang 4-G abgelegt.

a: Datenschnitt 22. April 2026

b: Analysepopulation: mSAF

c: Analysepopulation: mITT

d: Datenschnitt: 27. Oktober 2025

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die nutzenbewertungsrelevanten (Teil-)Populationen der Studie ASCENT-03 entsprechen in den zentralen Merkmalen der vorgesehenen Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext und spiegelt deren demografische sowie krankheitsspezifische Charakteristika in angemessener Weise wider.

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patient/-innen betrug bei Studieneinschluss im Median zwischen 53–58 Jahre und liegt damit im Bereich der in Deutschland beobachteten Altersverteilung für das TNBC. Entsprechend der Ätiologie des Mammakarzinoms wurden nahezu ausschließlich weibliche Patient/-innen eingeschlossen. Zudem ist der überwiegende Anteil der Patient/-innen weißer Abstammung, sodass der deutsche Versorgungskontext adäquat abgebildet wird.

Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika zeigt sich eine hohe Übereinstimmung mit der deutschen Versorgungssituation. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wiesen nahezu alle Patient/-innen eine metastasierte Erkrankung auf. Somit befand sich entsprechend der beobachteten Stadienverteilung in der Versorgungsrealität nur ein geringer Anteil der Patient/-innen mit aTNBC im lokal fortgeschrittenen, inoperablen Stadium. Ebenso deckt sich die Verteilung der Metastasenlokalisationen (insbesondere Lymphknoten, Lunge, Knochen und Leber) mit den in der Versorgungsrealität beobachteten Mustern. Die Studie adressiert gezielt eine klinisch relevante Population von Patient/-innen mit aTNBC, die für eine PD-1- bzw. PD-L1-gerichtete Immuntherapie nicht geeignet sind. Diese Situation ist auch im deutschen Versorgungskontext von Bedeutung, da ein relevanter Anteil der Patient/-innen entweder eine PD-L1-negative Tumorbiologie aufweist oder aufgrund vorheriger Therapien bzw. bestehender Komorbiditäten, wie Autoimmunerkrankungen, nicht für eine Immuncheckpoint-Inhibition infrage kommt. Damit entspricht die in der Studie untersuchte Population einer klar abgrenzbaren und in der Versorgungspraxis relevanten Patientengruppe.

Die im Vergleichsarm eingesetzten Wirkstoffe Paclitaxel und Carboplatin+Gemcitabin sind im deutschen Versorgungskontext relevante Therapieoptionen für Patient/-innen mit aTNBC, wobei diese als Mono- und Polychemotherapie entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.2.1 für Patient/-innen mit unterschiedlichen klinischen Charakteristika in Frage kommen. Die TPC ermöglicht somit eine patientenindividuelle Behandlung unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtzustands, dem Metastasierungsmuster, dem krankheitsfreien Intervall, möglicher Komorbiditäten sowie vorheriger (neo-)adjuvanter Behandlung und entspricht damit der Versorgungsrealität in Deutschland.

Darüber hinaus werden die Dosierungsschemata der TPC aus der Studie ASCENT-03 in der Versorgungssituation in Deutschland regelhaft eingesetzt. Gemäß Fachinformation ist Paclitaxel zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms mit einer Dosierung von 175 mg/m² KOF alle 3 Wochen zugelassen [61]. Demgegenüber zeigt eine Meta-Analyse von Mauri et al. (2010), dass die wöchentliche Applikation von Paclitaxel das OS von Patient/-innen mit aTNBC gegenüber einer dreiwöchentlichen Applikation verbessert [62]. Übereinstimmend mit der besseren Wirksamkeit wird in den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO die wöchentliche Paclitaxel-Gabe empfohlen [10]. Ebenso wurde in der mündlichen Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab im Anwendungsgebiet des aTNBC (Vorgangsnummer: 2021-11-15-D-752) von sämtlichen klinischen Experten hervorgehoben, dass Taxane in der Versorgungsrealität fast ausschließlich nach einem dosisdichtem Therapieschema, wöchentlich oder ggf. mit zweiwöchentlichem Intervall nach der dritten Gabe, verabreicht werden, wobei verschiedene Dosierungen zum Einsatz kommen [63]. Die monatliche Dosisdichte ist bei diesen Schemata und Dosierungen immer höher als bei dem

ursprünglichem dreiwöchentlichem Schema. Somit ging das IQWiG bereits im Rahmen vorheriger Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet des Mammakarzinoms davon aus, dass die wöchentliche Applikation von Paclitaxel eine angemessene Therapie darstellt (siehe z. B. Nutzenbewertung A25-54 zu Trastuzumab deruxtecan [64]).

Hinsichtlich Carboplatin+Gemcitabin entspricht die in der Studie ASCENT-03 eingesetzt Carboplatin-Dosierung mit einer Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) von 2 mg×/min/ml an Tag 1 und Tag 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus der Bewertung der Expertengruppe Off-Label des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für die Kombinationstherapie mit Gemcitabin bei mTNBC, welche in die Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI/Teil A zum Off-Label-Use aufgenommen wurde [9, 65]. Die Verabreichung von Gemcitabin an Tag 1 und Tag 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 1.000 mg/m² KOF richtet sich nach der zugelassenen Dosierung der Kombinationstherapie mit Carboplatin für das Ovarialkarzinom und wurde zuvor bereits in klinischen Studien im Anwendungsgebiet des Mammakarzinoms, wie der Studie KEYNOTE-355 zu Pembrolizumab für die Erstlinientherapie des aTNBC bei PD-L1-positiven Patient/-innen, eingesetzt [66-68]. Des Weiteren ist diese Kombination in den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO mit einem Level of Evidence 1b/ B empfohlen [10].

Insgesamt ist somit festzuhalten, dass die nutzenbewertungsrelevanten (Teil-)Populationen in wesentlichen Aspekten der Versorgungssituation in Deutschland entsprechen und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse gegeben ist.

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 4-17: 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			
ASCENT-03	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die pivotale Studie ASCENT-03 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, internationale Phase-III-Studie. Die Randomisierung und Gruppenzuteilung der Patient/-innen zu den Behandlungsarmen wurde mithilfe eines interaktiven Webdialogsystems (Interactive Web Response System, IWRS) durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach krankheitsfreiem Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografischer Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt). Es waren weder die Patient/-innen noch die Prüfärzt/-innen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patient/-innen verblindet. Dies führt jedoch nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrung führen können. Die im Vergleichsarm eingesetzten Wirkstoffe Paclitaxel und Carboplatin+Gemcitabin sind im deutschen Versorgungskontext relevante Therapieoptionen für Patient/-innen mit aTNBC, wobei diese als Mono- und Polychemotherapie entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.2.1 für Patient/-innen mit unterschiedlichen klinischen Charakteristika in Frage kommen. Die TPC ermöglicht somit eine patientenindividuelle Behandlung unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtzustands, dem Metastasierungsmuster, dem kranheitsfreien Intervall, möglicher Komorbiditäten sowie vorheriger (neo-)adjuvanter Behandlung und entspricht damit der Versorgungsrealität in Deutschland. Darüber hinaus werden die Dosierungsschemata der TPC aus der Studie ASCENT-03 in der Versorgungssituation in Deutschland regelhaft eingesetzt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie ASCENT-03 somit als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Darstellung in ASCENT-03
Mortalität	
OS	ja
Morbidität	
PFS	ja
PFS2 (ergänzend)	ja
TFST (ergänzend)	ja
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	ja
EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	ja
PGI-S (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	ja
PGI-C (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	ja
EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	ja
EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	ja
Sicherheit	
Gesamtraten UE (ergänzend), SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbruch aufgrund UE	ja
Häufige UE (ergänzend), SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbruch aufgrund UE (deskriptiv); Auswertungen nach SOC und PT gemäß MedDRA	ja
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit

Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

   – UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1). 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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität: OS

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

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Mortalität: OS“

Studie	Operationalisierung
ASCENT-03	Definition und Erhebung Das OS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patient/-innen ohne bekanntes Todesereignis zum Analysezeitpunkt wurden zum letzten bekannten Datum, an dem die/der Patient/-in noch am Leben war, zensiert. Analysemethode und Ergebnisdarstellung Alle Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 22. April 2026. Die Auswertung des Endpunkts wurde auf Grundlage der mITT-Analysesets (siehe Tabelle 4-5) durchgeführt und erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse. Es wurde jeweils die HR und das dazugehörige 95-%-KI mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet, unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt). Die p-Werte wurden anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik ermittelt, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Für jeden Behandlungsarm wird die Gesamtzahl der Patient/-innen in der Analyse, die Anzahl

	und der Prozentsatz der Patient/-innen mit einem Ereignis, und die mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten inkl. 95-%-KI angegeben. Zur Darstellung des Behandlungseffekts wird jeweils die HR mit dem dazugehörenden 95-%-KI sowie p-Wert aufgeführt. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: OS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCENT-03	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-20 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich. Entsprechend der vom G-BA bestimmten zVT basiert die Auswertung auf den mITT-Analysesets, welche alle Patient/-innen beinhalten, für die vor Randomisierung eine zVT-konforme TPC gewählt wurde (siehe Tabelle 4-5). Da die Randomisierung stratifiziert nach Wahl der TPC erfolgte, hat der Ausschluss von Patient/-innen, für die nab-Paclitaxel gewählt wurde, und die Bildung klinisch relevanter Teilpopulationen keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Weiterhin können keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Während das Verzerrungspotenzial des OS insgesamt als niedrig eingestuft wird, ist hervorzuheben, dass die Ergebnisse der Studie ASCENT-03 zum OS aufgrund des Cross-Over im Vergleichsarm sowie der erheblichen Wirksamkeit von SG in der Zweitlinientherapie zum Nachteil von SG in der zu bewertenden Erstlinie verzerrt sind und der Behandlungseffekt gegenüber TPC im Ausmaß potenziell stark unterschätzt wird (siehe 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität: OS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität: OS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ASCENT-03	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt SG vs. TPC**
(Teil-)Population	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
Paclitaxel-Teilpopulation	52	26 (50,0)	28,68 [20,86; NR]	45	36 (80,0)	18,33 [14,03; 24,38]	**0,476 [0,284; 0,799] 0,0034**
Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation	125	85 (68,0)	19,09 [16,62; 22,14]	124	81 (65,3)	19,91 [18,00; 22,93]	1,033 [0,760;1,404] 0,8295
Paclitaxel/ Carboplatin+ Gemcitabin-Population (ergänzend)	177	111 (62,7)	20,90 [18,10; 25,46]	169	117 (69,2)	19,78 [17,84; 22,44]	0,833 [0,641; 1,081] 0,1778

Analysesets: mITT

Datenschnitt: 22. April 2026

a: Kaplan-Meier-Methode

b: Analyse mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells, unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt).

c: Analyse anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Paclitaxel-Teilpopulation

In der Paclitaxel-Teilpopulation waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22. April 2026 im SG-Arm 50,0 % (26 von 52 Patient/-innen) und im TPC-Arm 80,0 % (36 von 45 Patient/-innen) verstorben. Die mediane Zeit bis zum Tod betrug im SG-Arm 28,68 Monate und im TPC-Arm

18,33 Monate, entsprechend einer erheblichen Verlängerung im medianen OS um 10,35 Monate durch eine Therapie mit SG. Das Risiko zu versterben war unter SG im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 52,4 % verringert (HR [95-%-KI]: 0,476 [0,284; 0,799]; p = 0,0034), sodass sich durch die Behandlung mit SG eine erhebliche Verbesserung des OS zeigt.

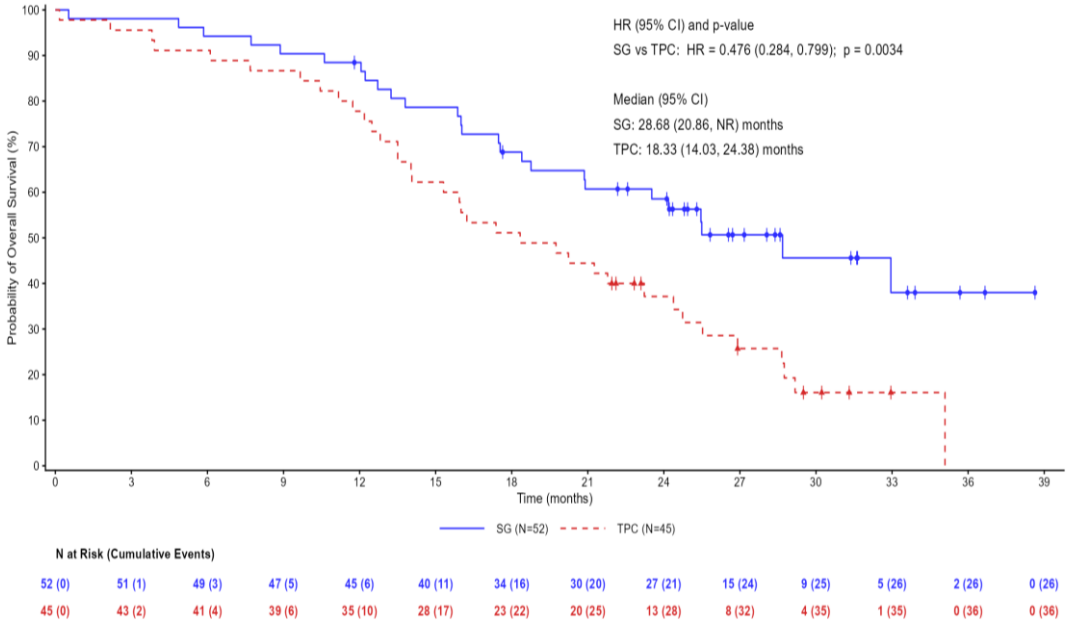


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für das OS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation

In der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22. April 2026 im SG-Arm 68,0 % (85 von 125 Patient/-innen) und im TPC-Arm 65,3 % (81 von 124 Patient/-innen) verstorben. Es zeigte sich hinsichtlich des OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95-%-KI]: 1,033 [0,760; 1,404]; p = 0,8295).

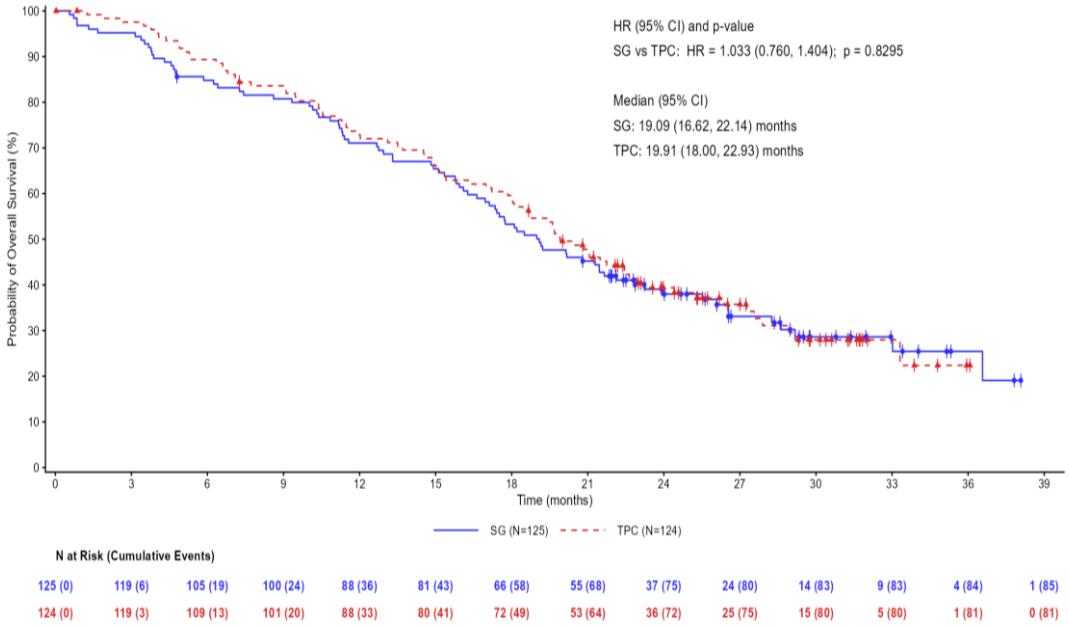


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für das OS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)

In der Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22. April 2026 im SG-Arm 62,7 % (111 von 177 Patient/-innen) und im TPC-Arm 69,2 % (117 von 169 Patient/-innen) verstorben. Es zeigte sich hinsichtlich des OS zwischen den Behandlungsarmen ein numerischer Vorteil für SG (HR [95-%-KI]: 0,833 [0,641; 1,081]; p = 0,1778).

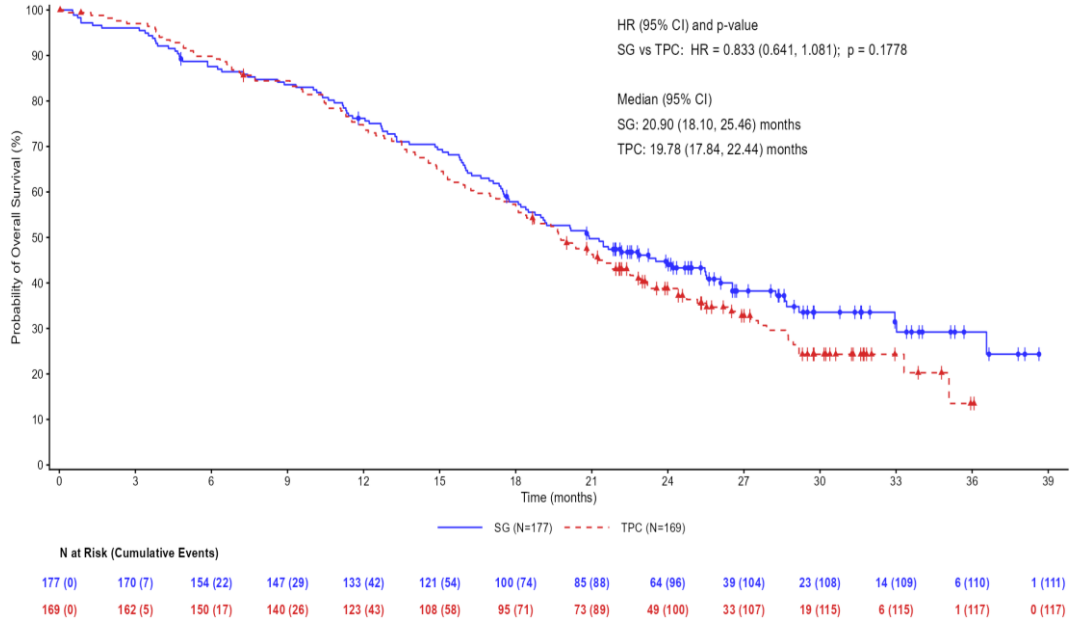


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für das OS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität: PFS

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

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Morbidität: PFS“

Studie	Operationalisierung
ASCENT-03	Definition und Erhebung Das PFS wird als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache ohne vorherige Progression definiert, je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgt durch BICR anhand einer aktuellen CT-/MRT-Bildgebung entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1. Sie wurde im ersten Jahr ab Tag 1 von Zyklus 1 alle 6 Wochen (± 7 Tage) durchgeführt und anschließend in zwölfwöchigen Intervallen fortgesetzt. Es wurden die Zensierungsregeln analog zu den Analysen für den CSR angewendet: • Patient/-innen ohne BICR-verifizierte Krankheitsprogression oder Tod wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbeurteilung nach Studienbeginn zensiert. • Patient/-innen, die eine nachfolgende Krebstherapie erhielten oder bei denen ≥2 aufeinanderfolgende Tumoruntersuchungen nach Studienbeginn unmittelbar vor der dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod fehlten, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumoruntersuchung nach Studienbeginn vor Beginn der nachfolgenden Krebstherapie oder vor den ≥2 aufeinanderfolgenden fehlenden Untersuchungen, je nachdem, was früher eintrat, zensiert. • Patient/-innen, für die keine adäquate Tumorbeurteilung zu Studienbeginn oder keine adäquaten Tumorbeurteilungen nach Studienbeginn vorlag, wurden am Tag der Randomisierung zensiert, es sei denn, sie sind vor oder am Tag der zweiten geplanten Tumorbeurteilung nach Studienbeginn verstorben, ohne eine nachfolgende Krebstherapie erhalten zu haben. Analysemethode und Ergebnisdarstellung Alle Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 22. April 2026. Die Auswertung des Endpunkts wurde auf Grundlage der mITT-Analysesets (siehe Tabelle 4-5) durchgeführt und erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse. Es wurde jeweils die HR und das dazugehörige 95-%-KI mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt). Die p-Werte wurden anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik ermittelt, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Für jeden Behandlungsarm wird die Gesamtzahl der Patient/-innen in der Analyse, die Anzahl und der Prozentsatz der Patient/-innen mit einem Ereignis, und die mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten inkl. 95-%-KI angegeben. Zur Darstellung des Behandlungseffekts wird jeweils die HR mit dem dazugehörenden 95-%-KI sowie p-Wert aufgeführt. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: PFS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCENT-03	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 4-23 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber/-innen (BICR) waren verblindet. Entsprechend der vom G-BA bestimmten zVT basiert die Auswertung auf den mITT-Analysesets, welche alle Patient/-innen beinhalten, für die vor Randomisierung eine zVT-konforme TPC gewählt wurde (siehe Tabelle 4-5). Da die Randomisierung stratifiziert nach Wahl der TPC erfolgte, hat der Ausschluss von Patient/-innen, für die nab-Paclitaxel gewählt wurde, und die Bildung klinisch relevanter Teilpopulationen keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Weiterhin können keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts somit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: PFS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: PFS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ASCENT-03	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt SG vs. TPC**
(Teil-)Population	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
Paclitaxel-Teilpopulation	52	31 (59,6)	12,71 [7,13; 15,34]	45	36 (80,0)	5,39 [3,06; 7,29]	**0,325 [0,185; 0,570] < 0,0001**
Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation	125	87 (69,6)	8,34 [6,90; 9,92]	124	84 (67,7)	8,08 [5,65; 8,34]	0,792 [0,580; 1,081] 0,1410
Paclitaxel/ Carboplatin+ Gemcitabin-Population (ergänzend)	177	118 (66,7)	8,77 [7,16;11,10]	169	120 (71,0)	6,93 [5,59; 8,28]	**0,664 [0,510; 0,864] 0,0022**

Analysesets: mITT

Datenschnitt: 22. April 2026

a: Kaplan-Meier-Methode

b: Analyse mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt).

c: Analyse anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Paclitaxel-Teilpopulation

In der Paclitaxel-Teilpopulation hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22. April 2026 im SG-Arm 59,6 % (31 von 52 Patient/-innen) und im TPC-Arm 80,0 % (36 von 45 Patient/-innen) eine Progression oder waren verstorben. Das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu

versterben war unter SG im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 67,5 % verringert (HR [95-%-KI]: 0,325 [0,185; 0,570]; p < 0,0001), sodass sich durch die Behandlung mit SG eine erhebliche Verbesserung des PFS zeigt.

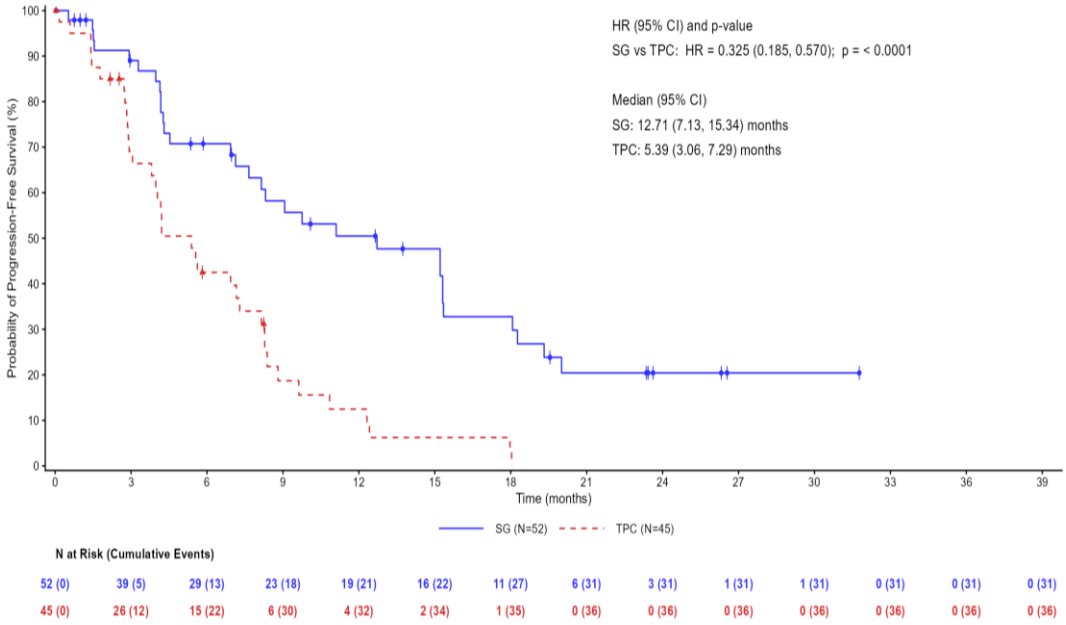


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für das PFS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation

In der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22. April 2026 im SG-Arm 69,6 % (87 von 125 Patient/-innen) um im TPC-Arm 67,7 % (84 von 124 Patient/-innen) eine Progression oder waren verstorben. Es zeigte sich hinsichtlich des PFS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95-%-KI]: 0,792 [0,580; 1,081]; p = 0,1410).

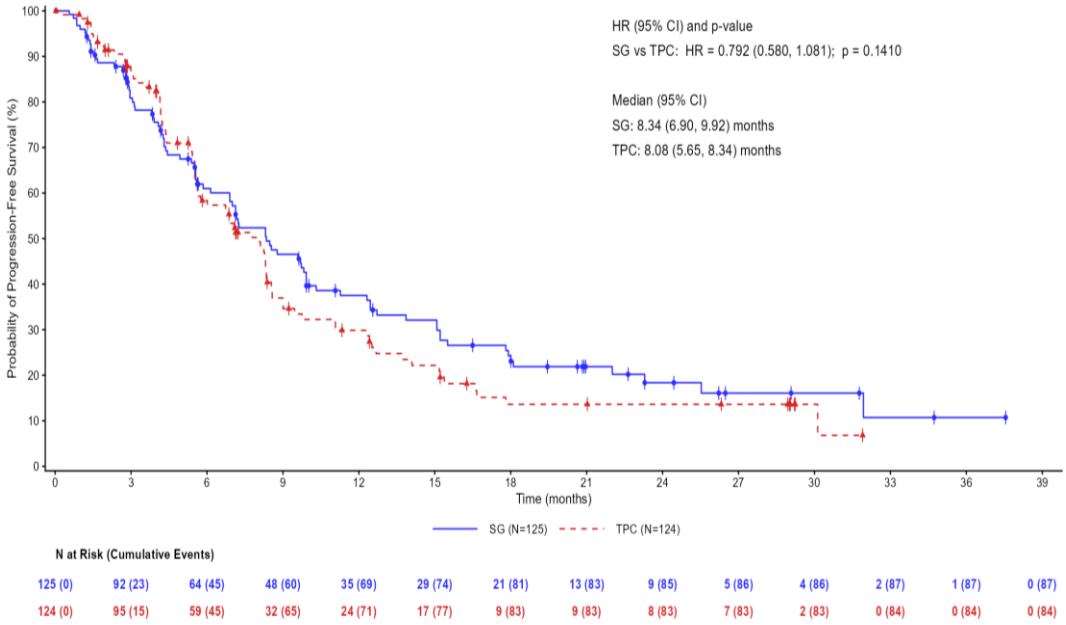


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für das PFS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)

In der Paclitaxel-Teilpopulation hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22. April 2026 im SG-Arm 66,7 % (118 von 177 Patient/-innen) und im TPC-Arm 71,0 % (120 von 169 Patient/-innen) eine Progression oder waren verstorben. Das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben war unter SG im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 33,6 % verringert (HR [95-%-KI]: 0,664 [0,510; 0,864]; p = 0,0022), sodass sich durch die Behandlung mit SG eine beträchtliche Verbesserung des PFS zeigt.

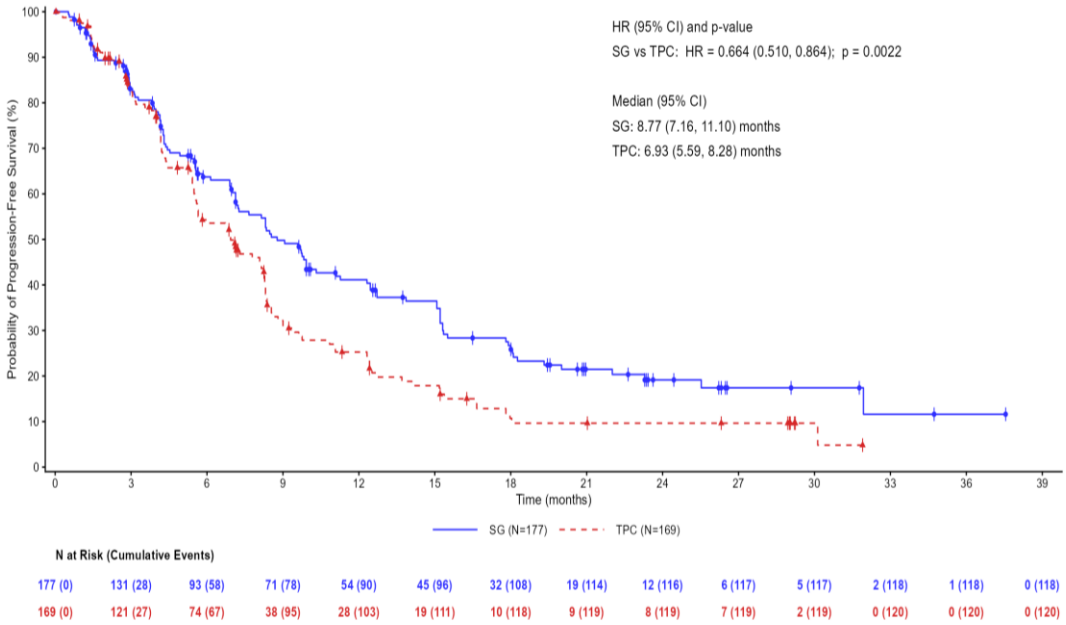


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für das PFS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: PFS2 (ergänzend)

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 „Morbidität: PFS2“

Studie	Operationalisierung
ASCENT-03	Definition und Erhebung Das PFS2 wird als Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache definiert, je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgt durch BICR anhand einer aktuellen CT-/MRT-Bildgebung entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1. Sie wurde im ersten Jahr ab Tag 1 von Zyklus 1 alle 6 Wochen (± 7 Tage) durchgeführt und anschließend in zwölfwöchigen Intervallen fortgesetzt. Patient/-innen, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben waren und für die keine zweite Krankheitsprogression dokumentiert wurde, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu dem sie noch am Leben waren und keine zweite Krankheitsprogression vorlag, zensiert. Analysemethode und Ergebnisdarstellung Alle Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 22. April 2026. Die Auswertung des Endpunkts wurde auf Grundlage der mITT-Analysesets (siehe Tabelle 4-5) durchgeführt und erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse.

	Es wurde jeweils die HR und das dazugehörige 95-%-KI mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt). Die p-Werte wurden anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik ermittelt, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Für jeden Behandlungsarm wird die Gesamtzahl der Patient/-innen in der Analyse, die Anzahl und der Prozentsatz der Patient/-innen mit einem Ereignis, und die mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten inkl. 95-%-KI angegeben. Zur Darstellung des Behandlungseffekts wird jeweils die HR mit dem dazugehörenden 95-%-KI sowie p-Wert aufgeführt. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 „Morbidität: PFS2“ 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
ASCENT-03	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 4-26 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber/-innen (BICR) waren verblindet. Entsprechend der vom G-BA bestimmten zVT basiert die Auswertung auf den mITT-Analysesets, welche alle Patient/-innen beinhalten, für die vor Randomisierung eine zVT-konforme TPC gewählt wurde (siehe Tabelle 4-5). Da die Randomisierung stratifiziert nach Wahl der TPC erfolgte, hat der Ausschluss von Patient/-innen, für die nab-Paclitaxel gewählt wurde, und die Bildung klinisch relevanter Teilpopulationen keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.

Weiterhin können keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts somit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: PFS2" 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 den Endpunkt „Morbidität: PFS2" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ASCENT-03	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt SG vs. TPC**
(Teil-)Population	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
Paclitaxel-Teilpopulation	52	35 (67,3)	23,49 [15,87; 25,49]	45	37 (82,2)	12,48 [9,69; 15,84]	**0,417 [0,247; 0,705] 0,0008**
Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation	125	94 (75,2)	14,82 [12,68; 16,66]	124	100 (80,6)	13,70 [11,30; 15,64]	0,805 [0,602; 1,076] 0,1447
Paclitaxel/ Carboplatin+ Gemcitabin-Population (ergänzend)	177	129 (72,9)	16,00 [13,80; 20,90]	169	137 (81,1)	13,21 [11,47; 14,75]	**0,692 [0,540; 0,887] 0,0035**

Analysesets: mITT

Datenschnitt: 22. April 2026

a: Kaplan-Meier-Methode

b: Analyse mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt).

c: Analyse anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Paclitaxel-Teilpopulation

In der Paclitaxel-Teilpopulation hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22. April 2026 im SG-Arm 67,3 % (35 von 52 Patient/-innen) und im TPC-Arm 82,2 % (37 von 45 Patient/-innen) eine zweite Progression oder waren verstorben. Das Risiko eine zweite Progression zu erleiden oder zu versterben war unter SG im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 58,3 % verringert (HR [95-%-KI]: 0,417 [0,247; 0,705]; p = 0,0008), sodass sich durch die Behandlung mit SG eine erhebliche Verbesserung des PFS2 zeigt.

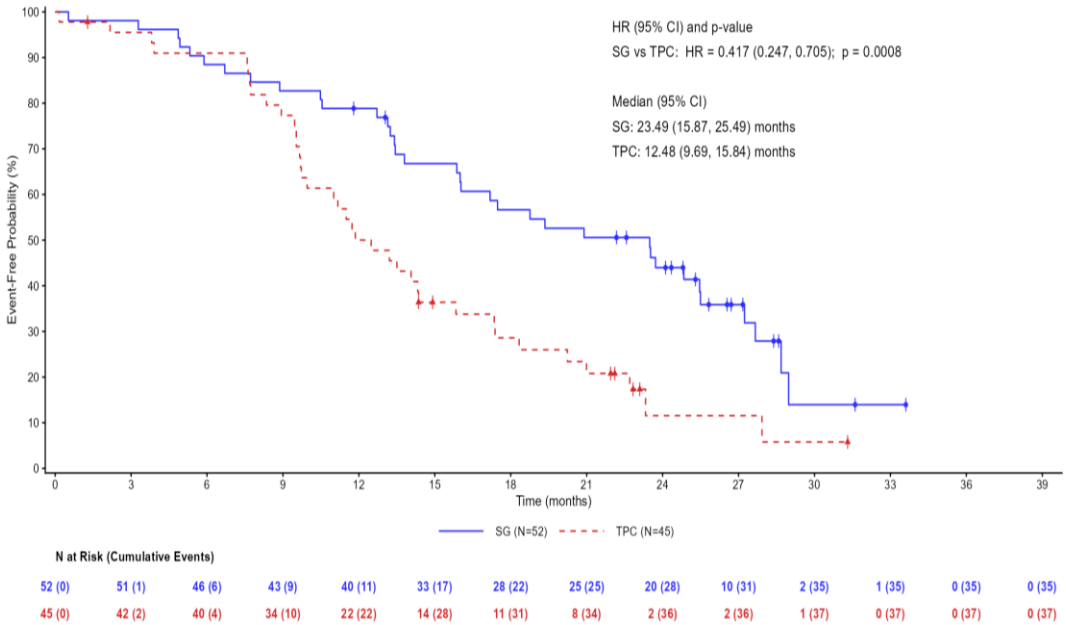


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für das PFS2 [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation

In der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22. April 2026 im SG-Arm 75,2 % (94 von 125 Patient/-innen) und im TPC-Arm 80,6 % (100 von 124 Patient/-innen) eine zweite Progression oder waren verstorben. Es zeigte sich hinsichtlich des PFS2 zwischen den Behandlungsarmen ein numerischer Vorteil zugunsten von SG (HR [95-%-KI]: 0,805 [0,602; 1,076]; p = 0,1447).

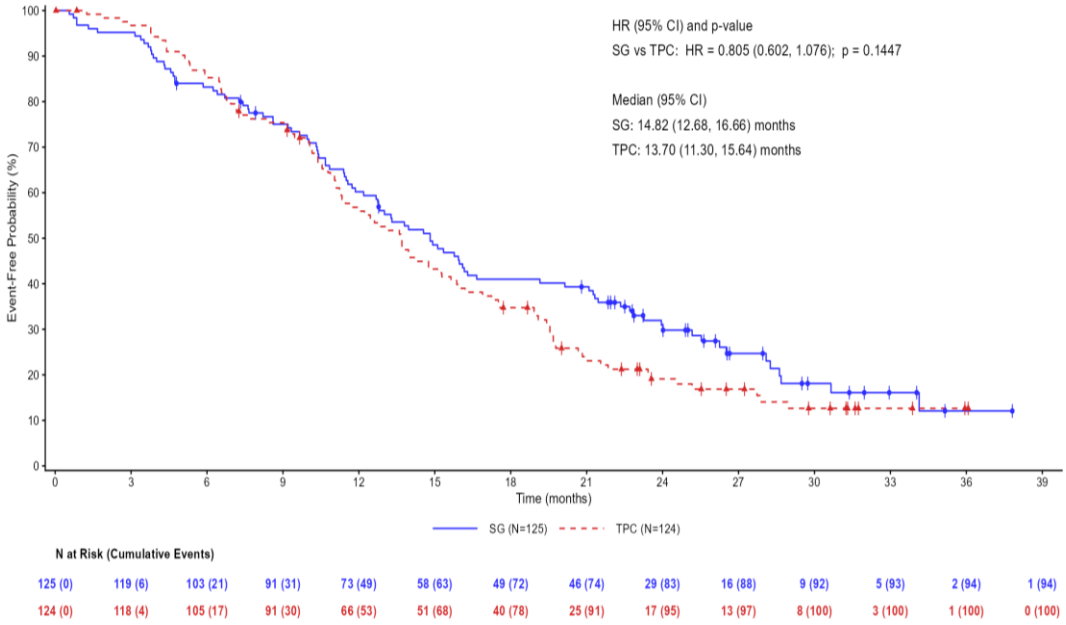


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für das PFS2 [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)

In der Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22. April 2026 im SG-Arm 72,9 % (129 von 177 Patient/-innen) und im TPC-Arm 81,1 % (137 von 169 Patient/-innen) eine zweite Progression oder waren verstorben. Das Risiko eine zweite Progression zu erleiden oder zu versterben war unter SG im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 30,8 % verringert (HR [95-%-KI]: 0,692 [0,540; 0,887]; p = 0,0035), sodass sich durch die Behandlung mit SG eine beträchtliche Verbesserung des PFS2 zeigt.

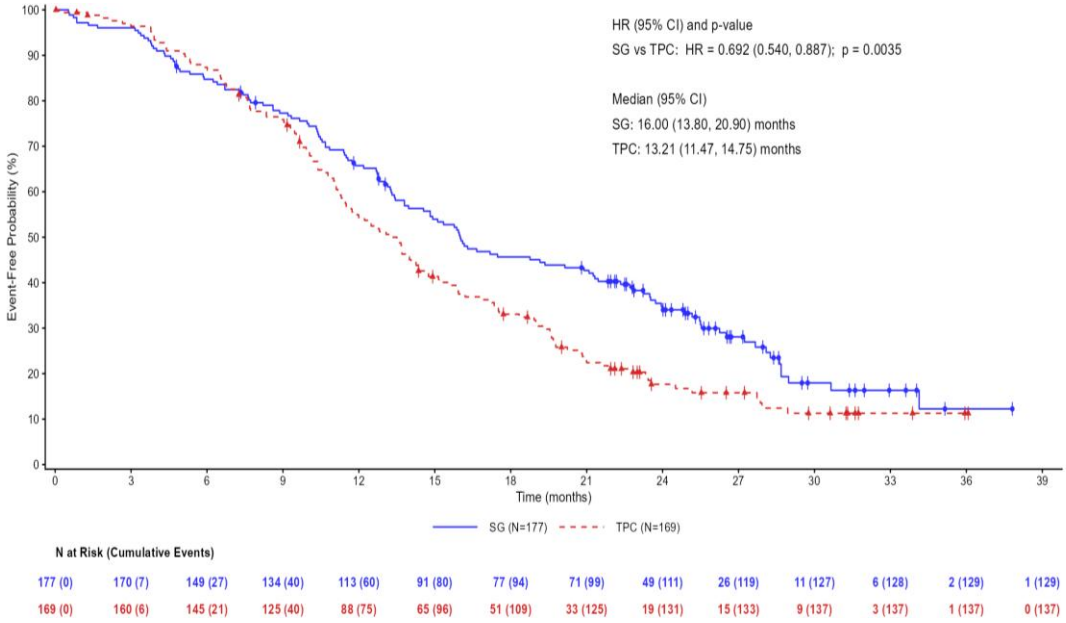


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für das PFS2 [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: TFST (ergänzend)

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 4-28: Operationalisierung von „Morbidität: TFST“

Studie	Operationalisierung
ASCENT-03	Definition und Erhebung Die TFST wird als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Krebstherapie nach der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod jeglicher Ursache operationalisiert. Analysemethode und Ergebnisdarstellung Alle Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 22. April 2026. Die Auswertung des Endpunkts wurde auf Grundlage der mITT-Analysesets (siehe Tabelle 4-5) durchgeführt und erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse. Es wurde jeweils die HR und das dazugehörige 95-%-KI mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet, unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im

	kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt). Die p-Werte wurden anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik ermittelt, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Für jeden Behandlungsarm wird die Gesamtzahl der Patient/-innen in der Analyse, die Anzahl und der Prozentsatz der Patient/-innen mit einem Ereignis, und die mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten inkl. 95-%-KI angegeben. Zur Darstellung des Behandlungseffekts wird jeweils die HR mit dem dazugehörenden 95-%-KI sowie p-Wert aufgeführt. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: TFST“ 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
ASCENT-03	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-29 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt unwahrscheinlich. Entsprechend der vom G-BA bestimmten zVT basiert die Auswertung auf den mITT-Analysesets, welche alle Patient/-innen beinhalten, für die vor Randomisierung eine zVT-konforme TPC gewählt wurde (siehe Tabelle 4-5). Da die Randomisierung stratifiziert nach Wahl der TPC erfolgte, hat der Ausschluss von Patient/-innen, für die nab-Paclitaxel gewählt wurde, und die Bildung klinisch relevanter Teilpopulationen keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Weiterhin können keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts somit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: TFST“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: TFST“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ASCENT-03	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt SG vs. TPC**
(Teil-)Population	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
Paclitaxel-Teilpopulation	52	40 (76,9)	15,87 [11,66; 18,96]	45	43 (95,6)	7,59 [5,59; 9,53]	**0,349 [0,219; 0,557] < 0,0001**
Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation	125	105 (84,0)	9,69 [7,43; 11,40]	124	109 (87,9)	7,79 [6,54; 9,30]	**0,807 [0,616; 1,057] 0,0464**
Paclitaxel/ Carboplatin+ Gemcitabin-Population (ergänzend)	177	145 (81,9)	11,40 [9,13; 12,94]	169	152 (89,9)	7,66 [6,60; 9,13]	**0,661 [0,524; 0,833] 0,0004**

Analysesets: mITT

Datenschnitt: 22. April 2026

a: Kaplan-Meier-Methode

b: Analyse mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells, unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt).

c: Analyse anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Paclitaxel-Teilpopulation

In der Paclitaxel-Teilpopulation hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22. April 2026 im SG-Arm 76,9 % (40 von 52 Patient/-innen) und im TPC-Arm 95,6 % (43 von 45 Patient/-innen) eine erste Folgetherapie erhalten. Das Risiko eine erste Folgetherapie zu erhalten war unter SG

im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 65,1 % reduziert (HR [95-%-KI]: 0,349 [0,219; 0,557]; p < 0,0001), sodass sich durch die Behandlung mit SG eine erhebliche Verbesserung der TFST zeigt.

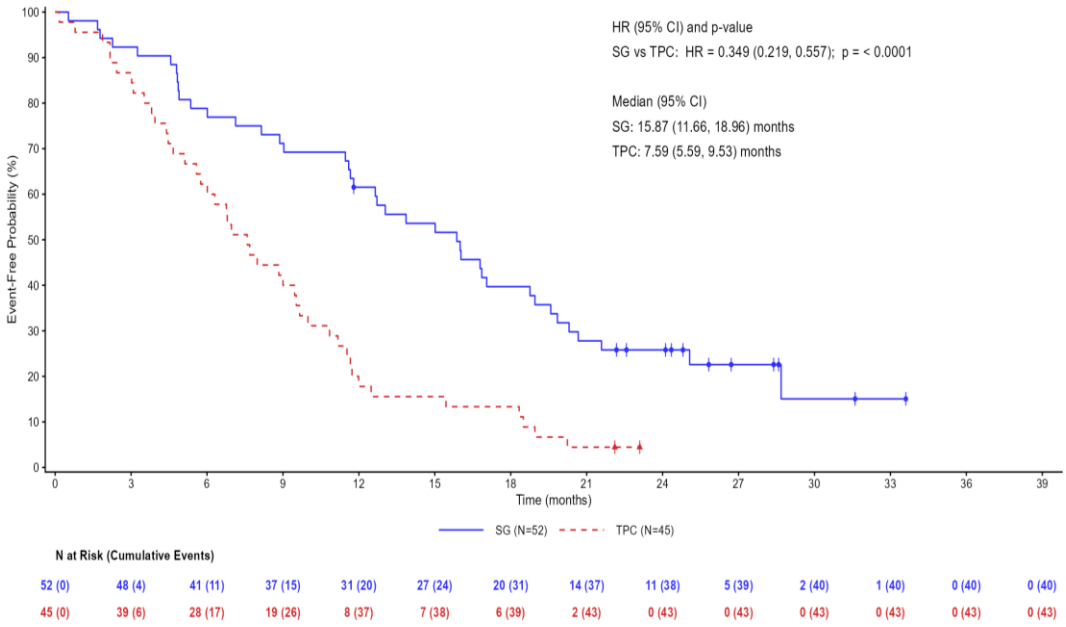


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für die TFST [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation

In der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22. April 2026 im SG-Arm 84,0 % (105 von 125 Patient/-innen) und im TPC-Arm 87,9 % (109 von 124 Patient/-innen) eine erste Folgetherapie. Das Risiko eine erste Folgetherapie zu erhalten war unter SG im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 19,3 % reduziert (HR [95-%-KI]: 0,807 [0,616; 1,057]; p = 0,0464), sodass sich durch die Behandlung mit SG eine nummerische Verbesserung der TFST zeigt.

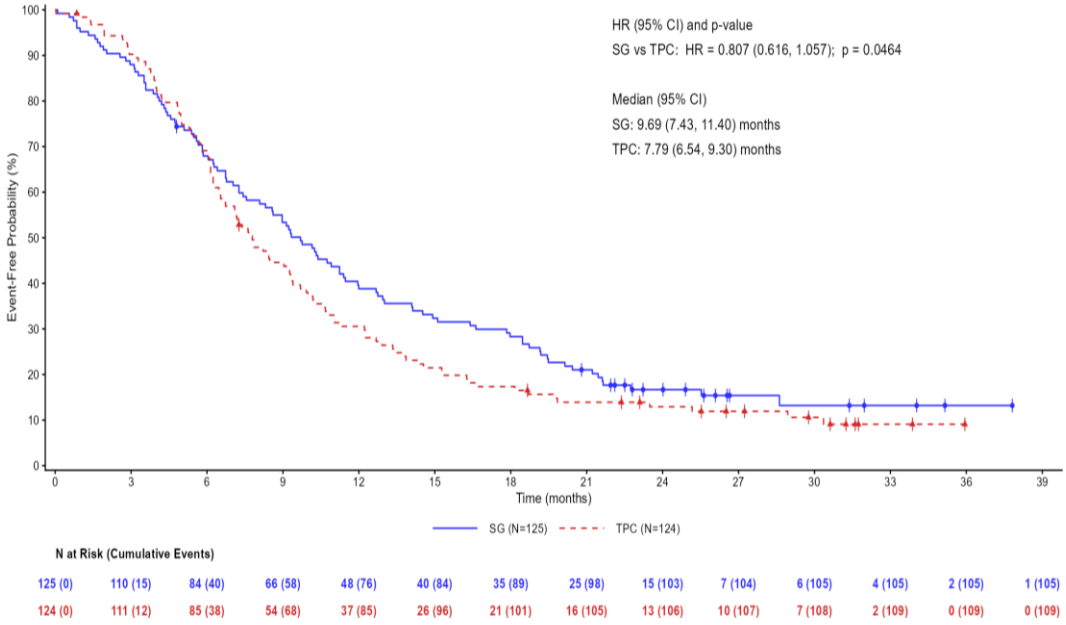


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für die TFST [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)

In der Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22. April 2026 im SG-Arm 81,9 % (145 von 177 Patient/-innen) und im TPC-Arm 89,9 % (152 von 169 Patient/-innen) eine erste Folgetherapie erhalten. Das Risiko eine erste Folgetherapie zu erhalten war unter SG im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 33,9 % reduziert (HR [95-%-KI]: 0,661 [0,524; 0,833]; p = 0,0004), sodass sich durch die Behandlung mit SG eine beträchtliche Verbesserung der TFST zeigt.

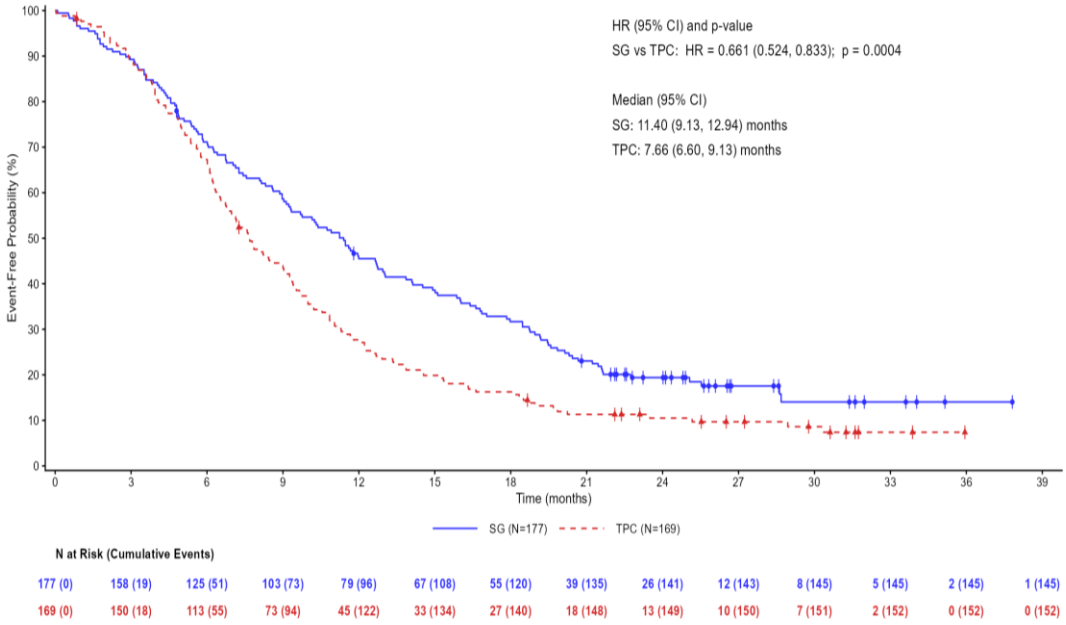


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für die TFST [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand

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 4-31: Operationalisierung von „Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand“

Studie	Operationalisierung
ASCENT-03	**EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome** Definition und Erhebung Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe) sowie jeweils einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Im Rahmen der Symptomatik werden die drei Symptomskalen und die fünf Einzelsymptome betrachtet. Der globale Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 werden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Der EORTC QLQ-C30 wird von den Patient/-innen zur Baseline-Visite, an Tag 1 von jedem Zyklus (± 2 Tage) und zur Visite zum Ende der Studienbehandlung (30 + 7 Tage nach der letzten Dosis) vor allen anderen Studienbewertungen sowie der Besprechung des Krankheitszustands ausgefüllt. Abweichend von den Analysen für den CSR wurden Todesfälle

nicht als Ereignisse gewertet, sondern Patient/-innen ohne vorherige Verschlechterung zum Todesdatum zensiert. Weitere Zensierungsregeln wurden analog den Analysen für den CSR angewendet:

- Patient/-innen, für die kein Baseline-Wert und/oder keine PRO-Daten nach Baseline vorlagen, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert.
- Patient/-innen mit einem Baseline-Wert, der keine weitere klinisch relevante Verschlechterung zuließ, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert.
- Patient/-innen, für die über einen Zeitraum von >56 Tagen seit der letzten verfügbaren PRO-Visite vor dem Auftreten eines Ereignisses keine PRO-Daten vorlagen, wurden zum Datum der letzten verfügbaren PRO-Visite vor den fehlenden Bewertungen zensiert.
- Patient/-innen, die keine klinisch relevante Verschlechterung zeigten oder bei denen keine Zensur aufgrund der vorangegangenen Bedingungen erfolgte (einschließlich Patient/-innen, die ohne klinisch relevante Verschlechterung versterben), wurden zum Datum der letzten verfügbaren PRO-Visite zensiert.

Die Auswertung des Fragebogens erfolgt durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kennzeichnen niedrigere Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik.

Analysemethode und Ergebnisdarstellung

Für die patientenberichteten Endpunkte werden im Dossier Analysen zum Datenschnitt vom 27. Oktober 2025 dargestellt, da die Daten zum Datenschnitt vom 22. April 2026 erst kurz vor Dossiereinreichung vorlagen. Sämtliche Analysen zum letztverfügbaren Datenschnitt vom 22. April 2026, einschließlich für die patientenberichteten Endpunkte, sind in Anhang 4-G abgelegt. Die Auswertung des Endpunkts wurde auf Grundlage der mITT-Analysesets (siehe Tabelle 4-5) durchgeführt und erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse. Im vorliegenden Dossier wurde die Zeit bis zur ersten Verschlechterung entsprechend der FAQ des GBA basierend auf einem Responsekriterium von 10 Punkten abgeleitet [43, 44].

Es wurde jeweils die HR und das dazugehörige 95-%-KI mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet, unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt). Die p-Werte wurden anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik ermittelt, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.

Für jeden Behandlungsarm wird die Gesamtzahl der Patient/-innen in der Analyse, die Anzahl und der Prozentsatz der Patient/-innen mit einem Ereignis, und die mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten inkl. 95-%-KI angegeben. Zur Darstellung des Behandlungseffekts wird jeweils die HR mit dem dazugehörenden 95-%-KI sowie p-Wert aufgeführt. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für Analysen, in denen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen, werden die Kaplan-Meier Kurven in Anhang 4-G abgelegt. Die Darstellung der Rücklaufquoten erfolgt ebenfalls in Anhang 4-G. Zusätzlich wird ergänzend die deskriptive Änderung der Werte im Vergleich zu Baseline nach Behandlungsarm anhand von Liniendiagrammen mit der mittleren Veränderung ± SE als Fehlerbalken bei jeder Visite dargestellt.

EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen

Definition und Erhebung

Das Brustkrebs-spezifische Modul EORTC QLQ-BR23 besteht aus 23 Fragen, die zu vier Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich, Belastung durch Haarausfall) und vier Funktionsskalen (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive) zusammengefasst werden. Im Rahmen der Symptomatik werden die vier Symptomskalen betrachtet. Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 werden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Die Erhebung erfolgt

	analog zum EORTC QLQ-C30. Analysemethode und Ergebnisdarstellung Die Analyse und Ergebnisdarstellung erfolgte analog zum EORTC QLQ-C30.
	PGI-S Definition und Erhebung Das Erhebungsinstrument PGI-S besteht aus einem Item, mit dem Patient/-innen die Schwere ihrer Krebssymptome in den letzten sieben Tagen wiederkehrend ab Beginn der Studienmedikation einschätzen. Zur Beurteilung der Symptomschwere stehen den Patient/-innen sechs Antwortoptionen zur Verfügung („keine Symptome“ bis „sehr schwer“). Die PGI-Fragebögen werden von den Patient/-innen an Tag 1 von jedem Zyklus zwischen Woche 12 bis einschließlich Woche 25 (± 2 Tage) ausgefüllt. Weiterhin erfolgt die Erhebung der PGI-S-Skala zur Baseline-Visite. Die Zensierungsregeln entsprechen denen der EORTC-Fragebögen. Analysemethode und Ergebnisdarstellung Die Analyse und Ergebnisdarstellung erfolgte analog zu den EORTC-Fragebögen, wobei für die PGI-S-Skala gemäß IQWIG-Methodenpapier 8.0 ein Responsekriterium von 15 % der Skalenweite (= jegliche Verschlechterung bei sechs Antwortoptionen) herangezogen wurde [45].
	PGI-C Definition und Erhebung Über das Erhebungsinstrument PGI-C beurteilen die Patient/-innen die Veränderung ihres klinischen Zustands seit Behandlungsbeginn mit einem Item, welches sieben Antwortmöglichkeiten umfasst („viel besser“ bis „viel schlechter“). Die Erhebung erfolgt analog zum PGI-S mit der Ausnahme, dass kein Baseline-Wert erforderlich ist. Analysemethode und Ergebnisdarstellung Die Analyse und Ergebnisdarstellung erfolgte analog zum PGI-S, wobei gemäß der üblichen Spruchpraxis des G-BA jegliche Verschlechterung als klinisch relevant betrachtet wird.
	EQ-5D-5L VAS Definition und Erhebung Der EQ-5D-5L beinhaltet eine VAS, anhand derer Patient/-innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) bewerten. Die EQ-5D-5L VAS wird von den Patient/-innen zur Baseline-Visite, an Tag 1 von jedem Zyklus (± 2 Tage), zur Visite zum Ende der Studienbehandlung (30 + 7 Tage nach der letzten Dosis) und bei der erstmaligen Feststellung einer Krankheitsprogression vor allen anderen Studienbewertungen sowie der Besprechung des Krankheitszustands ausgefüllt. Die Zensierungsregeln entsprechen denen der EORTC-Fragebögen. Analysemethode und Ergebnisdarstellung Die Analyse und Ergebnisdarstellung erfolgte analog zu den EORTC-Fragebögen, wobei für die EQ-5D-5L VAS gemäß IQWIG-Methodenpapier 8.0 ein Responsekriterium von 15 % der Skalenweite (= 15 Punkte) herangezogen wurde [45].
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand“ 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
ASCENT-03	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-32 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber/-innen und die Patient/-innen waren nicht verblindet, sodass für patientenberichtete Endpunkte aufgrund der subjektiven Beurteilung ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegt. Entsprechend der vom G-BA bestimmten zVT basiert die Auswertung auf den mITT-Analysesets, welche alle Patient/-innen beinhalten, für die vor Randomisierung eine zVT-konforme TPC gewählt wurde (siehe Tabelle 4-5). Da die Randomisierung stratifiziert nach Wahl der TPC erfolgte, hat der Ausschluss von Patient/-innen, für die nab-Paclitaxel gewählt wurde, und die Bildung klinisch relevanter Teilpopulationen keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Rücklaufquoten sinken im Studienverlauf in mindestens einem der Behandlungsarme unter 70 % (siehe Anhang 4-G) und erfüllen somit nicht die Anforderungen gemäß IQWIG-Methodenpapier 8.0 [45]. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts somit als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den „Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand“ 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.

Paclitaxel-Teilpopulation

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel-Teilpopulation]

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population Messinstrument Subskala	SG			TPC			Behandlungseffekt SG vs. TPC
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]
Paclitaxel-Teilpopulation							
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen[d]							
Erschöpfung	52	36 (69,2)	1,2 [0,8; 1,7]	45	32 (71,1)	1,4 [1,1; 1,9]	1,29 [0,80; 2,10] 0,183
Übelkeit und Erbrechen	52	29 (55,8)	2,8 [1,5; 5,7]	45	14 (31,1)	NR [5,6; NR]	**2,02 [1,06; 3,85] 0,044**
Schmerzen	52	30 (57,7)	3,5 [1,6; 6,9]	45	24 (53,3)	3,1 [1,9; 6,9]	1,09 [0,63; 1,90] 0,692
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome[d]							
Appetitverlust	52	23 (44,2)	4,2 [1,7; NR]	45	16 (35,6)	7,3 [1,9; NR]	1,34 [0,71; 2,56] 0,417
Obstipation	52	30 (57,7)	2,1 [1,4; 3,5]	45	17 (37,8)	6,7 [3,7; NR]	1,86 [1,01; 3,43] 0,076
Diarrhoe	52	34 (65,4)	1,7 [0,9; 2,2]	45	24 (53,3)	2,9 [1,9; 6,5]	1,66 [0,98; 2,82] 0,079
Dyspnoe	52	22 (42,3)	7,2 [2,4; NR]	45	24 (53,3)	2,8 [1,5; 5,7]	0,58 [0,32; 1,06] 0,118
Schlaflosigkeit	52	21 (40,4)	5,5 [2,8; NR]	45	20 (44,4)	4,1 [1,9; NR]	0,83 [0,44; 1,56] 0,383
EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen[d]							
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	52	40 (76,9)	1,0 [0,8; 1,5]	45	33 (73,3)	1,1 [1,0; 1,9]	1,30 [0,80; 2,10] 0,102
Symptome im Brustbereich	52	17 (32,7)	NR [5,4; NR]	45	7 (15,6)	NR [9,8; NR]	1,78 [0,72; 4,43] 0,075

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population Messinstrument Subskala	SG			TPC			Behandlungseffekt SG vs. TPC
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]
Symptome im Armbereich	52	27 (51,9)	4,8 [1,7; 12,7]	45	20 (44,4)	3,8 [2,8; 9,3]	0,93 [0,50; 1,71] 0,707
Belastung durch Haarausfall	52	4 (7,7)	7,9 [0,7; NR]	45	6 (13,3)	1,0 [0,8; NR]	0,41 [0,10; 1,79] 0,272
PGI-S[e]							
PGI-S	52	6 (11,5)	NR [NR; NR]	45	3 (6,7)	NR [NR; NR]	1,44 [0,36; 5,78] 0,674
PGI-C[f]							
PGI-C	52	15 (28,8)	6,4 [5,0; NR]	45	13 (28,9)	NR [3,7; NR]	0,59 [0,27; 1,29] 0,167
EQ-5D-5L VAS[g]							
EQ-5D-5L VAS	52	27 (51,9)	6,3 [3,2; 10,2]	45	12 (26,7)	11,1 [4,7; NR]	**1,80 [0,90; 3,62] 0,044**

Analysesets: mITT

Datenschnitt: 27. Oktober 2025

a: Kaplan-Meier-Methode

b: Analyse mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt).

c: Analyse anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung basierend auf einem Responsekriterium von 10 Punkten.

e: Zeit bis zur ersten Verschlechterung; jegliche Verschlechterung wird als klinisch relevant betrachtet.

f: Zeit bis zur ersten Verschlechterung; jegliche Verschlechterung wird als klinisch relevant betrachtet.

g: Zeit bis zur ersten Verschlechterung basierend auf einem Responsekriterium von 15 Punkten.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG, welcher basierend auf den Konfidenzintervallgrenzen gemäß IQWIG-Methodenpapier 8.0 nicht fazitrelevant ist (HR [95-%-KI]: 2,02 [1,06; 3,85]; p = 0,044). Für

keine der weiteren Symptomskalen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

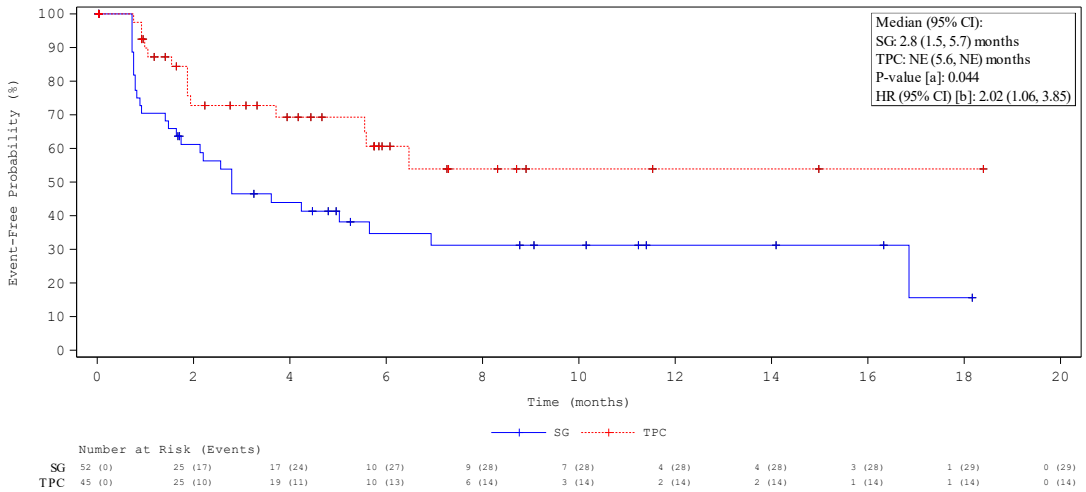


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

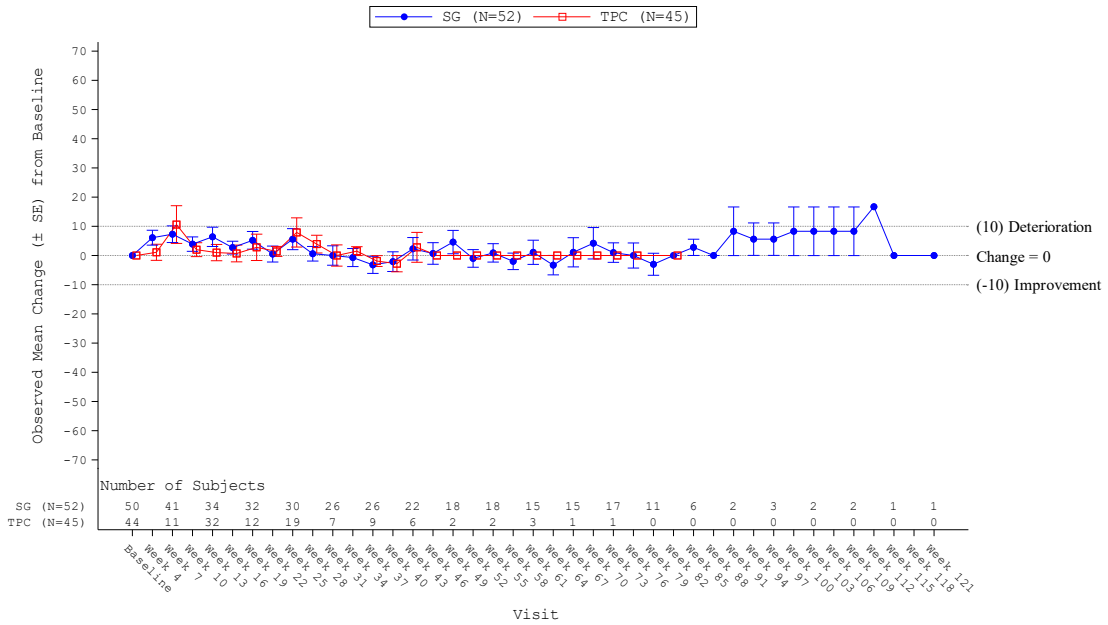


Abbildung 4-16: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für keines der Einzelsymptome ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 für keine der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PGI-S

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen PGI-S kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PGI-C

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen PGI-C kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EQ-5D-5L VAS

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigte sich in der VAS des Fragebogens EQ-5D-5L ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG, welcher basierend auf den Konfidenzintervallgrenzen gemäß IQWIG-Methodenpapier 8.0 nicht fazitrelevant ist (HR [95-%-KI]: 1,80 [0,90; 3,62]; p = 0,044).

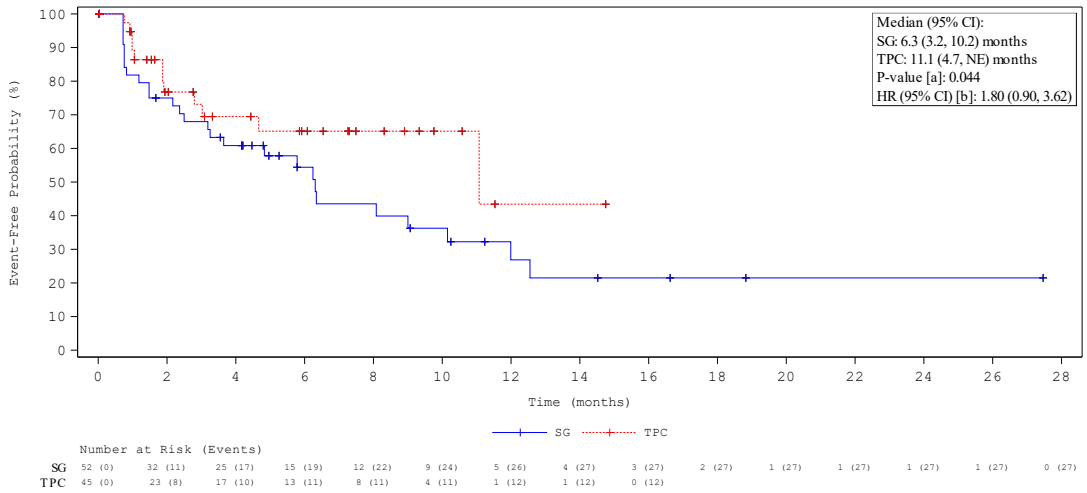


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EQ-5D-5L VAS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel-Teilpopulation]
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

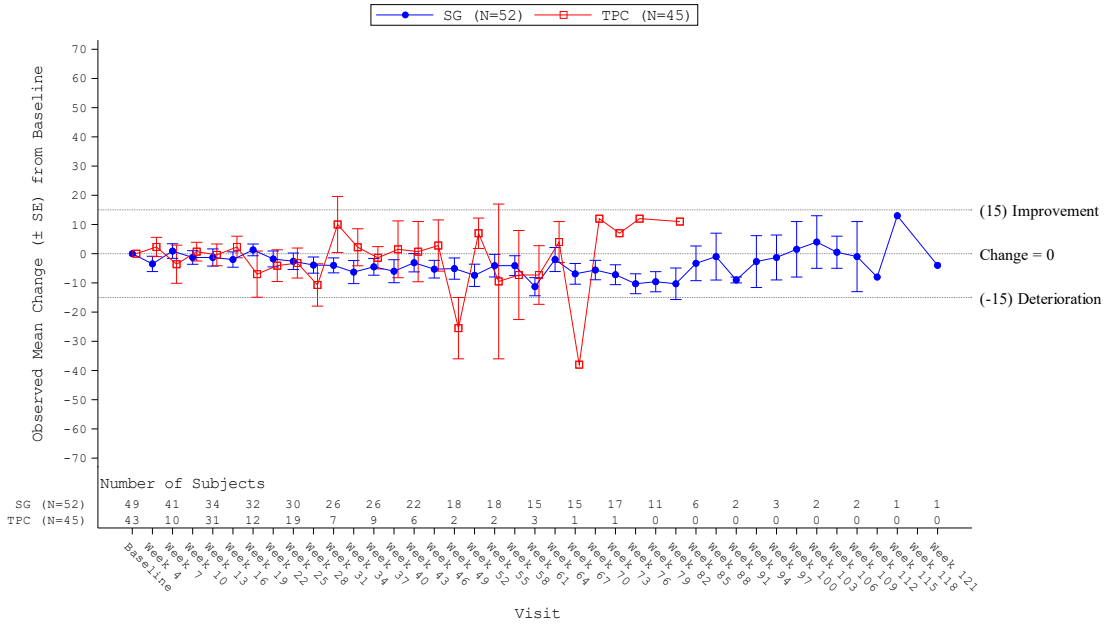


Abbildung 4-18: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die EQ-5D-5L VAS [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel-Teilpopulation]
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population Messinstrument Subskala	SG			TPC			Behandlungseffekt SG vs. TPC
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]
Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation							
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen[d]							
Erschöpfung	125	83 (66,4)	1,4 [1,0; 1,8]	124	92 (74,2)	1,4 [1,0; 2,1]	0,89 [0,66; 1,21] 0,565
Übelkeit und Erbrechen	125	80 (64,0)	1,7 [1,4; 2,6]	124	79 (63,7)	1,7 [1,4; 3,1]	1,01 [0,73; 1,39] 0,981
Schmerzen	125	58 (46,4)	7,7 [2,5; 11,8]	124	76 (61,3)	2,8 [2,1; 5,1]	0,75 [0,53; 1,06] 0,166
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome[d]							
Appetitverlust	125	64 (51,2)	3,4 [1,8; 11,8]	124	68 (54,8)	3,5 [2,1; 7,9]	0,91 [0,65; 1,29] 0,759
Obstipation	125	67 (53,6)	2,5 [1,8; 6,9]	124	72 (58,1)	2,3 [1,5; 6,2]	0,83 [0,60; 1,17] 0,395
Diarrhoe	125	84 (67,2)	1,6 [1,0; 2,8]	124	47 (37,9)	10,1 [5,8; NR]	**2,71 [1,88; 3,91] < 0,001**
Dyspnoe	125	43 (34,4)	15,5 [9,6; NR]	124	65 (52,4)	4,9 [3,3; 6,7]	**0,53 [0,36; 0,79] 0,003**
Schlaflosigkeit	125	59 (47,2)	5,3 [3,5; 10,8]	124	67 (54,0)	4,2 [3,3; 6,0]	0,82 [0,57; 1,17] 0,278
EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen[d]							
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	125	91 (72,8)	0,9 [0,8; 1,1]	124	74 (59,7)	3,1 [1,7; 5,1]	**1,89 [1,38; 2,59] < 0,001**
Symptome im Brustbereich	125	36 (28,8)	24,7 [17,1; NR]	124	35 (28,2)	NR [8,7; NR]	0,91 [0,56; 1,46] 0,704

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **Messinstrument** **Subskala**	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt** **SG vs. TPC**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
Symptome im Armbereich	125	62 (49,6)	6,8 [3,6; 10,8]	124	69 (55,6)	3,7 [2,8; 5,6]	0,73 [0,51; 1,03] 0,077
Belastung durch Haarausfall	125	13 (10,4)	1,2 [0,8; NR]	124	13 (10,5)	1,4 [0,8; NR]	0,80 [0,45; 2,13] 0,639
PGI-S[e]							
PGI-S	125	11 (8,8)	NR [6,3; NR]	124	8 (6,5)	NR [NR; NR]	1,28 [0,51; 3,20] 0,872
PGI-C[f]							
PGI-C	125	25 (20,0)	NR [NR; NR]	124	29 (23,4)	6,5 [6,3; NR]	0,93 [0,54; 1,60] 0,852
EQ-5D-5L VAS[g]							
EQ-5D-5L VAS	125	43 (34,4)	18,7 [9,0; NR]	124	44 (35,5)	13,0 [10,3; NR]	0,96 [0,63; 1,46] 0,893

Analysesets: mITT

Datenschnitt: 27. Oktober 2025

a: Kaplan-Meier-Methode

b: Analyse mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt).

c: Analyse anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung basierend auf einem Responsekriterium von 10 Punkten.

e: Zeit bis zur ersten Verschlechterung basierend auf einem Responsekriterium von 1 Punkt.

f: Zeit bis zur ersten Verschlechterung; jegliche Verschlechterung wird als klinisch relevant betrachtet.

g: Zeit bis zur ersten Verschlechterung basierend auf einem Responsekriterium von 15 Punkten.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für keine der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für das Einzelsymptom Diarrhoe ein fazitrelevanter Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]: 2,71 [1,88; 3,91]; p < 0,001). Demgegenüber steht ein fazitrelevanter Vorteil von SG im Vergleich zu TPC für das Einzelsymptom Dyspnoe (HR [95-%-KI]: 0,53 [0,36; 0,79]; p = 0,003). Für keines der weiteren Einzelsymptome zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

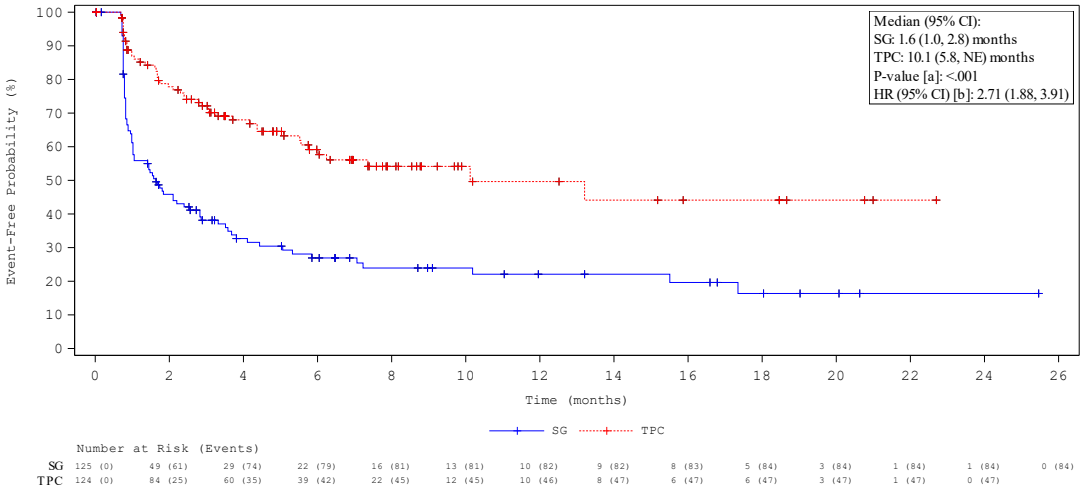


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

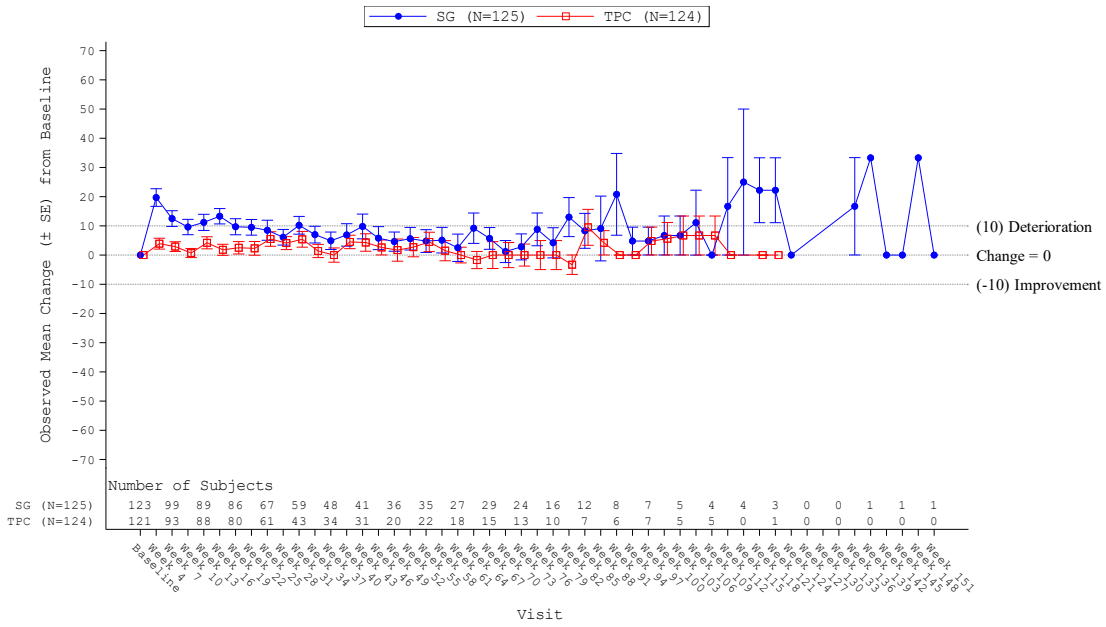


Abbildung 4-20: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

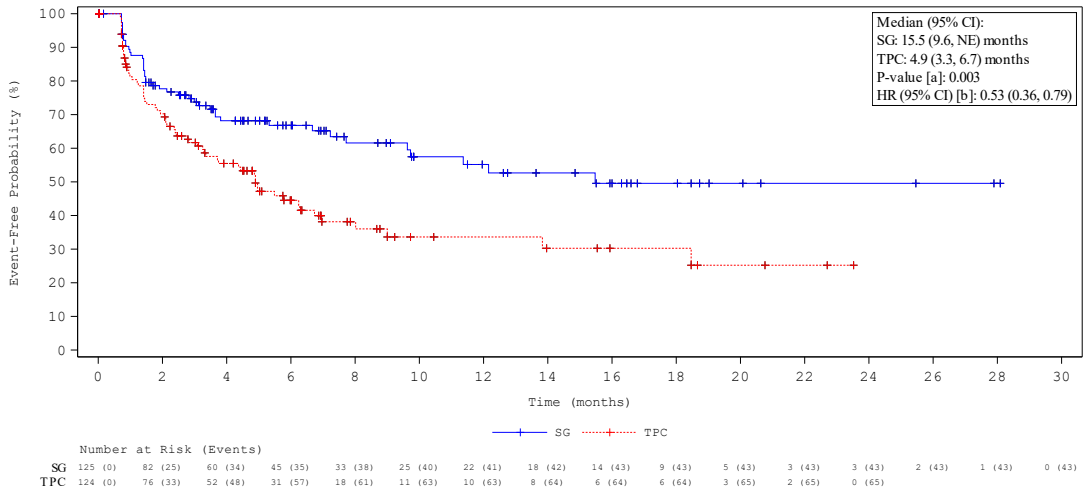


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Dyspnoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

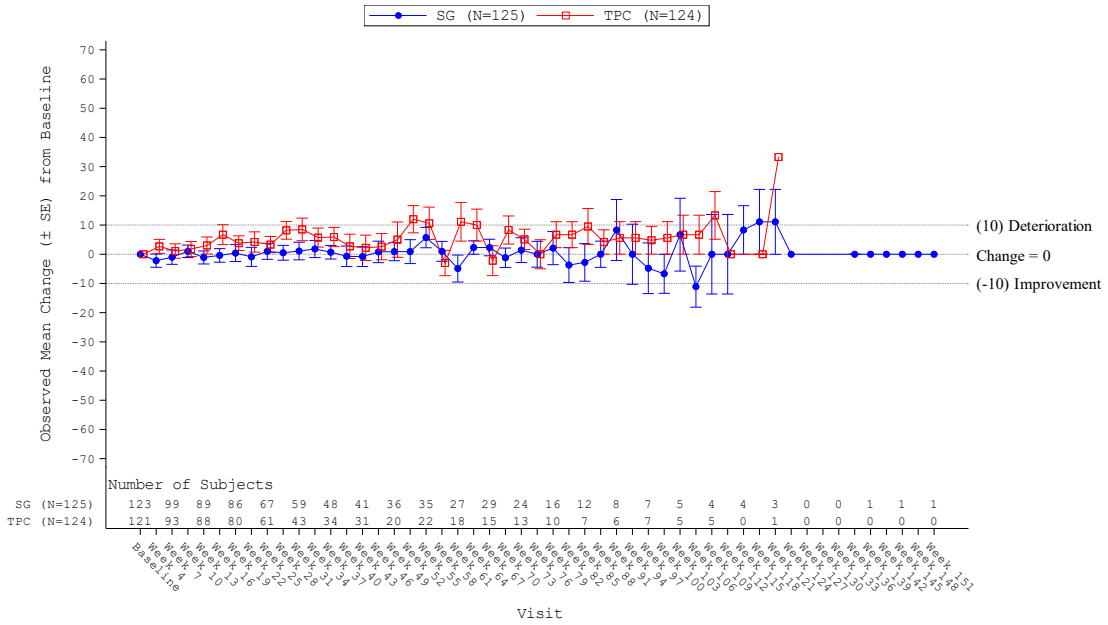


Abbildung 4-22: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Dyspnoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie ein fazitrelevanter Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]: 1,89 [1,38; 2,59]; p < 0,001). Für keine der weiteren Symptomskalen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

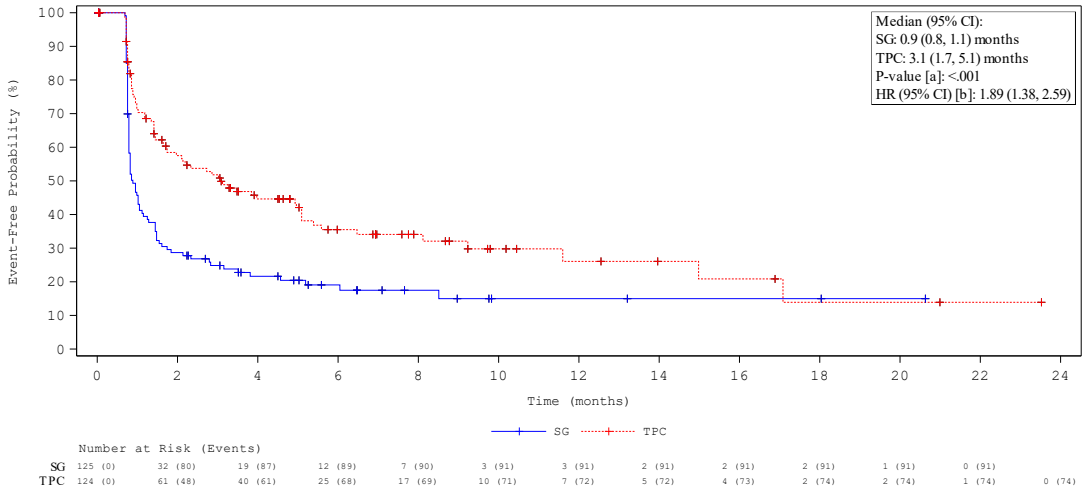


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

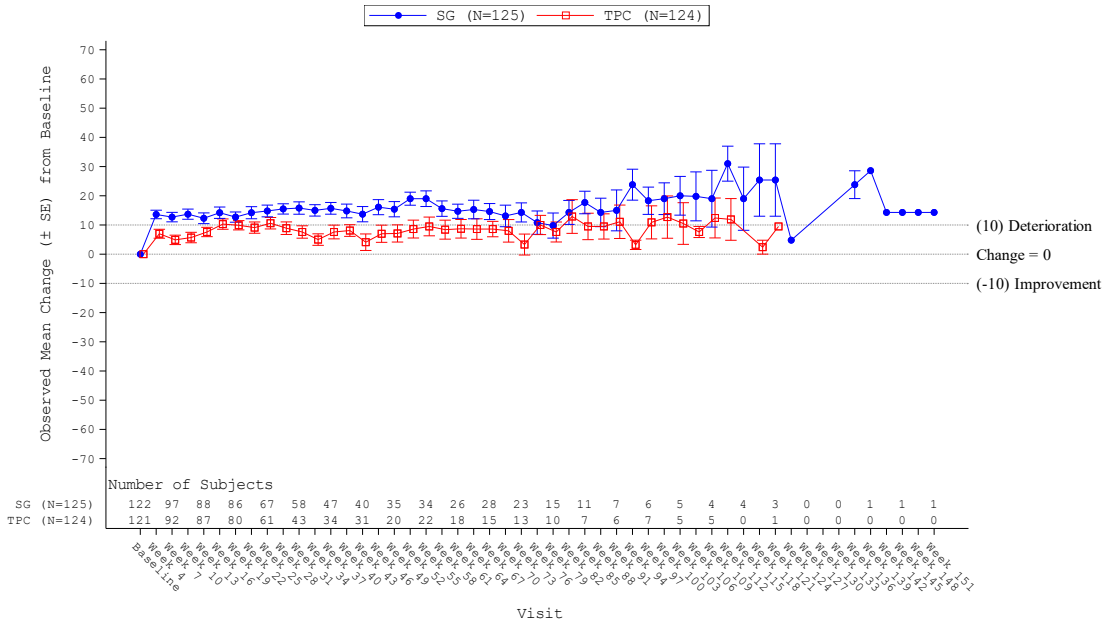


Abbildung 4-24: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

PGI-S

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen PGI-S kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PGI-C

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen PGI-C kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EQ-5D-5L VAS

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich in der VAS des Fragebogens EQ-5D-5L kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **Messinstrument** **Subskala**	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt** **SG vs. TPC**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)							
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen[d]							
Erschöpfung	177	119 (67,2)	1,4 [1,0; 1,7]	169	124 (73,4)	1,4 [1,1; 1,9]	0,98 [0,76; 1,26] 0,879
Übelkeit und Erbrechen	177	109 (61,6)	1,9 [1,4; 2,8]	169	93 (55,0)	2,6 [1,7; 5,6]	1,26 [0,95; 1,67] 0,120
Schmerzen	177	88 (49,7)	5,6 [2,4; 8,8]	169	100 (59,2)	3,0 [2,4; 4,4]	0,85 [0,64; 1,14] 0,299
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome[d]							
Appetitverlust	177	87 (49,2)	3,6 [2,1; 8,8]	169	84 (49,7)	4,9 [2,4; 7,9]	0,99 [0,73; 1,33] 0,971
Obstipation	177	97 (54,8)	2,4 [1,7; 3,6]	169	89 (52,7)	3,3 [1,9; 6,5]	1,01 [0,76; 1,35] 0,843
Diarrhoe	177	118 (66,7)	1,7 [1,2; 2,2]	169	71 (42,0)	6,9 [4,7; NR]	**2,36 [1,75; 3,18] < 0,001**
Dyspnoe	177	65 (36,7)	12,2 [7,7; NR]	169	89 (52,7)	4,7 [2,8; 5,8]	**0,56 [0,40; 0,77] < 0,001**

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **Messinstrument** **Subskala**	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt SG vs. TPC**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
Schlaflosigkeit	177	80 (45,2)	5,5 [3,6; 10,8]	169	87 (51,5)	4,2 [3,1; 5,7]	0,80 [0,59; 1,09] 0,133
EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen[d]							
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	177	131 (74,0)	1,0 [0,8; 1,1]	169	107 (63,3)	2,1 [1,4; 3,5]	**1,73 [1,34; 2,24] < 0,001**
Symptome im Brustbereich	177	53 (29,9)	24,7 [10,2; NR]	169	42 (24,9)	NR [9,8; NR]	1,07 [0,71; 1,61] 0,684
Symptome im Armbereich	177	89 (50,3)	5,6 [4,0; 9,6]	169	89 (52,7)	3,8 [2,8; 5,6]	0,79 [0,59; 1,07] 0,140
Belastung durch Haarausfall	177	17 (9,6)	3,5 [0,9; 7,9]	169	19 (11,2)	1,4 [1,0; 3,3]	0,83 [0,43; 1,59] 0,310
PGI-S[e]							
PGI-S	177	17 (9,6)	NR [NR; NR]	169	11 (6,5)	NR [NR; NR]	1,28 [0,60; 2,75] 0,672
PGI-C[f]							
PGI-C	177	40 (22,6)	NR [6,4; NR]	169	42 (24,9)	6,5 [6,3; NR]	0,82 [0,53; 1,27] 0,370
EQ-5D-5L VAS[g]							
EQ-5D-5L VAS	177	70 (39,5)	9,8 [6,3; NR]	169	56 (33,1)	13,0 [10,3; NR]	1,14 [0,80; 1,63] 0,472

Analysesets: mITT

Datenschnitt: 27. Oktober 2025

a: Kaplan-Meier-Methode

b: Analyse mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt).

c: Analyse anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung basierend auf einem Responsekriterium von 10 Punkten.

e: Zeit bis zur ersten Verschlechterung basierend auf einem Responsekriterium von 1 Punkt.

f: Zeit bis zur ersten Verschlechterung; jegliche Verschlechterung wird als klinisch relevant betrachtet.

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population Messinstrument Subskala	SG			TPC			Behandlungs-effekt SG vs. TPC
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]
g: Zeit bis zur ersten Verschlechterung basierend auf einem Responsekriterium von 15 Punkten. Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für keine der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für das Einzelsymptom Diarrhoe ein fazitrelevanter Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]: 2,36 [1,75; 3,18]; p < 0,001). Demgegenüber steht ein fazitrelevanter Vorteil von SG im Vergleich zu TPC für das Einzelsymptom Dyspnoe (HR [95-%-KI]: 0,56 [0,40; 0,77]; p < 0,001). Für keines der weiteren Einzelsymptome zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

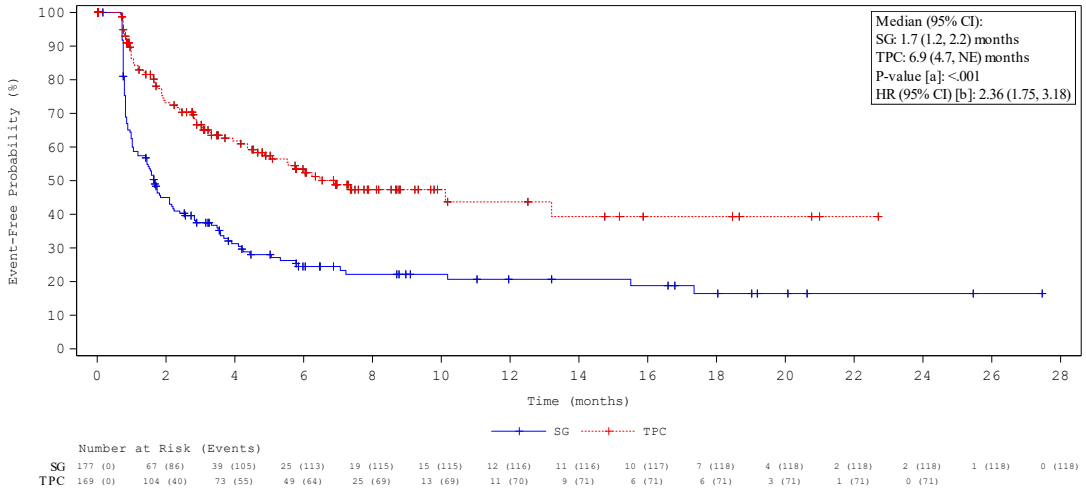


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

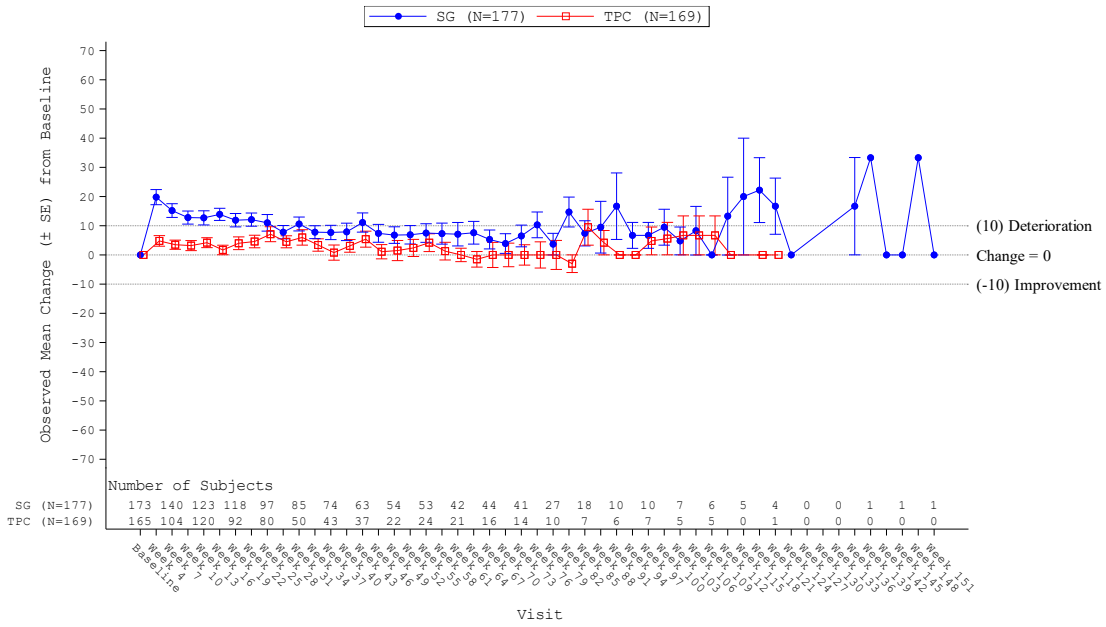


Abbildung 4-26: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

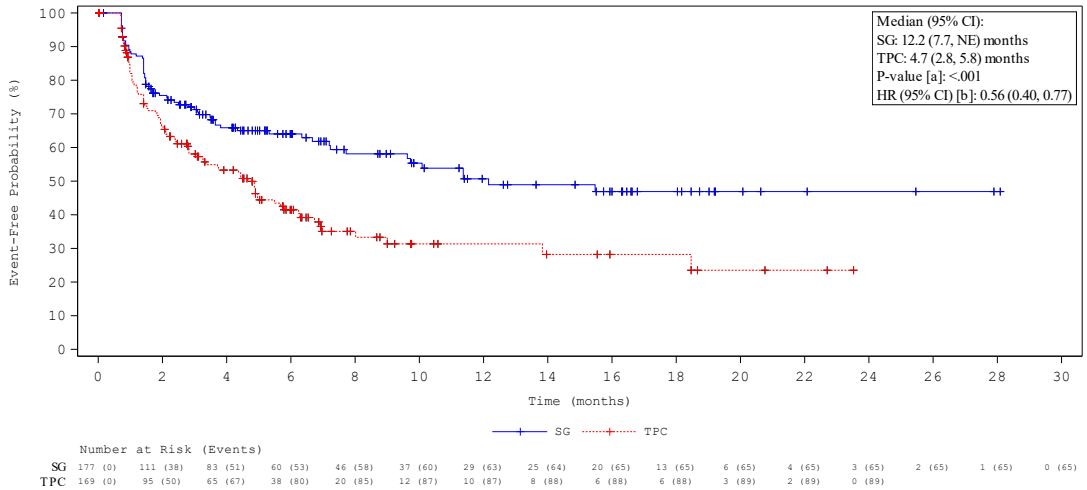


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Dyspnoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

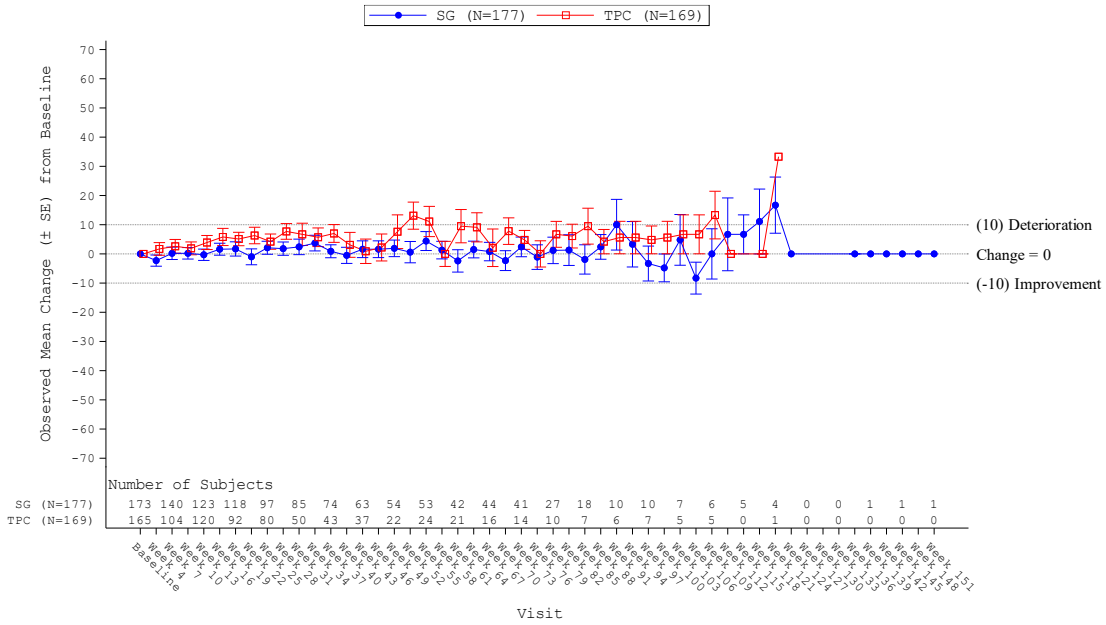


Abbildung 4-28: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Dyspnoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie ein fazitrelevanter Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]: 1,73 [1,34; 2,24]; p < 0,001). Für keine der weiteren Symptomskalen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

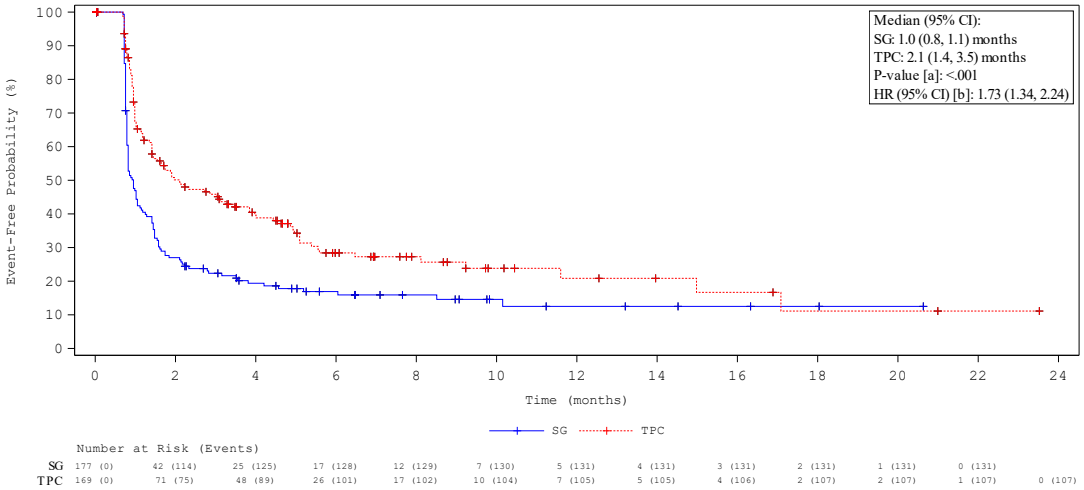


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

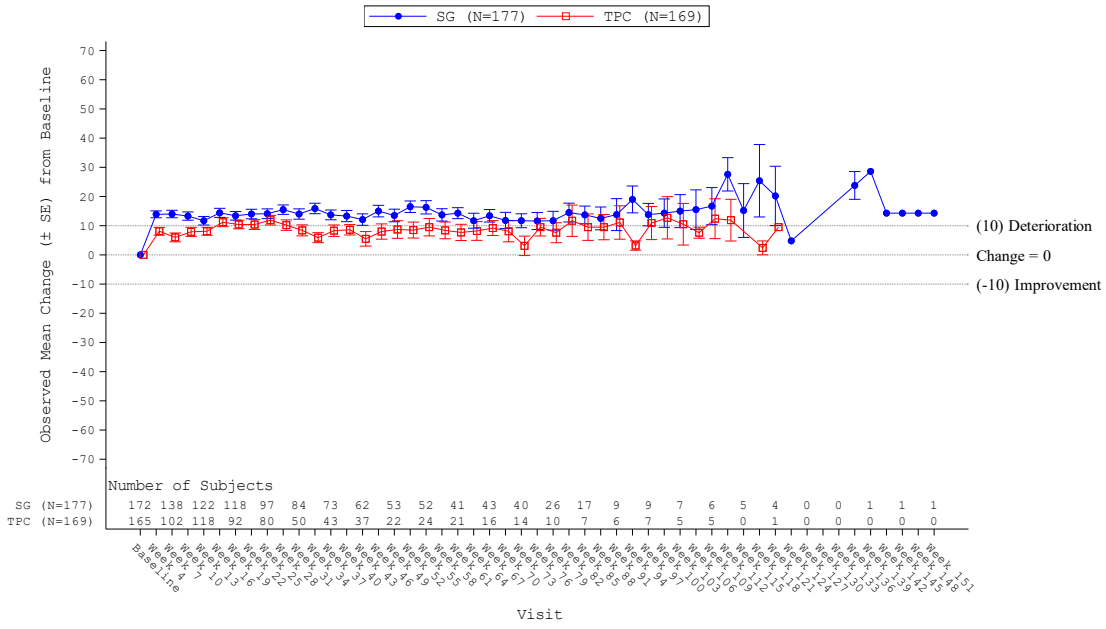


Abbildung 4-30: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

PGI-S

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich im Fragebogen PGI-S kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PGI-S

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich im Fragebogen PGI-C kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EQ-5D-5L VAS

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich in der VAS des Fragebogens EQ-5D-5L kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Studie	Operationalisierung
ASCENT-03	**EORTC QLQ-C30 –Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus** Definition und Erhebung Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe) sowie jeweils einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Im Rahmen der Symptomatik werden die drei Symptomskalen und die fünf Einzelsymptome betrachtet. Die Funktionsskalen sowie der globale Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 werden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Der EORTC QLQ-C30 wird von den Patient/-innen zur Baseline-Visite, an Tag 1 von jedem Zyklus (± 2 Tage) und zur Visite zum Ende der Studienbehandlung (30 + 7 Tage nach der letzten Dosis) vor allen anderen Studienbewertungen sowie der Besprechung des Krankheitszustands ausgefüllt. Abweichend von den Analysen für den CSR wurden Todesfälle nicht als Ereignisse gewertet, sondern Patient/-innen ohne vorherige Verschlechterung zum Todesdatum zensiert. Weitere Zensierungsregeln wurden analog den Analysen für den CSR angewendet. Eine Auflistung der Zensierungsgründe ist in Anhang 4-G dargestellt. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere Werte eine bessere

	Funktionalität bzw. eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Analysemethode und Ergebnisdarstellung Für die patientenberichteten Endpunkte werden im Dossier Analysen zum Datenschnitt vom 27. Oktober 2025 dargestellt, da die Daten zum Datenschnitt vom 22. April 2026 erst kurz vor Dossiereinreichung vorlagen. Sämtliche Analysen zum letztverfügbaren Datenschnitt vom 22. April 2026, einschließlich für die patientenberichteten Endpunkte, sind in Anhang 4-G abgelegt. Die Auswertung des Endpunkts wurde auf Grundlage der mITT-Analysesets (siehe Tabelle 4-5) durchgeführt und erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse. Im vorliegenden Dossier wurde die Zeit bis zur ersten Verschlechterung entsprechend den Antworten des G-BA auf FAQ zum Verfahren der Nutzenbewertung basierend auf einem Responsekriterium von 10 Punkten abgeleitet [43, 44]. Es wurde jeweils die HR und das dazugehörige 95-%-KI mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet, unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt). Die p-Werte wurden anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik ermittelt, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Für jeden Behandlungsarm wird die Gesamtzahl der Patient/-innen in der Analyse, die Anzahl und der Prozentsatz der Patient/-innen mit einem Ereignis, und die mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten inkl. 95-%-KI angegeben. Zur Darstellung des Behandlungseffekts wird jeweils die HR mit dem dazugehörenden 95-%-KI sowie p-Wert aufgeführt. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Falls sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen, werden die Kaplan-Meier-Kurven lediglich in Anhang 4-G abgelegt. Die Darstellung der Rücklaufquoten erfolgt ebenfalls in Anhang 4-G. Zusätzlich wird ergänzend die deskriptive Änderung der Werte im Vergleich zu Baseline nach Behandlungsarm anhand von Liniendiagrammen mit der mittleren Veränderung ± SE als Fehlerbalken bei jeder Visite dargestellt.
	EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen Definition und Erhebung Das Brustkrebs-spezifische Modul EORTC QLQ-BR23 besteht aus 23 Fragen, die zu vier Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich, Belastung durch Haarausfall) und vier Funktionsskalen (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive) zusammengefasst werden. Im Rahmen der Symptomatik werden die vier Symptomskalen betrachtet. Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 werden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Die Erhebung erfolgt analog zum EORTC QLQ-C30. Analysemethode und Ergebnisdarstellung Die Analyse und Ergebnisdarstellung erfolgte analog zum EORTC QLQ-C30.
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ 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
ASCENT-03	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-37 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber/-innen und die Patient/-innen waren nicht verblindet, sodass für patientenberichtete Endpunkte aufgrund der subjektiven Beurteilung ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegt. Entsprechend der vom G-BA bestimmten zVT basiert die Auswertung auf den mITT-Analysesets, welche alle Patient/-innen beinhalten, für die vor Randomisierung eine zVT-konforme TPC gewählt wurde (siehe Tabelle 4-5). Da die Randomisierung stratifiziert nach Wahl der TPC erfolgte, hat der Ausschluss von Patient/-innen, für die nab-Paclitaxel gewählt wurde, und die Bildung klinisch relevanter Teilpopulationen keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Rücklaufquoten sinken im Studienverlauf in mindestens einem der Behandlungsarme unter 70 % (siehe Anhang 4-G) und erfüllen somit nicht die Anforderungen gemäß IQWIG-Methodenpapier 8.0 [45]. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts somit als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ 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.

Paclitaxel-Teilpopulation

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel-Teilpopulation]

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population Messinstrument Subskala	SG			TPC			Behandlungseffekt SG vs. TPC
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]
Paclitaxel-Teilpopulation							
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus[d]							
Globaler Gesundheitsstatus	52	32 (61,5)	3,3 [1,5; 5,6]	45	23 (51,1)	4,7 [2,0; 7,3]	1,18 [0,68; 2,04] 0,609
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen[d]							
Physische Funktion	52	31 (59,6)	3,0 [1,4; 4,3]	45	23 (51,1)	4,4 [1,9; 11,1]	1,31 [0,76; 2,27] 0,490
Rollenfunktion	52	31 (59,6)	1,5 [1,0; 3,6]	45	31 (68,9)	1,9 [1,4; 3,0]	0,94 [0,57; 1,56] 0,794
Kognitive Funktion	52	28 (53,8)	3,5 [1,7; 6,0]	45	25 (55,6)	3,8 [2,8; 5,8]	1,03 [0,58; 1,80] 0,931
Emotionale Funktion	52	23 (44,2)	8,4 [4,2; NR]	45	12 (26,7)	11,1 [6,5; NR]	1,48 [0,73; 3,02] 0,220
Soziale Funktion	52	34 (65,4)	2,2 [1,5; 3,6]	45	23 (51,1)	2,8 [1,5; NR]	1,17 [0,68; 2,03] 0,432
EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen[d]							
Körperbild	52	31 (59,6)	1,7 [1,0; 4,2]	45	24 (53,3)	2,8 [1,5; 6,5]	1,26 [0,73; 2,19] 0,302
Sexuelle Aktivität	52	11 (21,2)	NR [15,8; NR]	45	12 (26,7)	NR [2,8; NR]	0,55 [0,23; 1,32] 0,171
Freude an Sex	52	1 (1,9)	NR [1,1; NR]	45	4 (8,9)	NR [0,9; NR]	0,31 [0,03; 2,80] 0,389
Zukunftsperspektive	52	19 (36,5)	5,5 [1,6; NR]	45	10 (22,2)	9,3 [3,0; NR]	1,31 [0,59; 2,91] 0,586

Analysesets: mITT
Datenschnitt: 27. Oktober 2025

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population Messinstrument Subskala	SG			TPC			Behandlungs-effekt SG vs. TPC
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]

a: Kaplan-Meier-Methode

b: Analyse mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt).

c: Analyse anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung basierend auf einem Responsekriterium von 10 Punkten.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

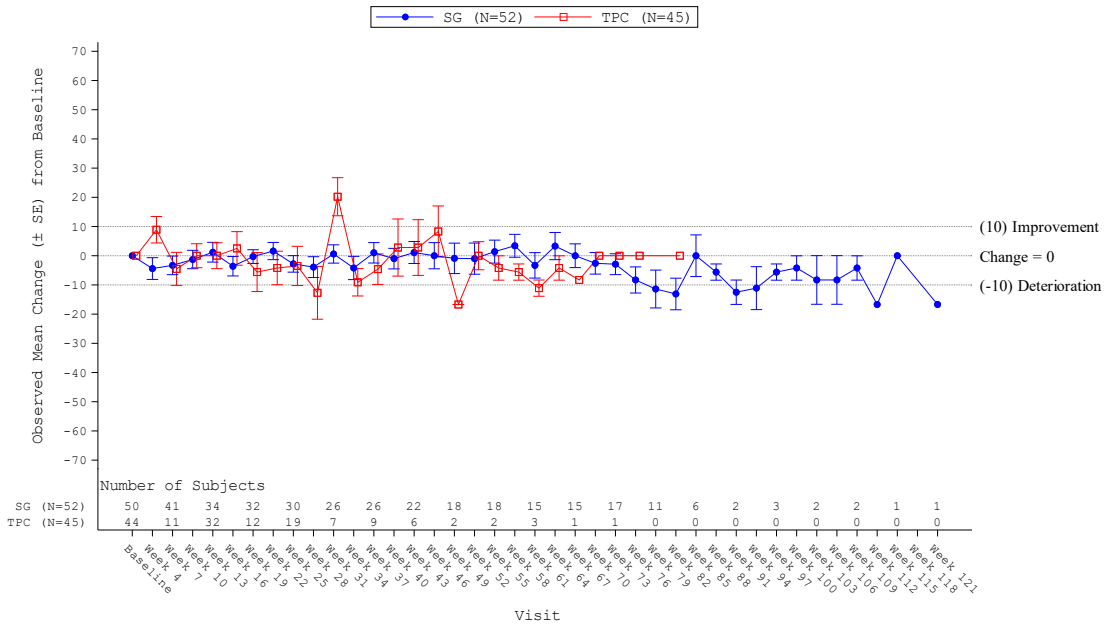


Abbildung 4-31: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für keine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 für keine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **Messinstrument** **Subskala**	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt SG vs. TPC**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
Carboplatin+Gemcitabin-Population							
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus[d]							
Globaler Gesundheitsstatus	125	70 (56,0)	4,1 [2,1; 6,3]	124	73 (58,9)	3,3 [2,1; 4,9]	0,89 [0,64; 1,24] 0,649
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen[d]							
Physische Funktion	125	58 (46,4)	7,5 [3,6; 20,1]	124	69 (55,6)	4,9 [2,8; 8,3]	0,78 [0,55; 1,11] 0,238
Rollenfunktion	125	72 (57,6)	1,7 [1,4; 2,8]	124	84 (67,7)	3,5 [1,7; 5,0]	0,98 [0,71; 1,34] 0,959
Kognitive Funktion	125	69 (55,2)	4,5 [2,8; 6,9]	124	79 (63,7)	2,9 [2,1; 4,1]	0,77 [0,55; 1,06] 0;164
Emotionale Funktion	125	59 (47,2)	7,8 [4,4; 11,4]	124	56 (45,2)	9,1 [4,7; 12,3]	1,01 [0,70; 1,47] 0,776
Soziale Funktion	125	68 (54,4)	2,8 [1,4; 7,5]	124	77 (62,1)	3,5 [2,2; 4,9]	0,84 [0,60; 1,17] 0,452
EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen[d]							
Körperbild	125	70 (56,0)	3,0 [1,8; 4,6]	124	58 (46,8)	5,2 [3,3; 15,2]	**1,46 [1,02; 2,10]**

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **Messinstrument** **Subskala**	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt SG vs. TPC**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
							0,039
Sexuelle Aktivität	125	35 (28,0)	NR [13,3; NR]	124	37 (29,8)	NR [8,7; NR]	0,86 [0,54; 1,38] 0,557
Freude an Sex	125	6 (4,8)	NR [2,7; NR]	124	5 (4,0)	NR [NR; NR]	2,33 [0,66; 8,21] 0,329
Zukunftsperspektive	125	50 (40,0)	6,3 [2,4; 12,2]	124	55 (44,4)	4,9 [2,5; 8,8]	0,86 [0,58; 1,28] 0,407

Analysesets: mITT

Datenschnitt: 27. Oktober 2025

a: Kaplan-Meier-Methode

b: Analyse mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt).

c: Analyse anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung basierend auf einem Responsekriterium von 10 Punkten.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

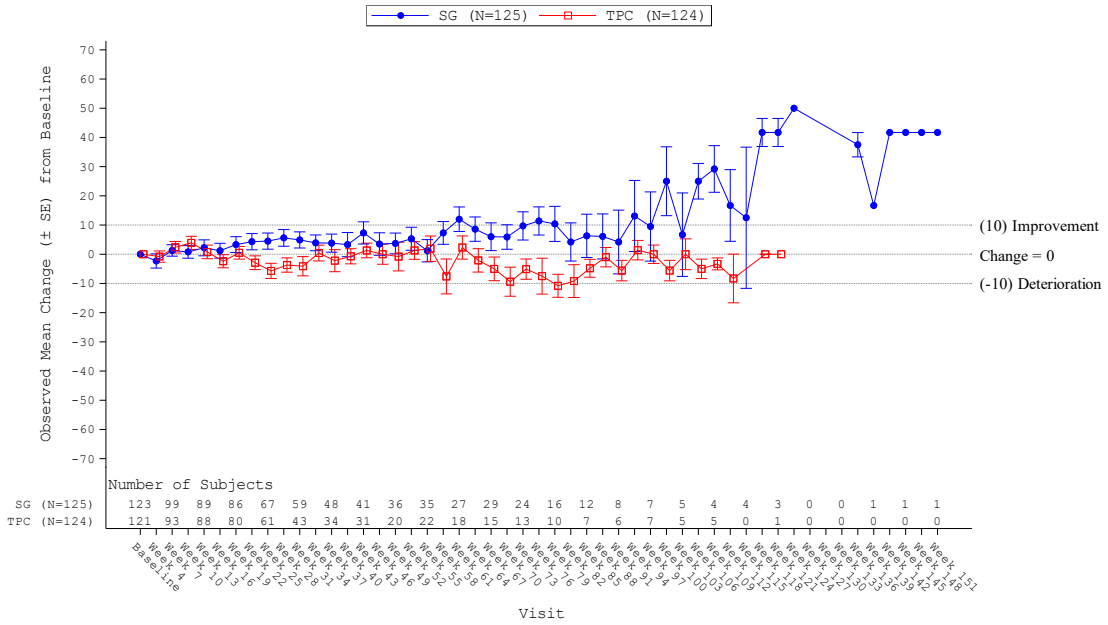


Abbildung 4-32: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für keine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 für die Funktionsskala Körperbild ein geringer Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]: 1,45 [1,01; 2,07]; p = 0,039). Für keine der weiteren Funktionsskalen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

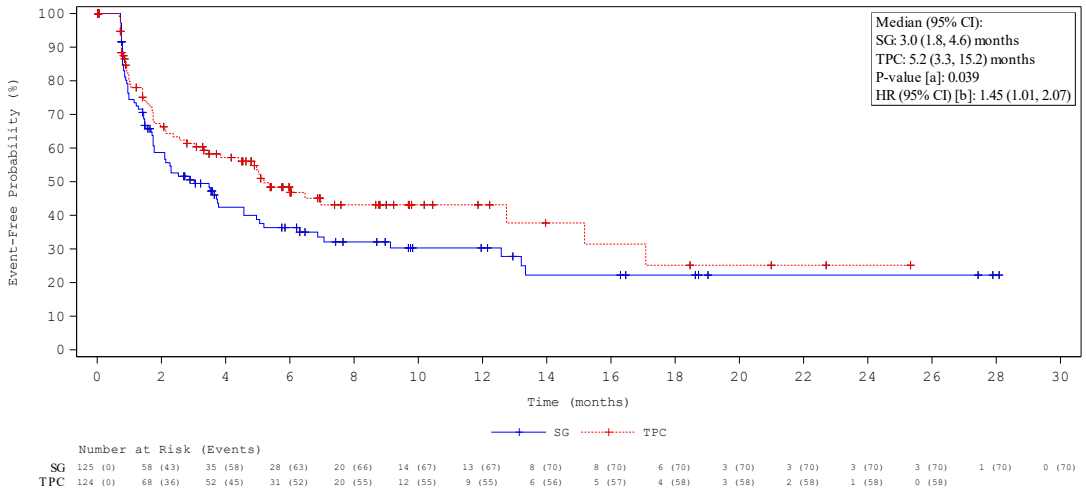


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EORTC QLQ-BR23 Funktionsskala Körperbild [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

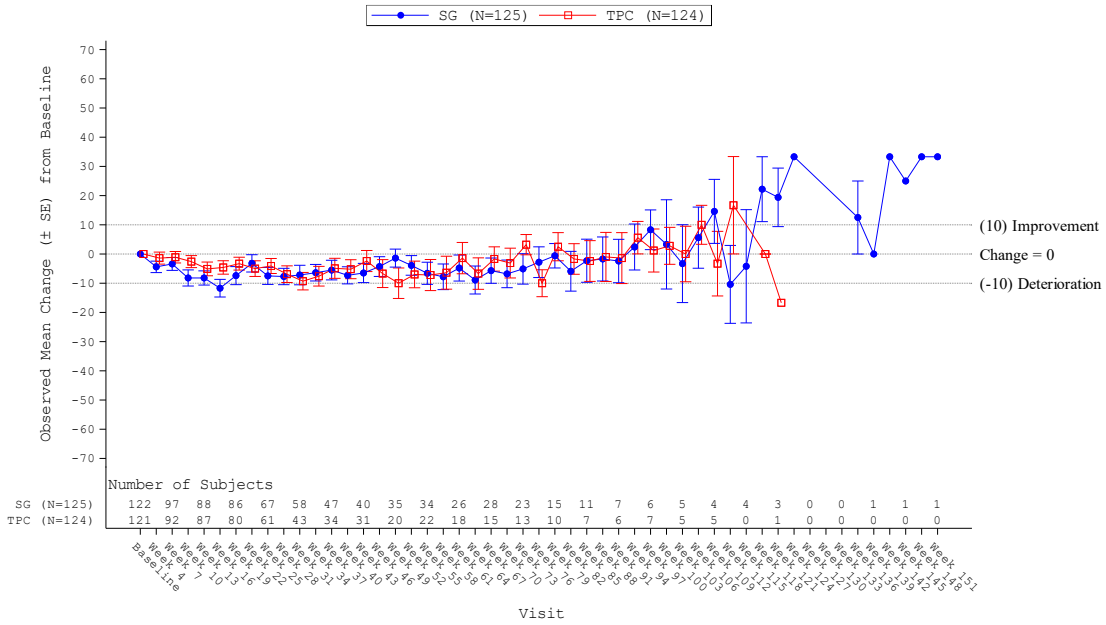


Abbildung 4-34: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die EORTC QLQ-BR23 Funktionsskala Körperbild [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population Messinstrument Subskala	SG			TPC			Behandlungseffekt SG vs. TPC
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)							
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus[d]							
Globaler Gesundheitsstatus	177	102 (57,6)	3,6 [2,1; 5,7]	169	96 (56,8)	4,1 [2,6; 4,9]	0,96 [0,72; 1,27] 0,767
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen[d]							
Physische Funktion	177	89 (50,3)	5,6 [3,3; 9,2]	169	92 (54,4)	4,6 [2,9; 6,0]	0,91 [0,68; 1,22] 0,571
Rollenfunktion	177	103 (58,2)	1,6 [1,4; 2,4]	169	115 (68,0)	2,8 [1,9; 3,8]	0,97 [0,74; 1,26] 0,883
Kognitive Funktion	177	97 (54,8)	4,2 [2,9; 5,7]	169	104 (61,5)	3,5 [2,4; 4,1]	0,81 [0,62; 1,07] 0,114
Emotionale Funktion	177	82 (46,3)	8,4 [4,9; 11,4]	169	68 (40,2)	9,1 [6,5; 12,3]	1,06 [0,77; 1,48] 0,732
Soziale Funktion	177	102 (57,6)	2,4 [1,5; 3,6]	169	100 (59,2)	3,3 [2,2; 4,5]	0,96 [0,73; 1,27] 0,983
EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen[d]							
Körperbild	177	101 (57,1)	2,3 [1,7; 3,7]	169	82 (48,5)	5,0 [2,8; 7,0]	**1,39 [1,03; 1,86] 0,039**
Sexuelle Aktivität	177	46 (26,0)	NR [18,5; NR]	169	49 (29,0)	NR [NR; NR]	0,77 [0,51; 1,16] 0,255
Freude an Sex	177	7 (4,0)	NR [NR; NR]	169	9 (5,3)	NR [4,2; NR]	1,15 [0,42; 3,17] 0,829
Zukunftsperspektive	177	69 (39,0)	5,6 [3,6; 9,8]	169	65 (38,5)	6,3 [3,3; 9,3]	0,96 [0,68; 1,35] 0,815

Analysesets: mITT
Datenschnitt: 27. Oktober 2025

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population Messinstrument Subskala	SG			TPC			Behandlungs-effekt SG vs. TPC
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]

a: Kaplan-Meier-Methode

b: Analyse mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung waren: krankheitsfreies Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografische Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt).

c: Analyse anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik, unter Anwendung der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung basierend auf einem Responsekriterium von 10 Punkten.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

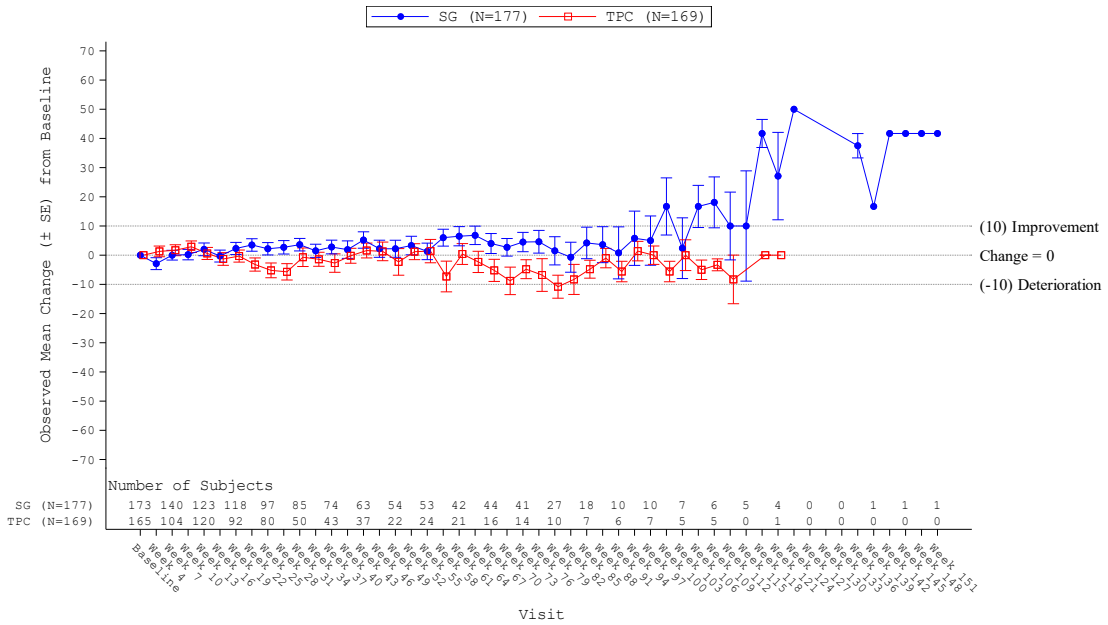


Abbildung 4-35: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für keine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 für die Funktionsskala Körperbild ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]: 1,39 [1,03; 1,86]; p = 0,039). Für keine der weiteren Funktionsskalen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

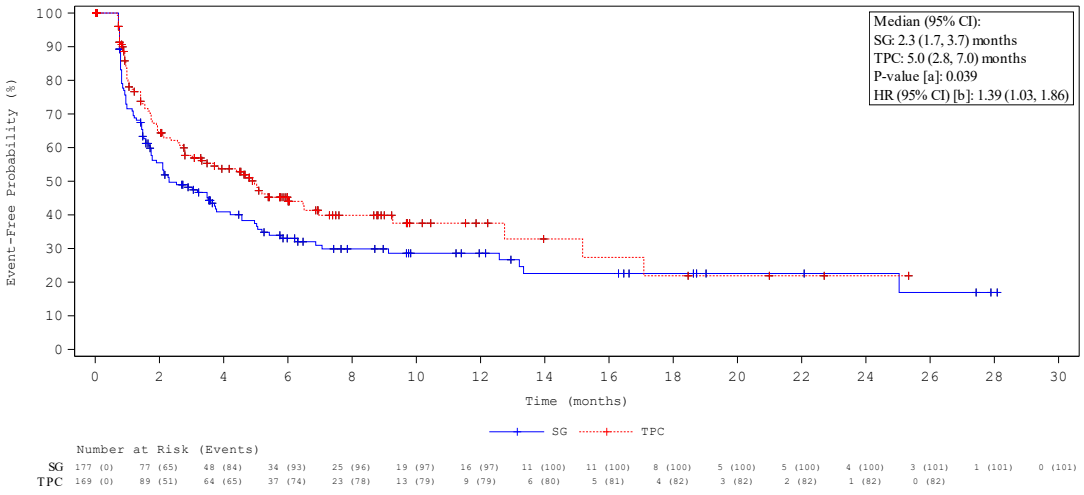


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für die EORTC QLQ-BR23 Funktionsskala Körperbild [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

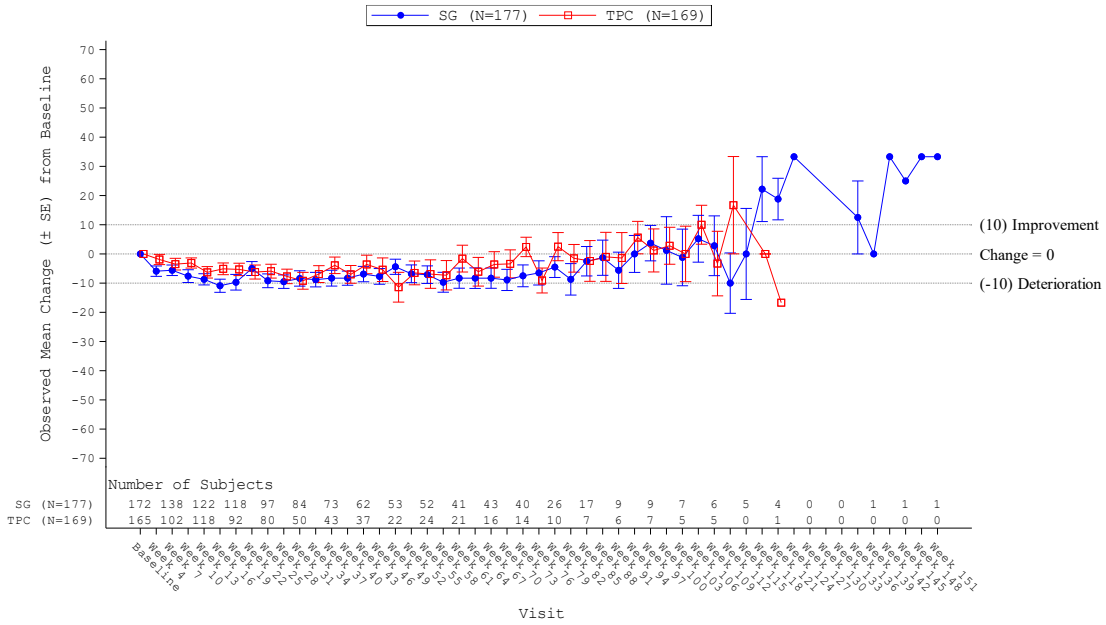


Abbildung 4-37: Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die EORTC QLQ-BR23 Funktionsskala Körperbild [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 27. Oktober 2025; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.1.7 Sicherheit: UE

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 4-41: Operationalisierung von „Sicherheit: UE“

Studie	Operationalisierung
ASCENT-03	Definition und Erhebung Es werden kontinuierlich alle UE ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 30 Tage (+ 7 Tage) nach Ende der Studienbehandlung oder bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie erfasst, je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. SUE werden bis zum Tod oder bis zum Widerruf der Einwilligung nachverfolgt je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. Die UE wurden gemäß MedDRA Version 27.1 oder höher kodiert und ihr Schweregrad anhand der CTCAE Version 5.0 eingestuft. Die Darstellung unerwünschter Ereignisse erfolgt sowohl in der Gesamtschau als auch auf der Ebene einzelner SOC und -PT gemäß MedDRA: • Gesamtraten UE: ○ Ergänzend: UE ○ SUE ○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

○ Therapieabbruch aufgrund UE • Häufige UE nach SOC und PT gemäß MedDRA: ○ Ergänzend: Häufige UE nach SOC und PT (siehe Anhang 4-G) ○ Häufige SUE nach SOC und PT ○ Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT • Deskriptiv: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT gemäß MedDRA Analysemethode und Ergebnisdarstellung Alle Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 22. April 2026. Die Auswertung des Endpunkts wurde auf Grundlage der mSAF-Analysesets (siehe Tabelle 4-5) durchgeführt und erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse. Es wurde jeweils die HR und das dazugehörige 95-%-KI mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells berechnet. Die p-Werte wurden anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik ermittelt. Für jeden Behandlungsarm wird die Gesamtzahl der Patient/-innen in der Analyse, die Anzahl und der Prozentsatz der Patient/-innen mit mindestens einem Ereignis, und die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten inkl. 95-%-KI angegeben. Zur Darstellung des Behandlungseffekts wird jeweils die HR mit dem dazugehörenden 95-%-KI sowie p-Wert aufgeführt. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für Analysen nach SOC und PT, in denen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen, werden die Kaplan-Meier Kurven in Anhang 4-G abgelegt.
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit: UE“ 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
ASCENT-03	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-42 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet, allerdings wird aufgrund der standardisierten Erhebung mittels MedDRA eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen. Entsprechend der vom G-BA bestimmten zVT basiert die Auswertung auf den mSAF-Analysesets, in denen alle randomisierten Patient/-innen eingeschlossen sind, für die vor Randomisierung eine zVT-konforme TPC gewählt wurde und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wobei die Analyse entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung erfolgt (siehe Tabelle 4-5). Die mSAF-Analysesets umfassen nahezu alle Patient/-innen der mITT-Analysesets, sodass diesbezüglich keine Verzerrung zu erwarten ist. Da die Randomisierung stratifiziert nach Wahl der TPC erfolgte, hat der Ausschluss von Patient/-innen, für die nab-Paclitaxel gewählt wurde, und die Bildung klinisch relevanter Teilpopulationen keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Weiterhin konnten keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts somit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: UE“ 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.

4.3.1.3.1.7.1 Gesamtraten UE

Paclitaxel-Teilpopulation

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Gesamtraten UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel-Teilpopulation]

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population	SG			TPC			Behandlungseffekt SG vs. TPC
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]
Paclitaxel-Teilpopulation							
UE (ergänzend)	51	51 (100)	0,10 [0,07; 0,26]	44	42 (95,5)	0,13 [0,07; 0,23]	1,267 [0,826; 1,944] 0,2754
SUE	51	12 (23,5)	NR [NR; NR]	44	8 (18,2)	NR [NR; NR]	1,234 [0,504; 3,024] 0,6547
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	51	33 (64,7)	2,04 [0,79; 6,41]	44	18 (40,9)	7,79 [2,27; NR]	**1,789 [1,003; 3,191] 0,0459**
Therapieabbruch aufgrund UE	51	4 (7,8)	NR [NR; NR]	44	6 (13,6)	NR [NR; NR]	0,450 [0,126; 1,611] 0,2086

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

a: Kaplan-Meier-Methode
b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigte sich in der Analyse der Gesamtrate von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zwischen den Behandlungsarmen ein Unterschied zuungunsten von SG, der basierend auf den Konfidenzintervallgrenzen gemäß IQWIG-Methodenpapier 8.0 als gering einzustufen ist (HR [95-%-KI]: 1,789 [1,003; 3,191]; p = 0,0459). Für alle anderen Analysen der Gesamtraten UE ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven aller Analysen der Gesamtraten UE sind nachfolgend dargestellt.

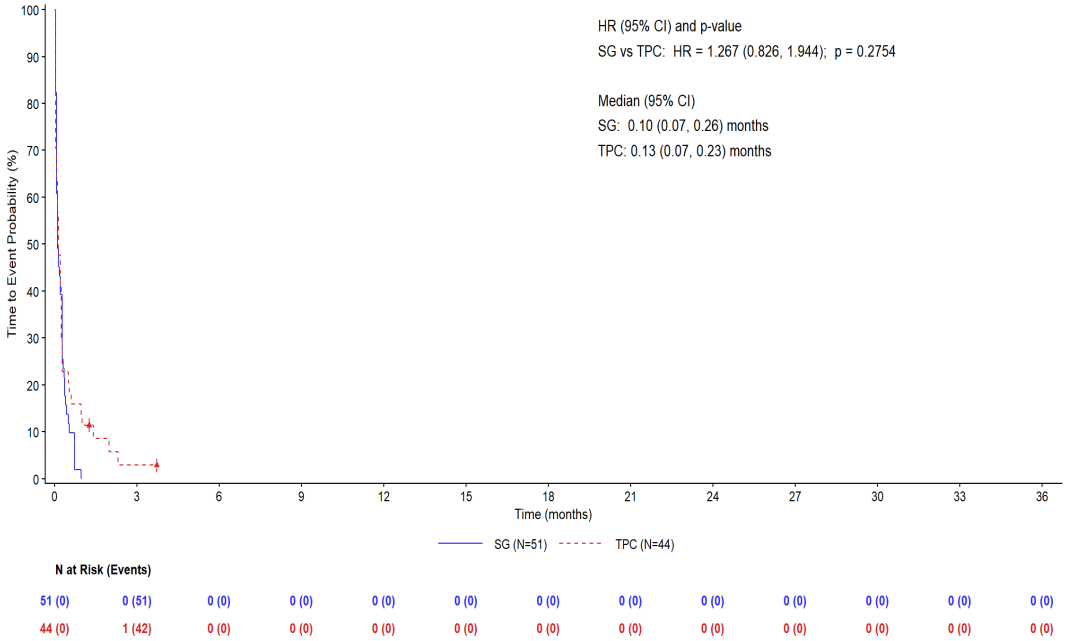


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate UE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

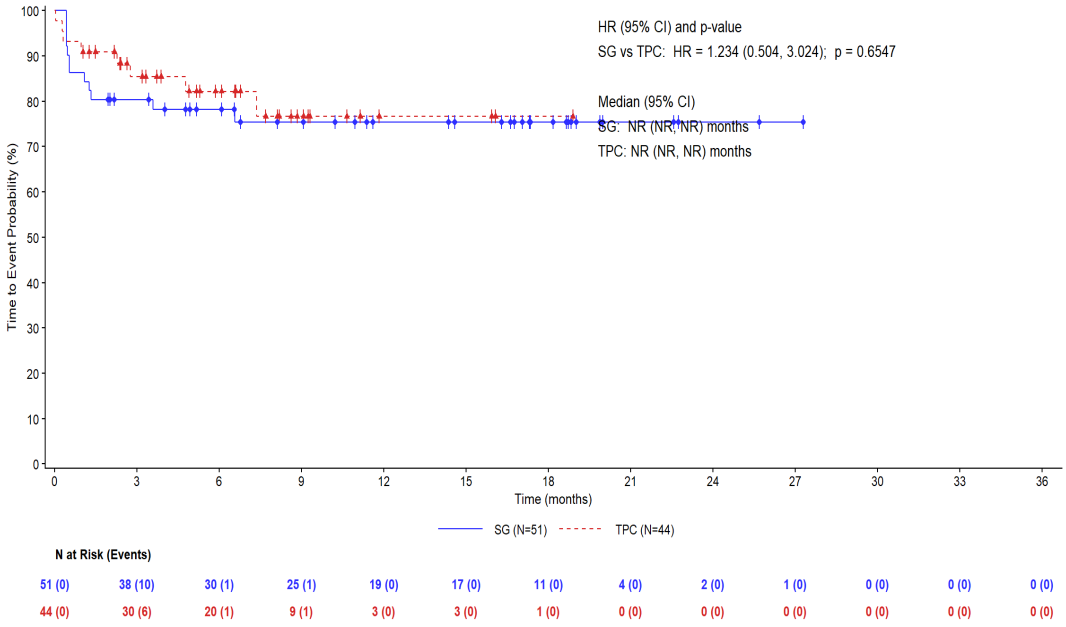


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate SUE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

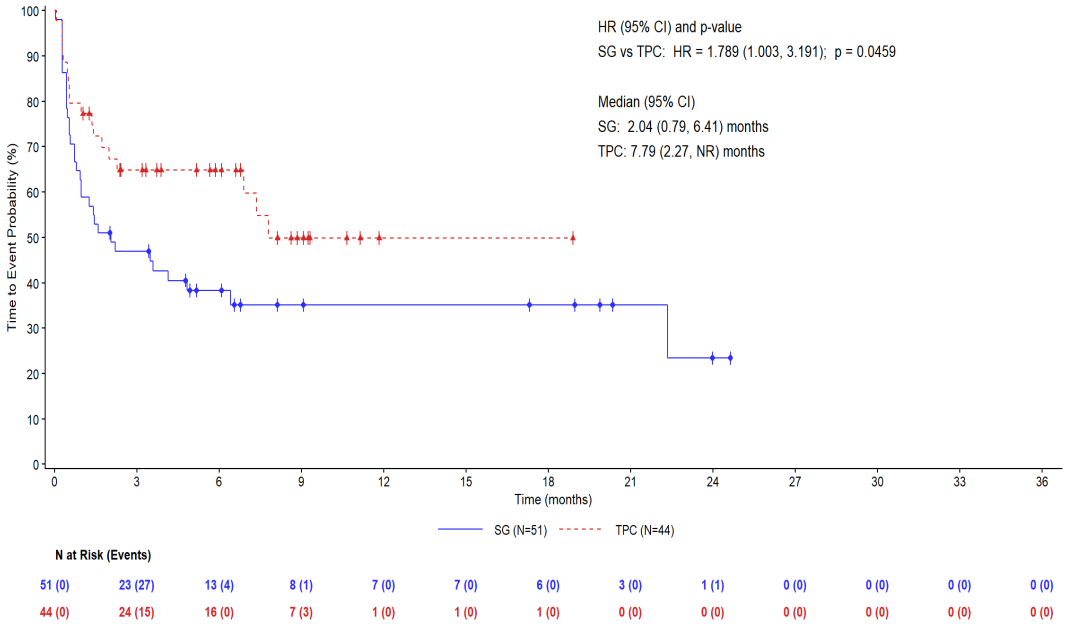


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

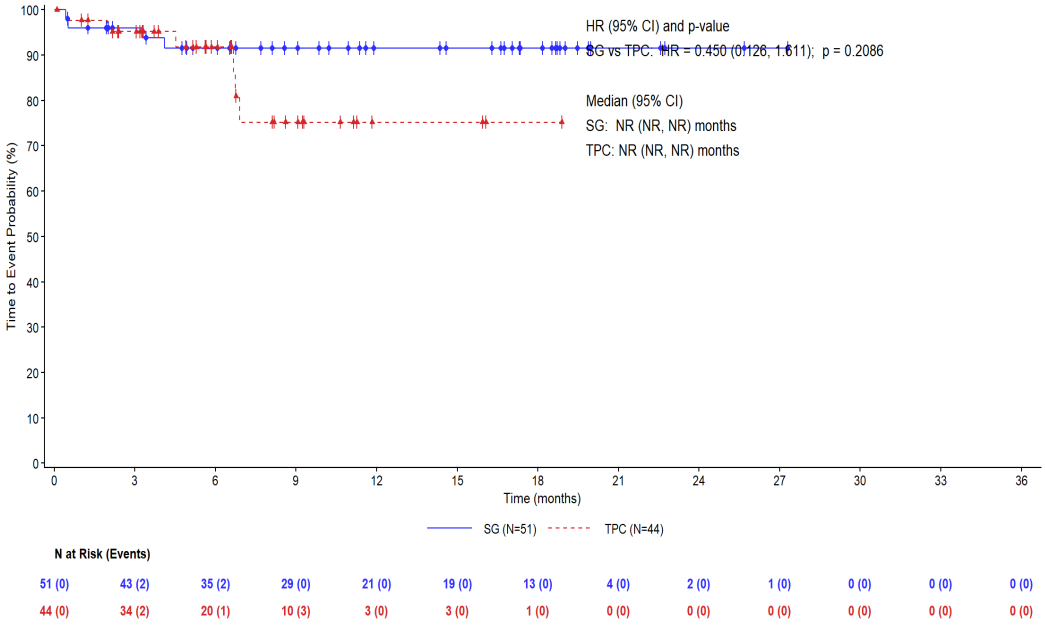


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Gesamtraten UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Studie: ASCENT-03	SG			TPC			Behandlungseffekt SG vs. TPC
(Teil-)Population	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]
Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation							
UE (ergänzend)	124	124 (100)	0,11 [0,10; 0,20]	122	121 (99,2)	0,20 [0,10; 0,23]	1,244 [0,965; 1,604] 0,0771
SUE	124	40 (32,3)	NR [18,66; NR]	122	45 (36,9)	18,92 [9,10; NR]	0,792 [0,515; 1,217] 0,2824
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	124	87 (70,2)	1,51 [0,72; 3,68]	122	109 (89,3)	1,18 [0,95; 1,77]	**0,633 [0,473; 0,847] 0,0017**
Therapieabbruch aufgrund UE	124	5 (4,0)	NR [NR; NR]	122	23 (18,9)	28,32 [14,55; NR]	**0,163 [0,061; 0,434] < 0,0001**

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

a: Kaplan-Meier-Methode
b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich in der Analyse der Gesamtrate von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein beträchtlicher Vorteil von SG im Vergleich zu TPC (HR [95-%-KI]: 0,633 [0,473; 0,847]; p = 0,0017). Weiterhin besteht ein erheblicher Vorteil für die Gesamtrate von Therapieabbruch aufgrund UE (HR [95-%-KI]: 0,163 [0,061; 0,434]; p < 0,0001). Für alle anderen Analysen der Gesamtraten UE ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven aller Analysen der Gesamtraten UE sind nachfolgend dargestellt.

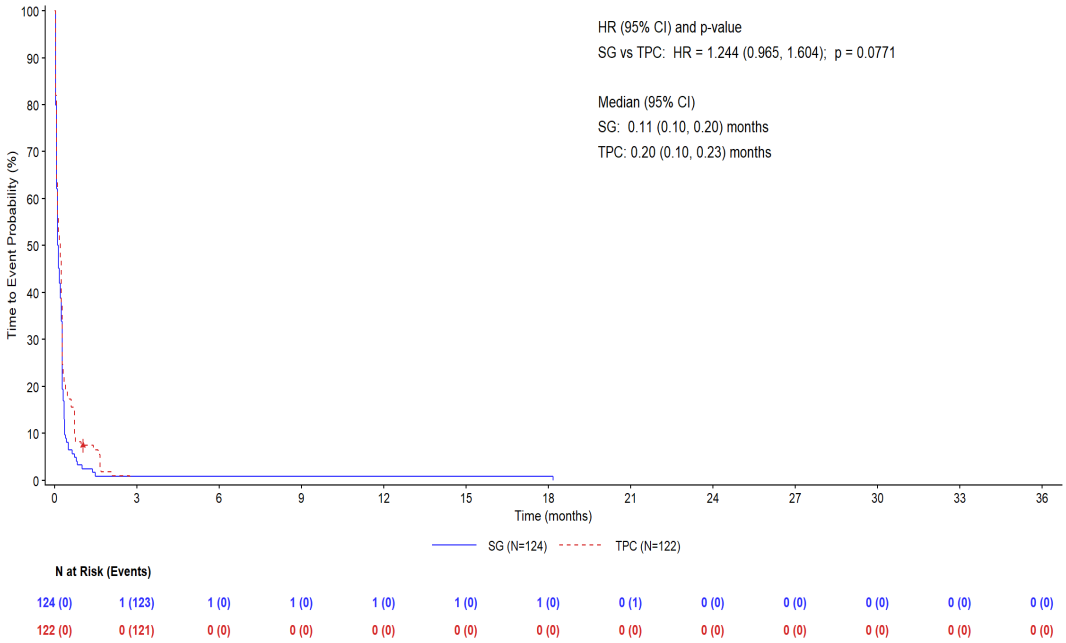


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate UE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

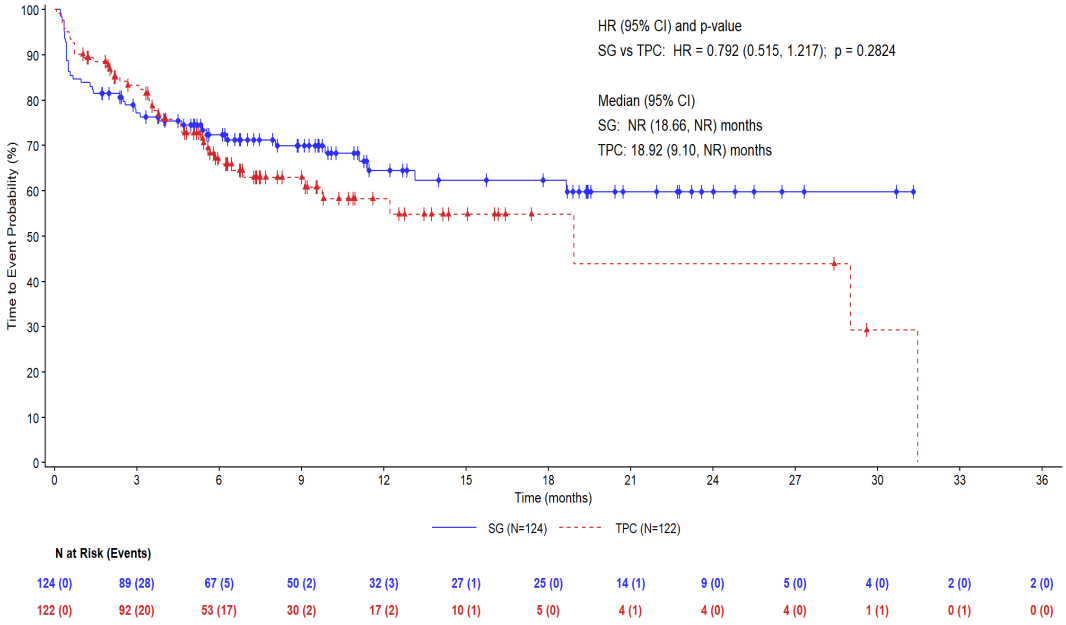


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate SUE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

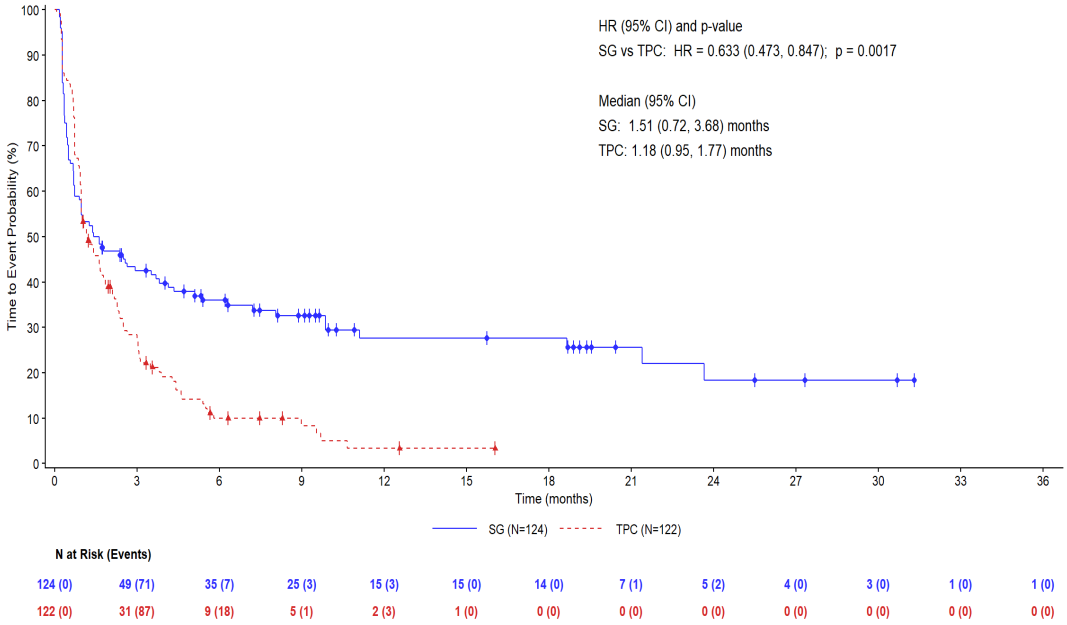


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

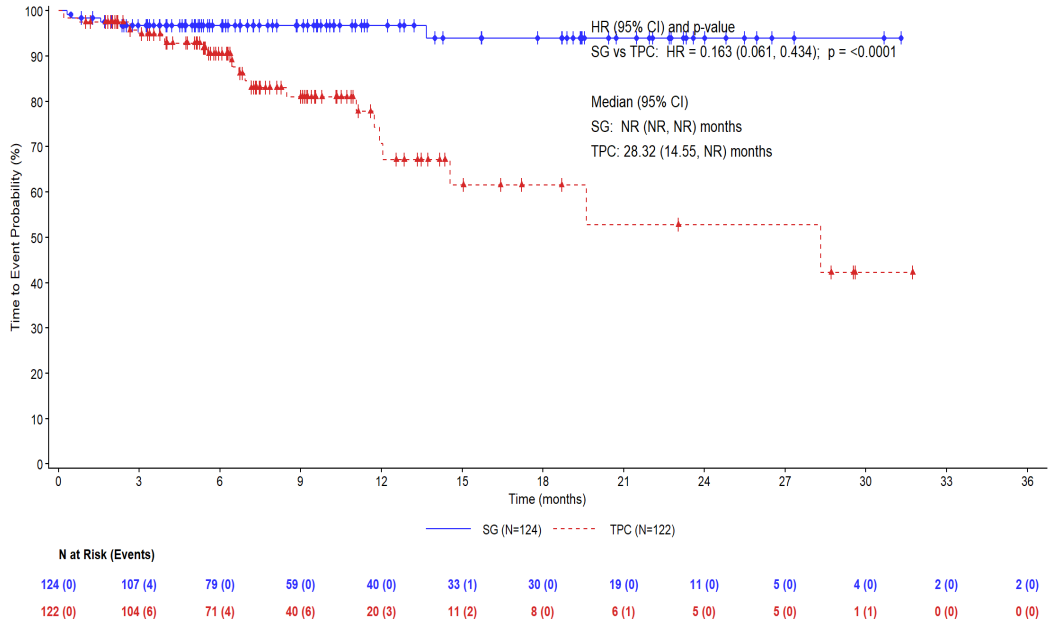


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Gesamtraten UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Studie: ASCENT-03	SG			TPC			Behandlungs-effekt SG vs. TPC
(Teil-)Population	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)							
UE (ergänzend)	175	175 (100)	0,10 [0,10; 0,16]	166	163 (98,2)	0,18 [0,10; 0,23]	1,246 [1,002; 1,548] 0,0424
SUE	175	52 (29,7)	NR [NR; NR]	166	53 (31,9)	18,92 [12,22; NR]	0,827 [0,561; 1,218] 0,3285
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	175	120 (68,6)	1,61 [0,95; 3,52]	166	127 (76,5)	1,71 [1,15; 2,27]	0,820 [0,636; 1,057] 0,1165
Therapieabbruch aufgrund UE	175	9 (5,1)	NR [NR; NR]	166	29 (17,5)	28,32 [14,55; NR]	**0,213 [0,100; 0,456] < 0,0001**

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

a: Kaplan-Meier-Methode
b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich in der Analyse der Gesamtrate von jeglichen UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG, welcher nicht fazitrelevant ist (HR [95-%-KI]: 1,246 [1,002; 1,548] p = 0,0424). Weiterhin liegt hinsichtlich der Gesamtrate von Therapieabbruch aufgrund UE ein erheblicher Vorteil von SG im Vergleich zu TPC vor (HR [95-%-KI]: 0,213 [0,100; 0,456]; p < 0,0001). Für alle anderen Analysen der Gesamtraten UE ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven aller Analysen der Gesamtraten UE sind nachfolgend dargestellt.

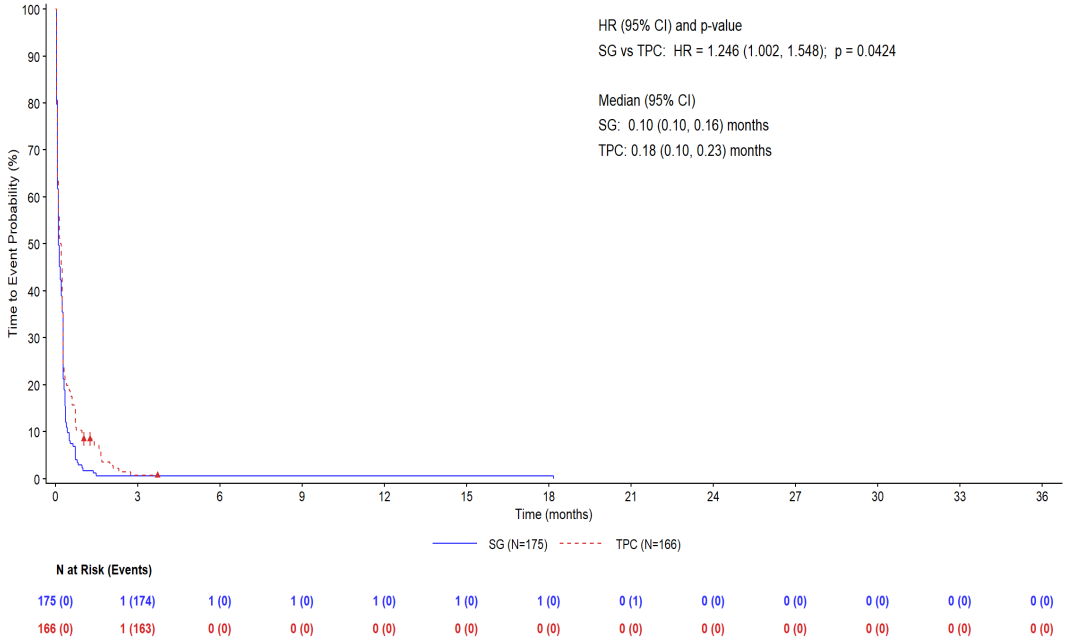


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate UE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

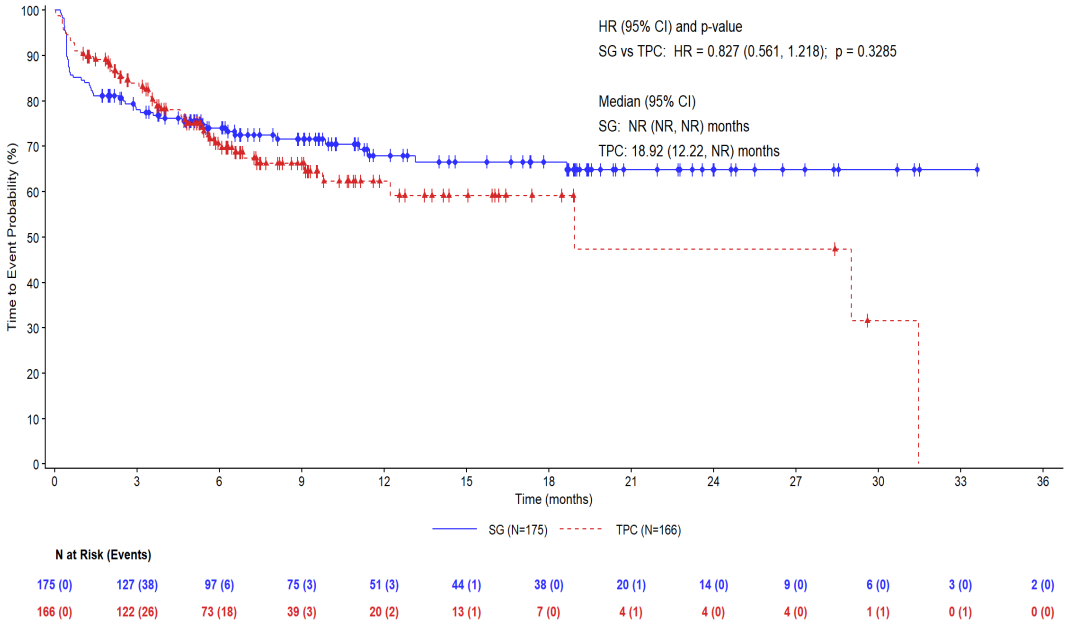


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate SUE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

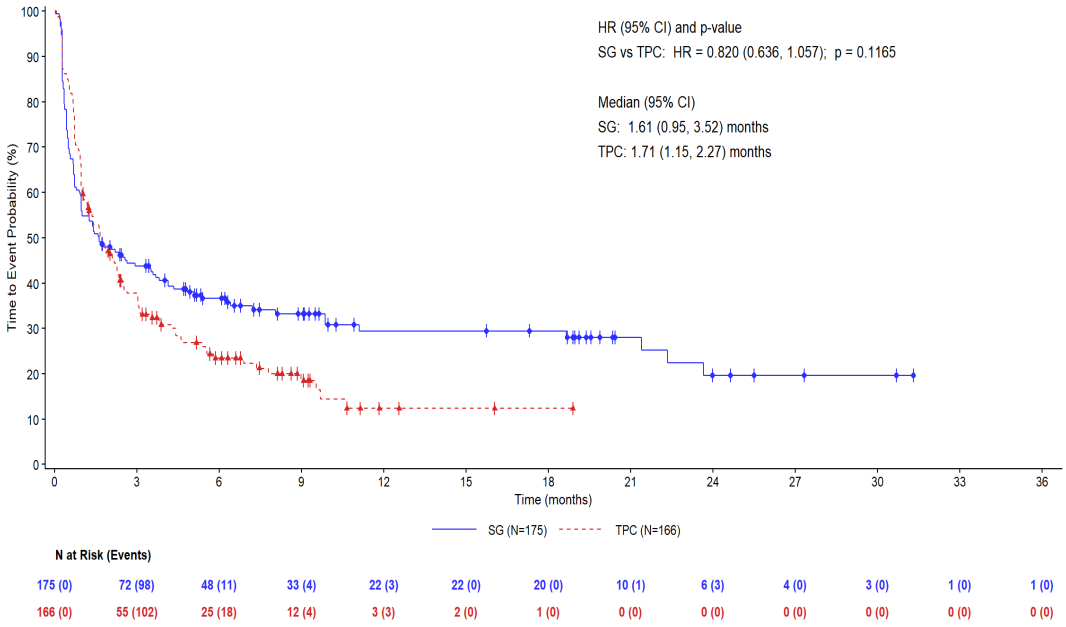


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

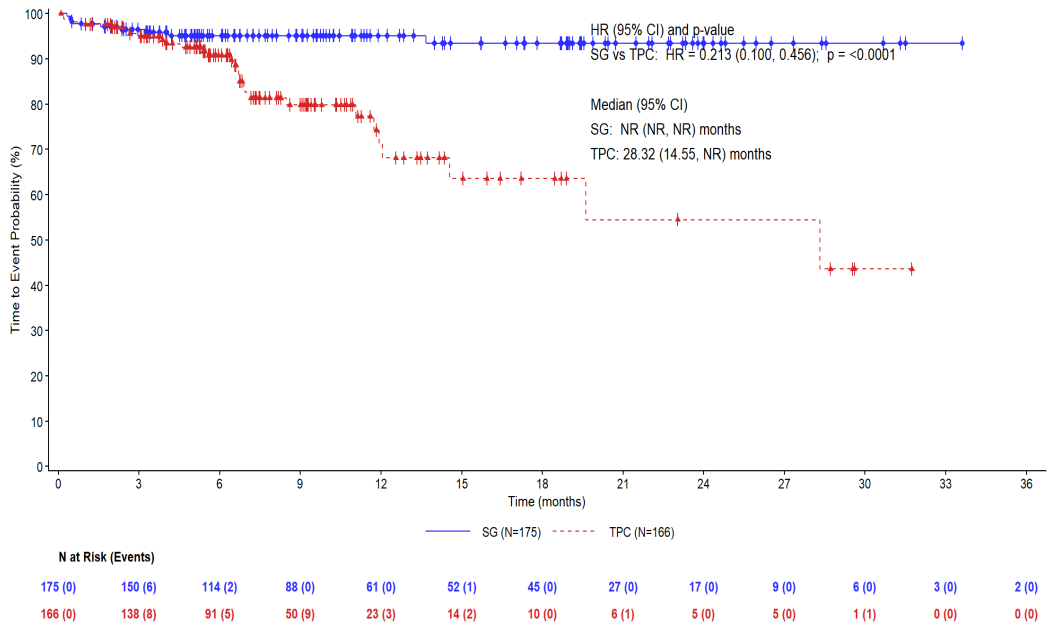


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für die Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund UE [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.1.7.2 Häufige SUE nach SOC und PT

Paclitaxel-Teilpopulation

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Häufige SUE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel-Teilpopulation]

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population SOC PT	SG			TPC			Behandlungs-effekt SG vs. TPC
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]
Paclitaxel-Teilpopulation							
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt	51	3 (5,9)	NR [NR; NR]	44	0 (0,0)	NR [NR; NR]	NC [NC; NC] 0,1242
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt	51	6 (11,8)	NR [NR; NR]	44	0 (0,0)	NR [NR; NR]	**NC [NC; NC] 0,0211**
PT Diarrhoe	51	3 (5,9)	NR [NR; NR]	44	0 (0,0)	NR [NR; NR]	NC [NC; NC] 0,1068
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	51	5 (9,8)	NR [NR; NR]	44	5 (11,4)	NR [NR; NR]	0,727 [0,209; 2,525] 0,6142

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

a: Kaplan-Meier-Methode
b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigte sich in der Analyse der häufigen SUE nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen folgender statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG, wobei die HR nicht berechnet werden konnte, da im TPC-Arm keine Ereignisse aufgetreten sind:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - Gesamt (HR [95-%-KI]: NC [NC; NC] p = 0,0211)

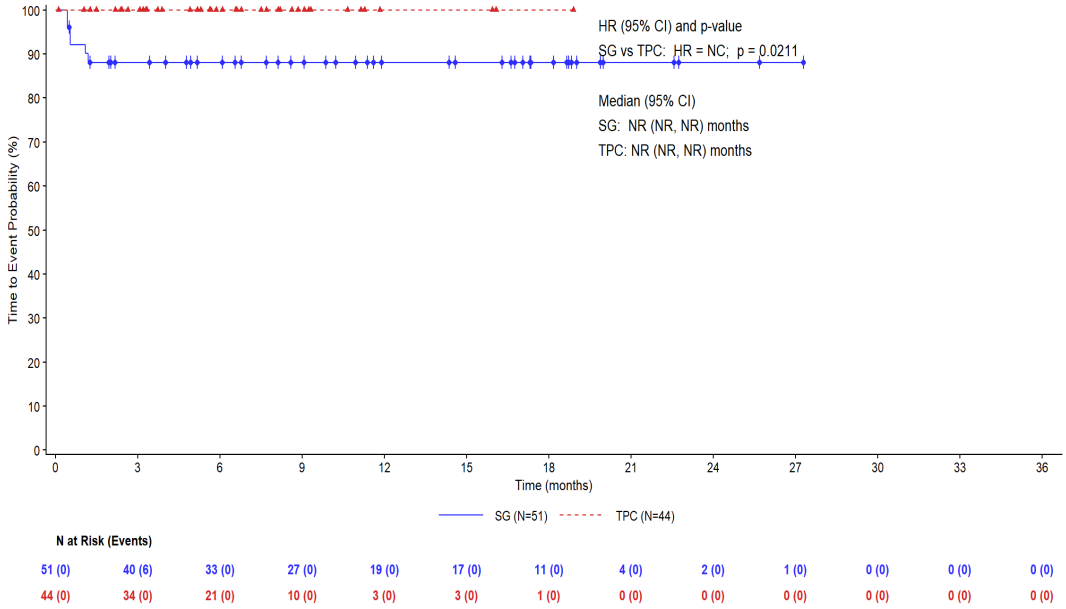


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige SUE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Häufige SUE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation-Teilpopulation]

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **SOC** **PT**	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt** **SG vs. TPC**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation							
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt	124	7 (5,6)	NR [NR; NR]	122	5 (4,1)	NR [NR; NR]	1,316 [0,417; 4,155] 0,6391
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt	124	10 (8,1)	NR [NR; NR]	122	20 (16,4)	31,47 [NR; NR]	0,476 [0,223; 1,019] 0,0500
PT Neutropenie	124	5 (4,0)	NR [NR; NR]	122	8 (6,6)	NR [NR; NR]	0,616 [0,201; 1,882] 0,3893

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **SOC** **PT**	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt** **SG vs. TPC**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
PT Thrombozyto-penie	124	0 (0,0)	NR [NR; NR]	122	10 (8,2)	NR [NR; NR]	**NC [NC; NC] 0,0012**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt	124	10 (8,1)	NR [NR; NR]	122	2 (1,6)	NR [NR; NR]	**4,799 [1,050; 21,933] 0,0254**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	124	16 (12,9)	NR [NR; NR]	122	12 (9,8)	NR [28,85; NR]	1,264 [0,597; 2,679] 0,5400

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

a: Kaplan-Meier-Methode
b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich in der Analyse der häufigen SUE nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen folgender fazitrelevanter Unterschied zuungunsten von SG:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
    - Gesamt (HR [95-%-KI]: 4,799 [1,050; 21,933]; p = 0,0254)

Demgegenüber steht folgender statistisch signifikanter Vorteil von SG im Vergleich zu TPC, wobei die HR nicht berechnet werden konnte, da im SG-Arm keine Ereignisse aufgetreten sind:

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
    - PT Thrombozytopenie (HR [95-%-KI]: NC [NC; NC]; p = 0,0012)

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

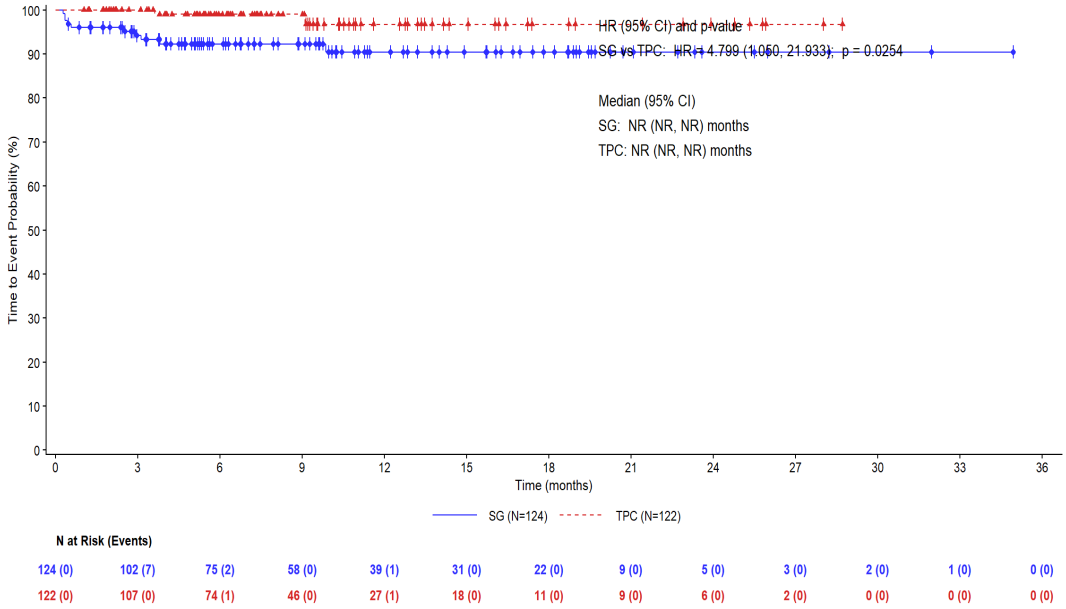


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige SUE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

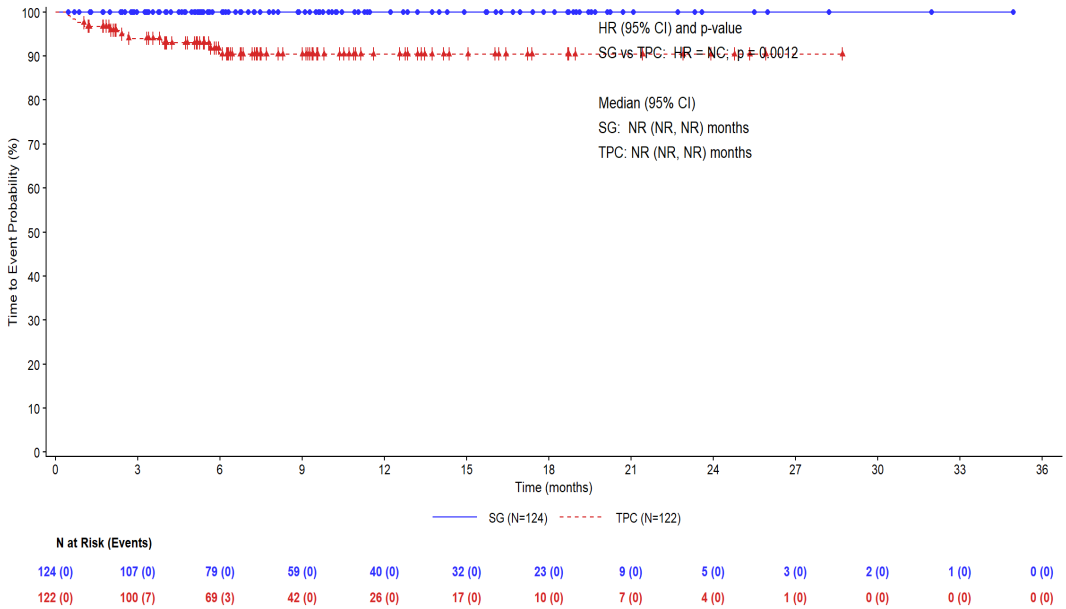


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige SUE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
PT Thrombozytopenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Häufige SUE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population-Teilpopulation]

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **SOC** **PT**	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt** **SG vs. TPC**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)							
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt	175	8 (4,6)	NR [NR; NR]	166	7 (4,2)	NR [NR; NR]	1,006 [0,363; 2,786] 0,9907
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt	175	13 (7,4)	NR [NR; NR]	166	20 (12,0)	31,47 [NR; NR]	0,578 [0,286; 1,167] 0,1206
PT Neutropenie	175	5 (2,9)	NR [NR; NR]	166	8 (4,8)	NR [NR; NR]	0,576 [0,188; 1,762] 0,3271
PT Thrombozyto-penie	175	0 (0,0)	NR [NR; NR]	166	10 (6,0)	NR [NR; NR]	**NC [NC; NC] 0,0009**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt	175	16 (9,1)	NR [NR; NR]	166	2 (1,2)	NR [NR; NR]	**7,405 [1,700; 32,246] 0,0017**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	175	21 (12,0)	NR [NR; NR]	166	17 (10,2)	NR [28,85; NR]	1,062 [0,588; 2,020] 0,8556

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

a: Kaplan-Meier-Methode
b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich in der Analyse der häufigen SUE nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen folgender fazitrelevanter Unterschied zuungunsten von SG:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - Gesamt (HR [95-%-KI]: 7,405 [1,700; 32,246]; p = 0,0017)

Demgegenüber steht folgender statistisch signifikanter Vorteil von SG im Vergleich zu TPC, wobei die HR nicht berechnet werden konnte, da im SG-Arm keine Ereignisse aufgetreten sind:

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
  - PT Thrombozytopenie (HR [95-%-KI]: NC [NC; NC]; p = 0,0009)

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

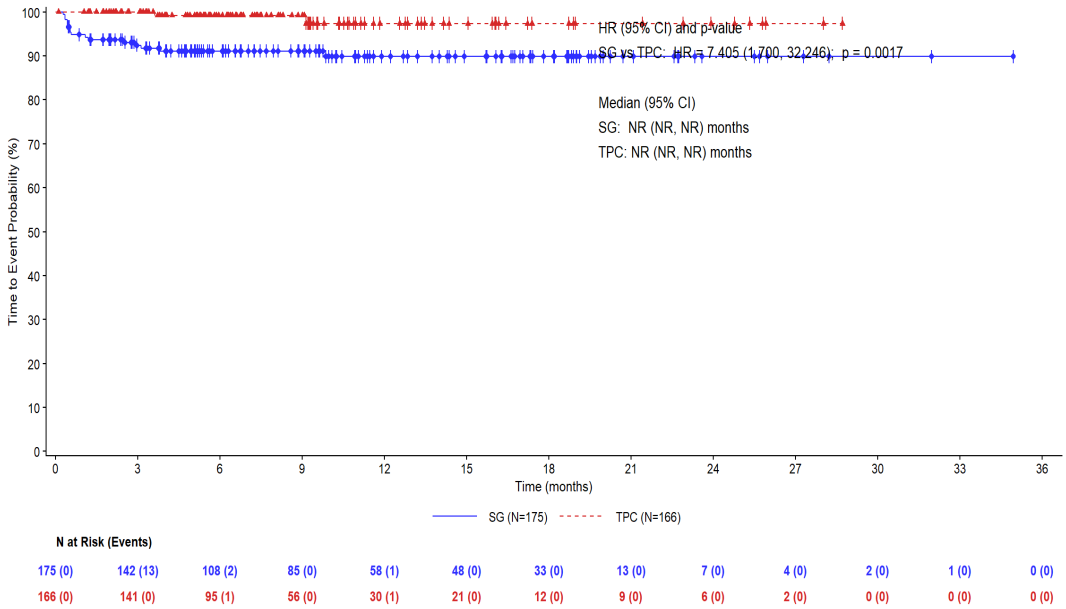


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige SUE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

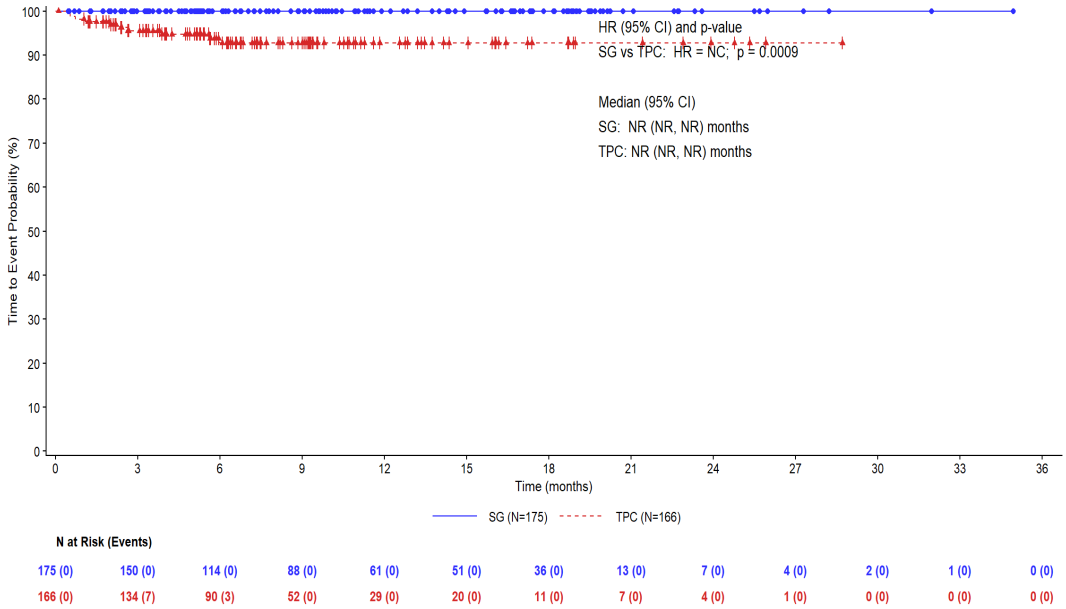


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige SUE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
PT Thrombozytopenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.1.7.3 Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Paclitaxel-Teilpopulation

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel-Teilpopulation]

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population SOC PT	SG			TPC			Behandlungs-effekt SG vs. TPC
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]
Paclitaxel-Teilpopulation							
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt	51	2 (3,9)	NR [NR; NR]	44	3 (6,8)	NR [NR; NR]	0,222 [0,023; 2,157] 0,1559
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt	51	4 (7,8)	NR [NR; NR]	44	3 (6,8)	NR [NR; NR]	1,030 [0,230; 4,617] 0,9697

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **SOC** **PT**	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt SG vs. TPC**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt	51	24 (47,1)	22,34 [2,04; NR]	44	7 (15,9)	NR [NR; NR]	**3,369 [1,445; 7,858] 0,0029**
PT Febrile Neutropenie	51	3 (5,9)	NR [NR; NR]	44	0 (0,0)	NR [NR; NR]	NC [NC; NC] 0,1161
PT Lymphopenie	51	2 (3,9)	NR [NR; NR]	44	3 (6,8)	NR [NR; NR]	0,456 [0,075; 2,772] 0,3824
PT Neutropenie	51	20 (39,2)	22,34 [3,48; NR]	44	3 (6,8)	NR [NR; NR]	**6,331 [1,872; 21,410] 0,0007**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt	51	10 (19,6)	NR [19,71; NR]	44	1 (2,3)	NR [NR; NR]	**6,915 [0,869; 55,004] 0,0342**
PT Diarrhoe	51	4 (7,8)	NR [NR; NR]	44	0 (0,0)	NR [NR; NR]	NC [NC; NC] 0,0630
PT Stomatitis	51	3 (5,9)	NR [NR; NR]	44	0 (0,0)	NR [NR; NR]	NC [NC; NC] 0,1714
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	51	5 (9,8)	NR [NR; NR]	44	4 (9,1)	NR [NR; NR]	0,920 [0,245; 3,446] 0,9011
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt	51	4 (7,8)	NR [NR; NR]	44	1 (2,3)	NR [NR; NR]	3,407 [0,381; 30,481] 0,2436
SOC Untersuchungen							
Gesamt	51	6 (11,8)	NR [19,42; NR]	44	3 (6,8)	NR [NR; NR]	1,158 [0,269; 4,989] 0,8439
PT Alaninamino-transferase erhöht	51	5 (9,8)	NR [19,42; NR]	44	2 (4,5)	NR [NR; NR]	1,338 [0,235; 7,608] 0,7422

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population SOC PT	SG			TPC			Behandlungs-effekt SG vs. TPC
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]
a: Kaplan-Meier-Methode b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells. c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik. Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigen sich in der Analyse der häufigen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen folgende fazitrelevante Unterschiede zuungunsten von SG:

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
  - Gesamt (HR [95-%-KI]: 3,369 [1,445; 7,858]; p = 0,0029)
  - PT Neutropenie (HR [95-%-KI]: 6,331 [1,872; 21,410]; p = 0,0007)

Zudem besteht folgender statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG, welcher nicht fazitrelevant ist:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - Gesamt (HR [95-%-KI]: 6,915 [0,869; 55,004]; p = 0,0342)

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

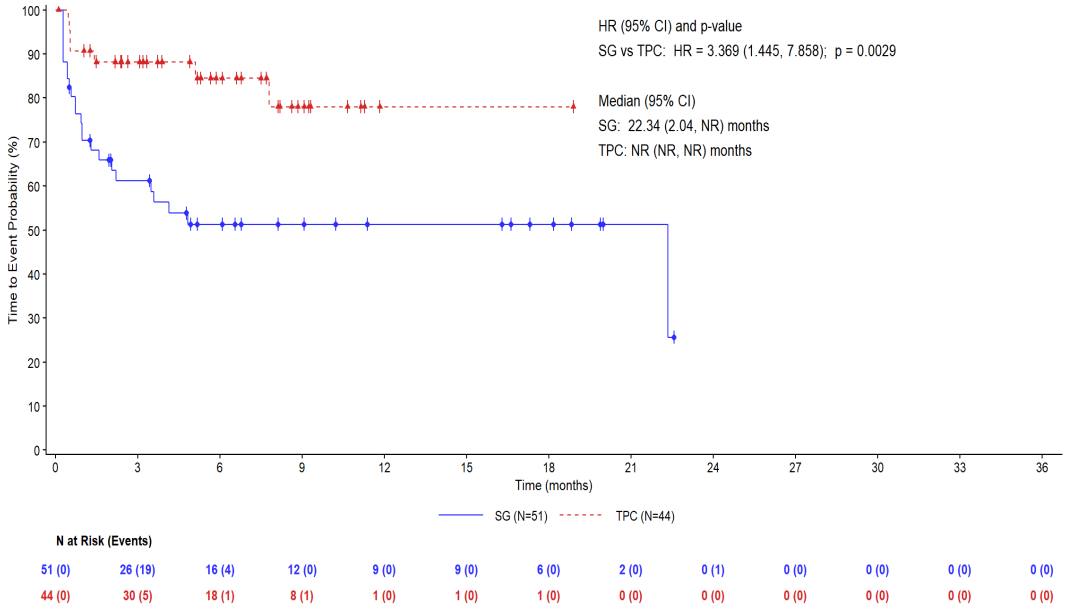


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

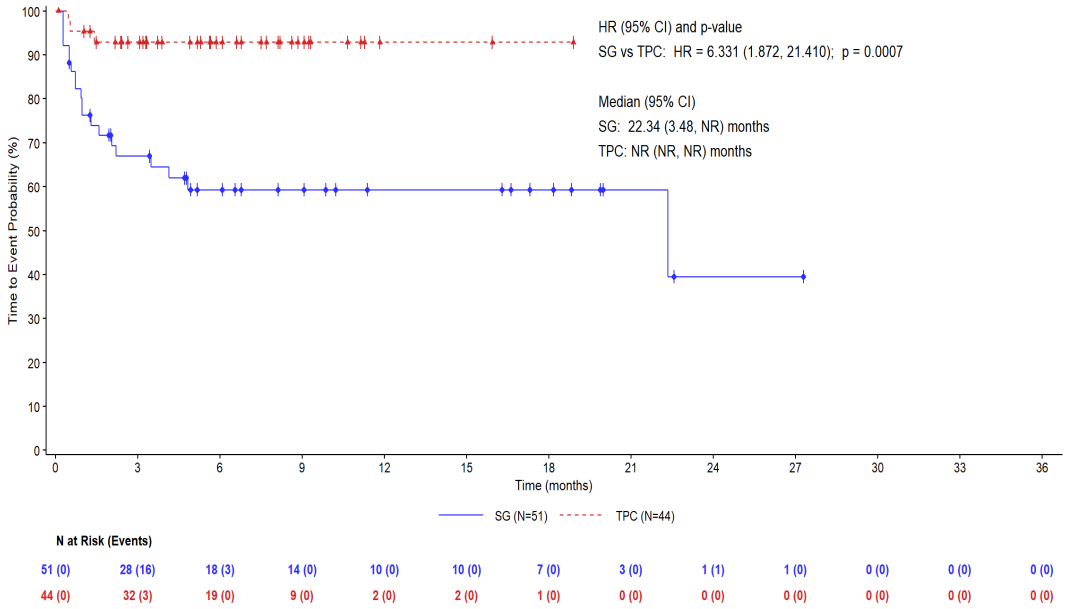


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Neutropenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

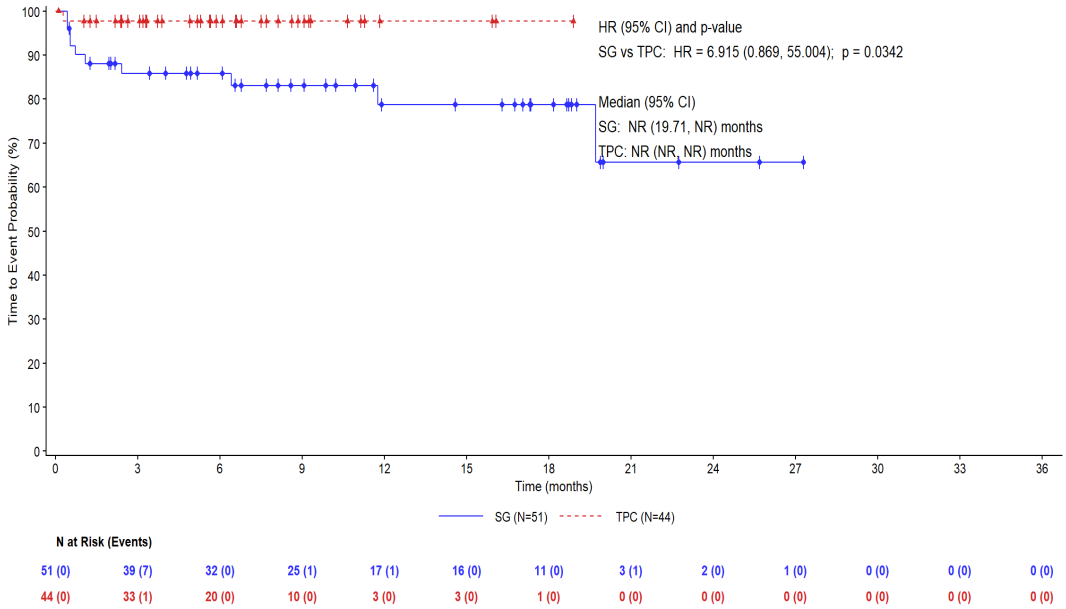


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **SOC** **PT**	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt** **SG vs. TPC**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation							
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt	124	10 (8,1)	NR [NR; NR]	122	8 (6,6)	NR [NR; NR]	1,062 [0,414; 2,719] 0,8998
PT Erschöpfung	124	6 (4,8)	NR [NR; NR]	122	6 (4,9)	NR [NR; NR]	0,830 [0,264; 2,606] 0,7496
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt	124	9 (7,3)	NR [NR; NR]	122	7 (5,7)	NR [NR; NR]	1,216 [0,452; 3,270] 0,6979

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **SOC** **PT**	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt SG vs. TPC**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt	124	61 (49,2)	11,17 [2,56; NR]	122	103 (84,4)	1,64 [1,05; 2,30]	**0,449 [0,324; 0,622] < 0,0001**
PT Anämie	124	5 (4,0)	NR [NR; NR]	122	35 (28,7)	NR [11,37; NR]	**0,119 [0,046; 0,303] < 0,0001**
PT Leukopenie	124	11 (8,9)	NR [23,66; NR]	122	31 (24,6)	NR [13,63; NR]	**0,305 [0,153; 0,611] 0,0004**
PT Neutropenie	124	54 (43,5)	21,39 [5,09; NR]	122	89 (73,0)	2,10 [1,41; 3,02]	**0,480 [0,340; 0,678] < 0,0001**
PT Thrombozyto-penie	124	2 (1,6)	NR [NR; NR]	122	35 (28,7)	17,31 [10,64; NR]	**0,043 [0,010; 0,178] < 0,0001**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt	124	23 (18,5)	NR [NR; NR]	122	6 (4,9)	NR [26,97; NR]	**4,007 [1,629; 9,855] 0,0011**
PT Diarrhoe	124	14 (11,3)	NR [NR; NR]	122	3 (2,5)	NR [26,97; NR]	**4,837 [1,387; 16,870] 0,0063**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	124	15 (12,1)	NR [NR; NR]	122	12 (9,8)	NR [28,85; NR]	1,173 [0,548; 2,512] 0,6819
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt	124	8 (6,5)	NR [NR; NR]	122	6 (4,9)	NR [NR; NR]	1,092 [0,376; 3,173] 0,8713
SOC Untersuchungen							
Gesamt	124	4 (3,2)	NR [NR; NR]	122	17 (13,9)	NR [NR; NR]	**0,218 [0,073; 0,647] 0,0026**
PT Alaninamino-transferase erhöht	124	3 (2,4)	NR [NR; NR]	122	13 (10,7)	NR [NR; NR]	**0,213 [0,061; 0,748] 0,0079**

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population SOC PT	SG			TPC			Behandlungs-effekt SG vs. TPC
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]
a: Kaplan-Meier-Methode b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells. c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik. Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigen sich in der Analyse der häufigen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen folgende fazitrelevante Unterschiede zuungunsten von SG:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - Gesamt (HR [95-%-KI]: 4,007 [1,629; 9,855]; p = 0,0011)
  - PT Diarrhoe (HR [95-%-KI]: 4,837 [1,387; 16,870]; p = 0,0063)

Demgegenüber stehen folgende fazitrelevante Vorteile von SG im Vergleich zu TPC:

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
  - Gesamt (HR [95-%-KI]: 0,449 [0,324; 0,622]; p < 0,0001)
  - PT Anämie (HR [95-%-KI]: 0,119 [0,046; 0,303]; p < 0,0001)
  - PT Leukopenie (HR [95-%-KI]: 0,305 [0,153; 0,611]; 0,0004)
  - PT Neutropenie (HR [95-%-KI]: 0,480 [0,340; 0,678]; p < 0,0001)
  - PT Thrombozytopenie (HR [95-%-KI]: 0,043 [0,010; 0,178]; p < 0,0001)
- SOC Untersuchungen
  - Gesamt (HR [95-%-KI]: 0,218 [0,073; 0,647]; p = 0,0026)
  - PT Alaninaminotransferase erhöht (HR [95-%-KI]: 0,213 [0,061; 0,748]; p = 0,0079)

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

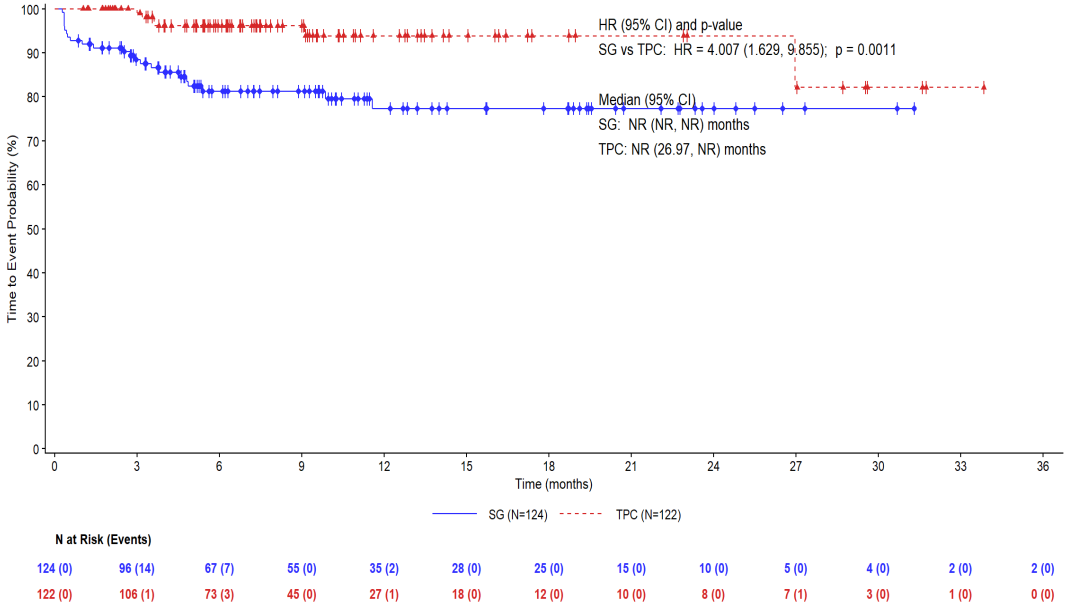


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

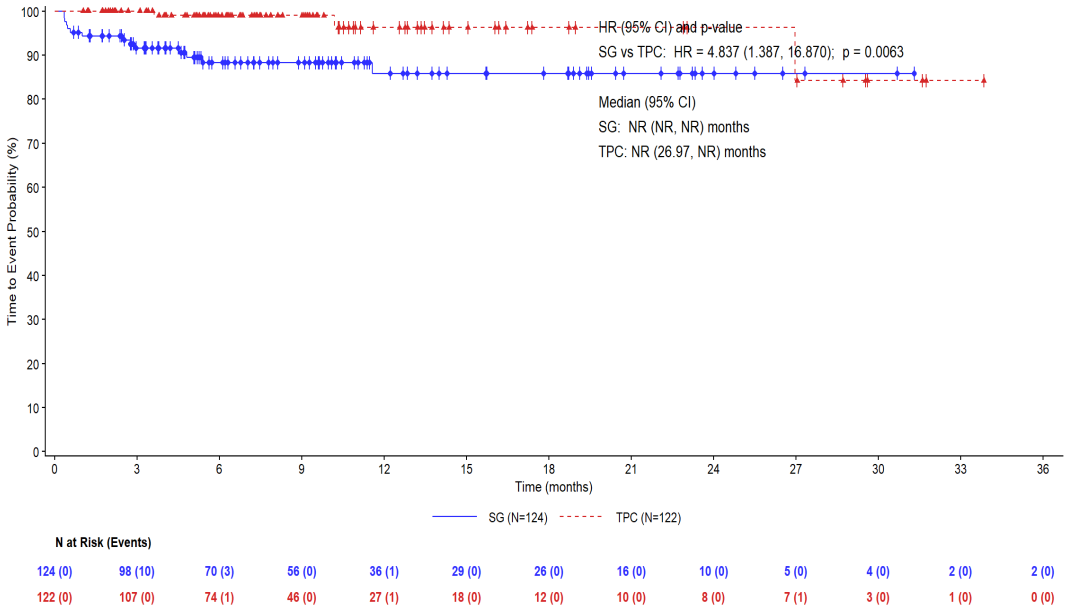


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Diarrhoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

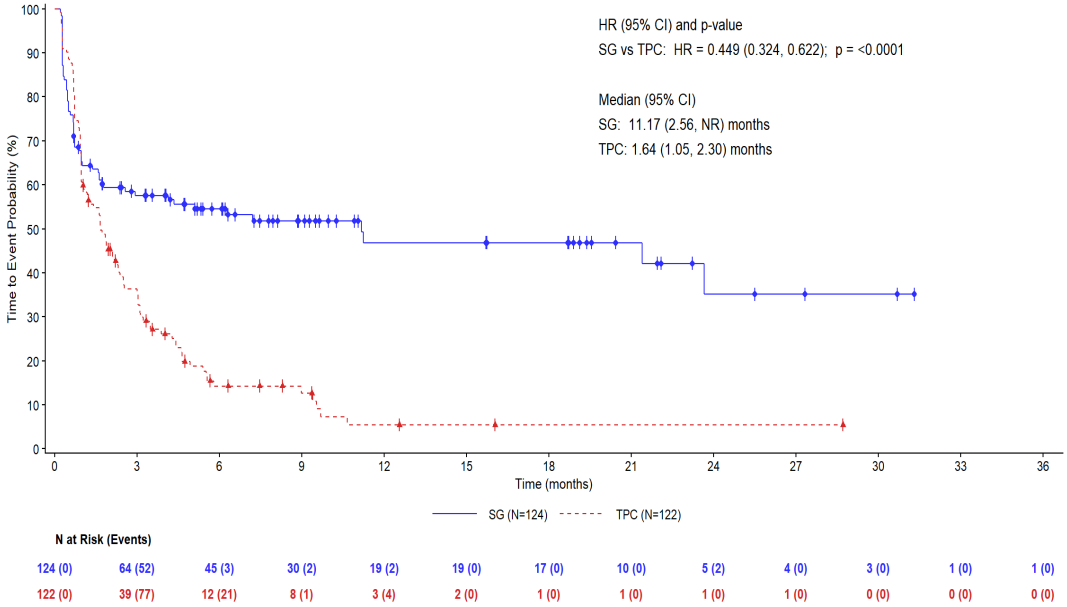


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

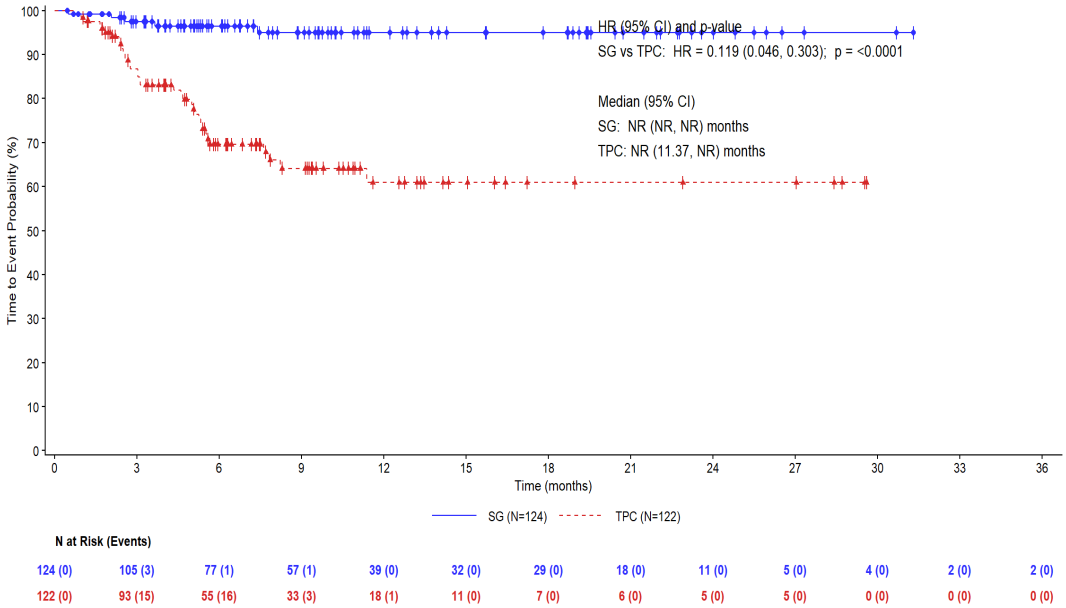


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Anämie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

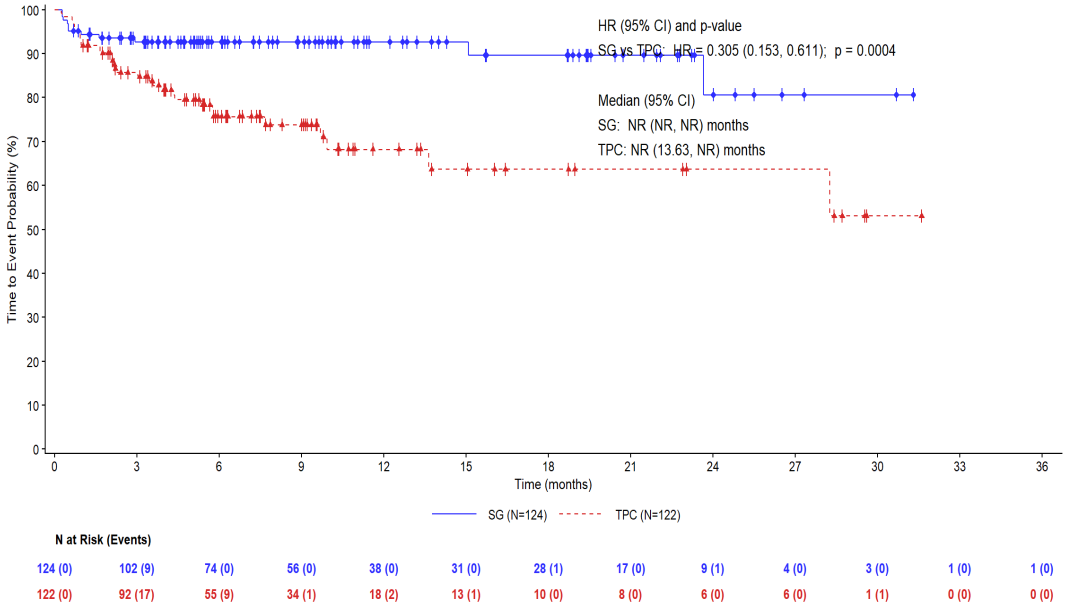


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Leukopenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

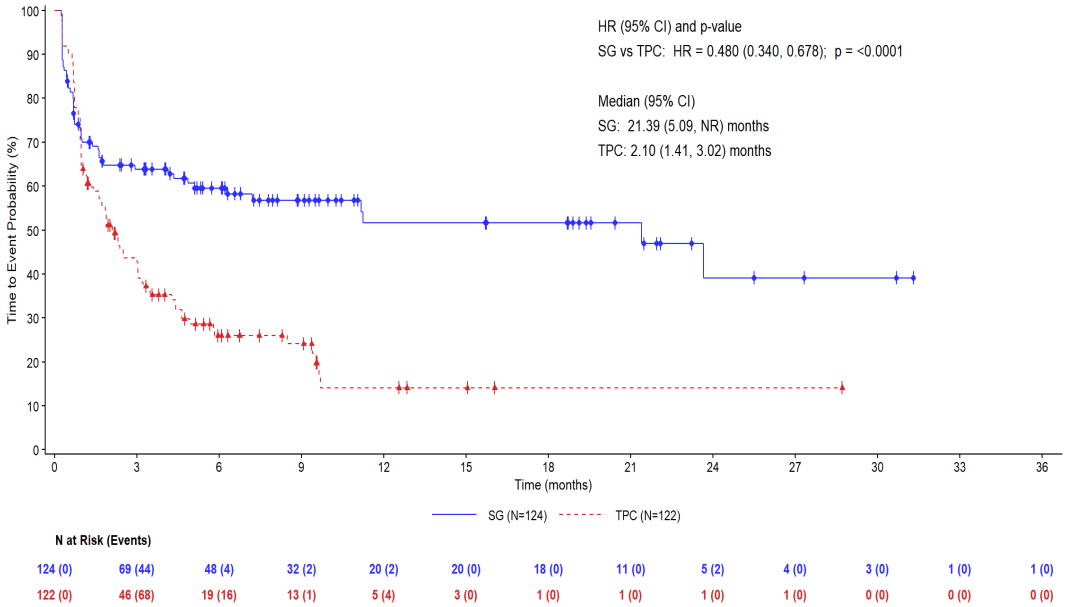


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Neutropenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

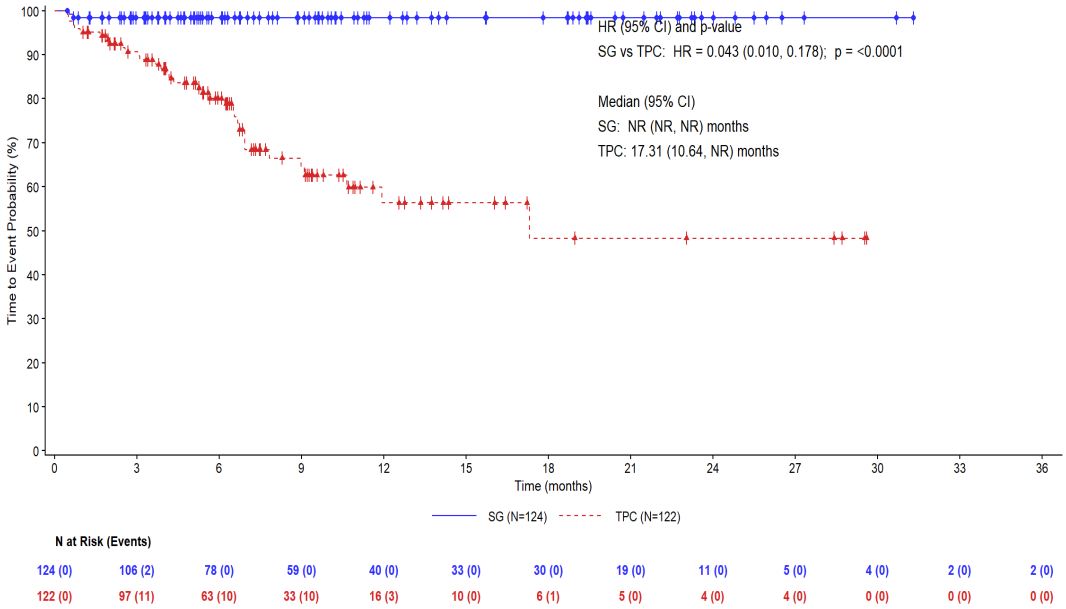


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Thrombozytopenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

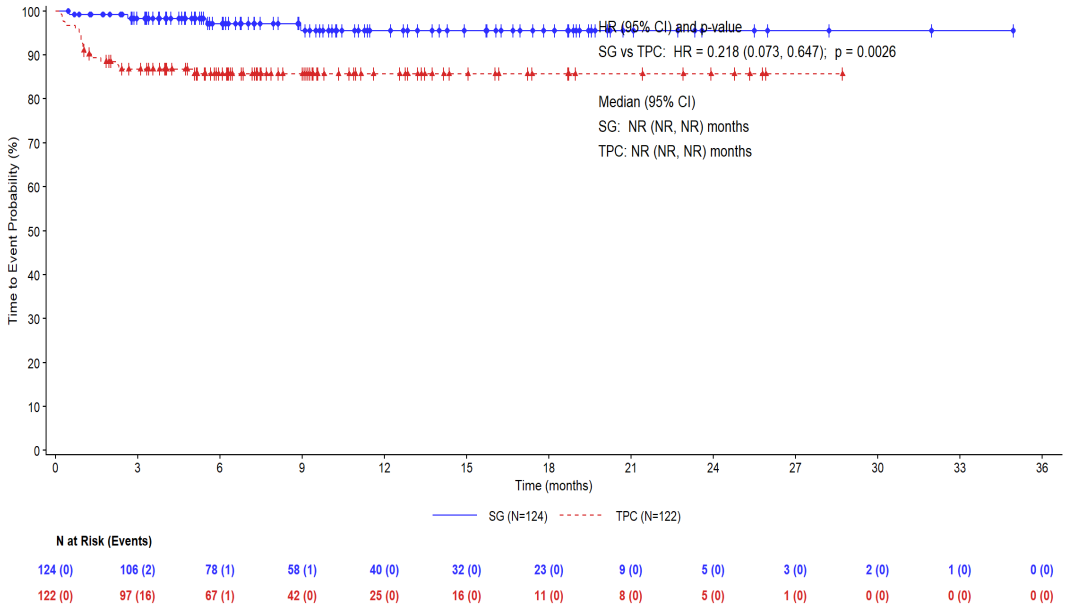


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Untersuchungen Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

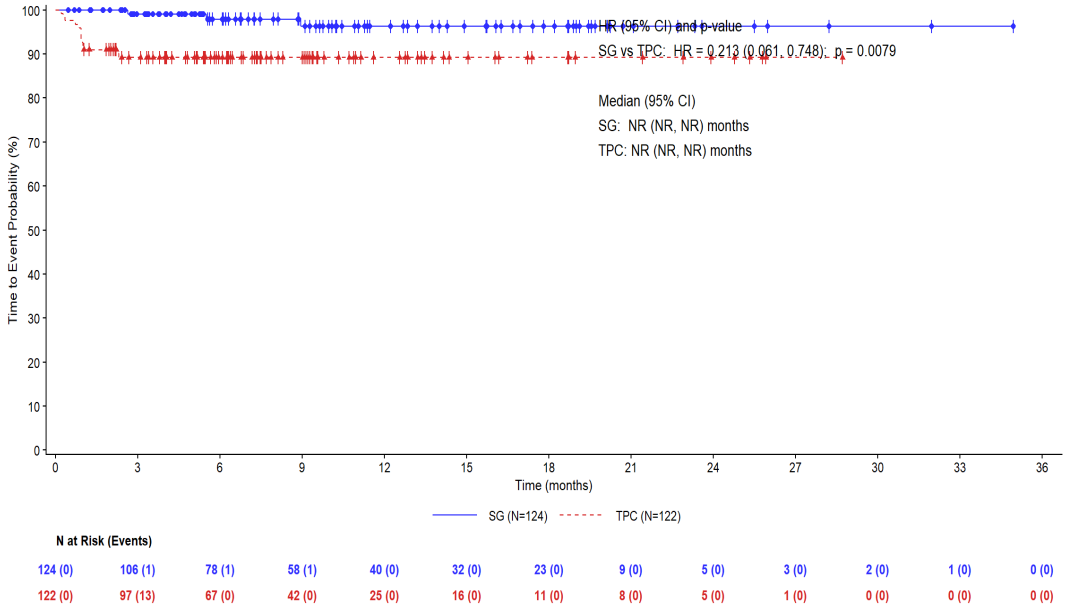


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Untersuchungen
PT Alaninaminotransferase erhöht [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **SOC** **PT**	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt** **SG vs. TPC**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)							
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt	175	12 (6,9)	NR [NR; NR]	166	11 (6,6)	NR [NR; NR]	0,813 [0,353; 1,874] 0,6272
PT Erschöpfung	175	8 (4,6)	NR [NR; NR]	166	8 (4,8)	NR [NR; NR]	0,716 [0,263; 1,946] 0,5112

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population SOC PT	SG			TPC			Behandlungs-effekt SG vs. TPC
	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt	175	13 (7,4)	NR [NR; NR]	166	10 (6,0)	NR [NR; NR]	1,158 [0,507; 2,648] 0,7269
PT Lungenembolie	175	5 (2,9)	NR [NR; NR]	166	5 (3,0)	NR [NR; NR]	0,942 [0,273; 3,253] 0,9243
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt	175	85 (48,6)	11,17 [3,58; 23,66]	166	110 (66,3)	2,53 [1,84; 3,48]	**0,653 [0,490; 0,872] 0,0030**
PT Anämie	175	6 (3,4)	NR [NR; NR]	166	36 (21,7)	NR [NR; NR]	**0,131 [0,055; 0,312] < 0,0001**
PT Febrile Neutropenie	175	8 (4,6)	NR [NR; NR]	166	3 (1,8)	NR [NR; NR]	2,570 [0,682; 9,687] 0,1478
PT Leukopenie	175	12 (6,9)	NR [23,66; NR]	166	32 (19,3)	NR [28,25; NR]	**0,296 [0,151; 0,579] 0,0002**
PT Lymphopenie	175	8 (4,6)	NR [NR; NR]	166	6 (3,6)	NR [NR; NR]	1,053 [0,362; 3,066] 0,9251
PT Neutropenie	175	74 (42,3)	22,34 [7,20; NR]	166	92 (55,4)	3,48 [2,37; 8,48]	**0,685 [0,502; 0,935] 0,0150**
PT Thrombozyto-penie	175	2 (1,1)	NR [NR; NR]	166	35 (21,1)	NR [17,31; NR]	**0,039 [0,009; 0,164] < 0,0001**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt	175	33 (18,9)	NR [NR; NR]	166	7 (4,2)	NR [26,97; NR]	**4,379 [1,934; 9,916] 0,0001**
PT Diarrhoe	175	18 (10,3)	NR [NR; NR]	166	3 (1,8)	NR [26,97; NR]	**5,581 [1,642; 18,972] 0,0019**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	175	20 (11,4)	NR [NR; NR]	166	16 (9,6)	NR [28,85; NR]	1,061 [0,548; 2,056] 0,8605

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **SOC** **PT**	**SG**			**TPC**			**Behandlungs-effekt** **SG vs. TPC**
	N	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]; p-Wert[c]**
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt	175	12 (6,9)	NR [NR; NR]	166	7 (4,2)	NR [NR; NR]	1,350 [0,526; 3,464] 0,5319
SOC Untersuchungen							
Gesamt	175	10 (5,7)	NR [NR; NR]	166	20 (12,0)	NR [NR; NR]	**0,411 [0,191; 0,885] 0,0191**
PT Alaninamino-transferase erhöht	175	8 (4,6)	NR [NR; NR]	166	15 (9,0)	NR [NR; NR]	0,429 [0,180; 1,024] 0,0501
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamt	175	2 (1,1)	NR [NR; NR]	166	8 (4,8)	NR [NR; NR]	**0,188 [0,039; 0,903] 0,0205**

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

a: Kaplan-Meier-Methode
b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigen sich in der Analyse der häufigen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen folgende fazitrelevante Unterschiede zuungunsten von SG:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - Gesamt (HR [95-%-KI]: 4,379 [1,934; 9,916]; p = 0,0001)
  - PT Diarrhoe (HR [95-%-KI]: 5,581 [1,642; 18,972]; p = 0,0019)

Demgegenüber stehen folgende fazitrelevante Vorteile von SG im Vergleich zu TPC:

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
  - Gesamt (HR [95-%-KI]: 0,653 [0,490; 0,872]; p = 0,0030)
  - PT Anämie (HR [95-%-KI]: 0,131 [0,055; 0,312]; p < 0,0001)

  - PT Leukopenie (HR [95-%-KI]: 0,296 [0,151; 0,579]; p = 0,0002)
  - PT Neutropenie (HR [95-%-KI]: 0,685 [0,502; 0,935]; p = 0,0150)
  - PT Thrombozytopenie (HR [95-%-KI]: 0,039 [0,009; 0,164]; p < 0,0001)
- SOC Untersuchungen
  - Gesamt (HR [95-%-KI]: 0,411 [0,191; 0,885]; p = 0,0191)
- SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
  - Gesamt (HR [95-%-KI]: 0,188 [0,039; 0,903]; p = 0,0205)

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend dargestellt.

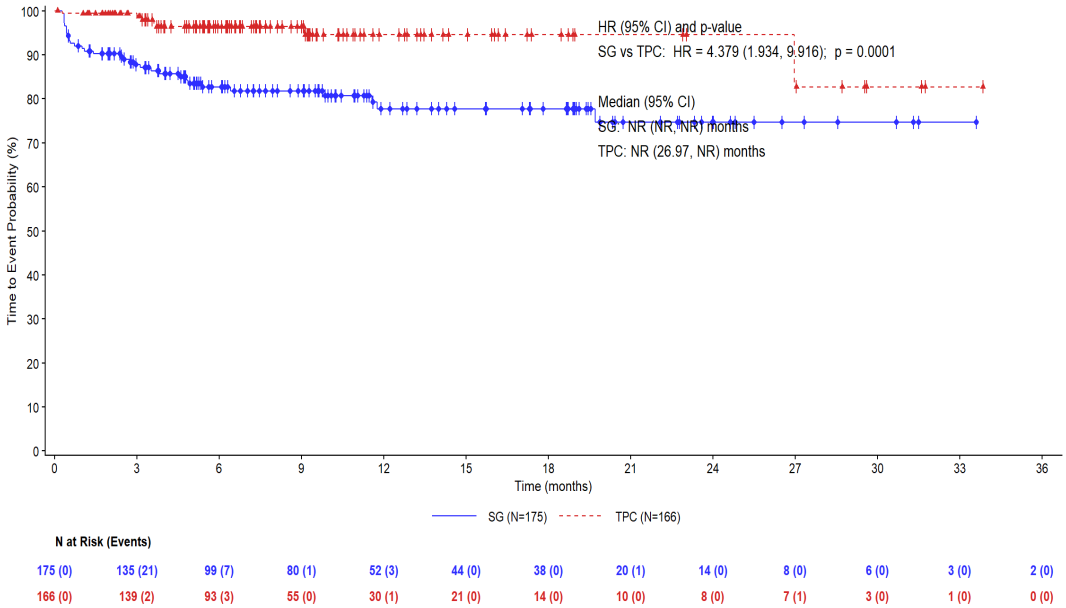


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

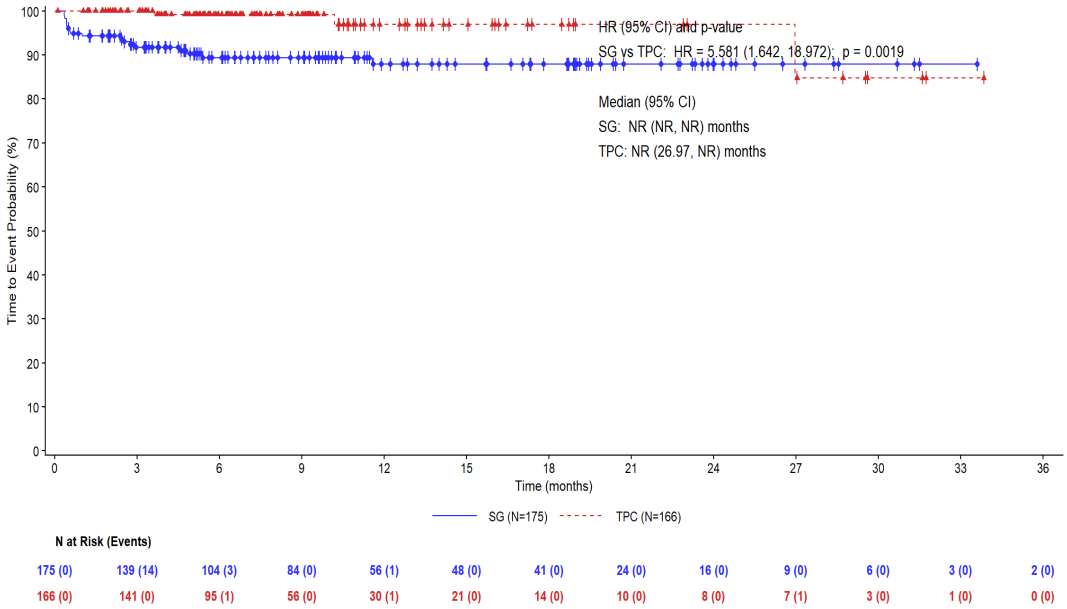


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Diarrhoe [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

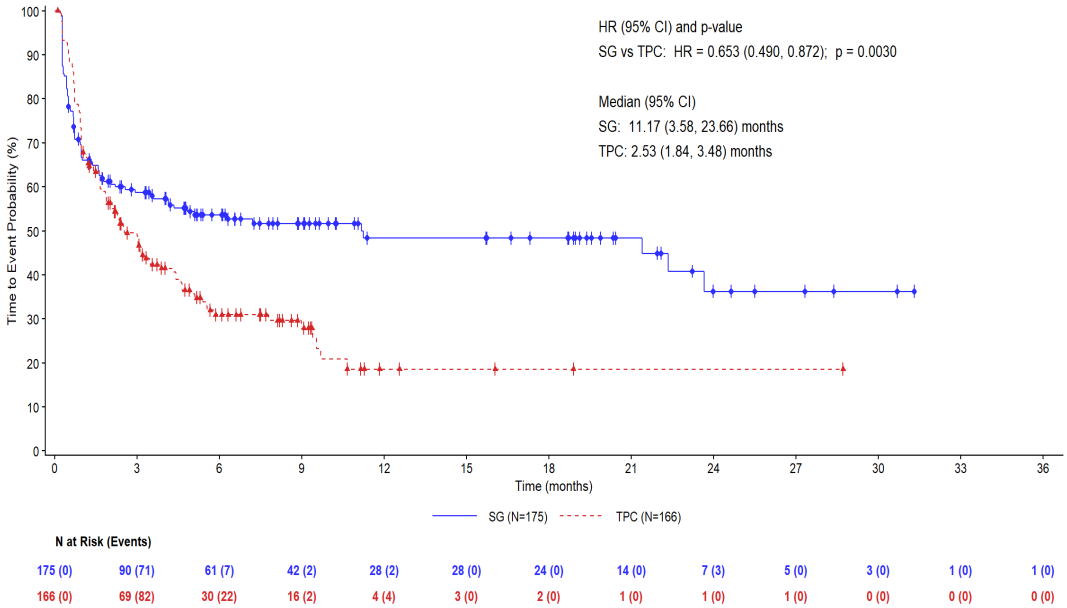


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

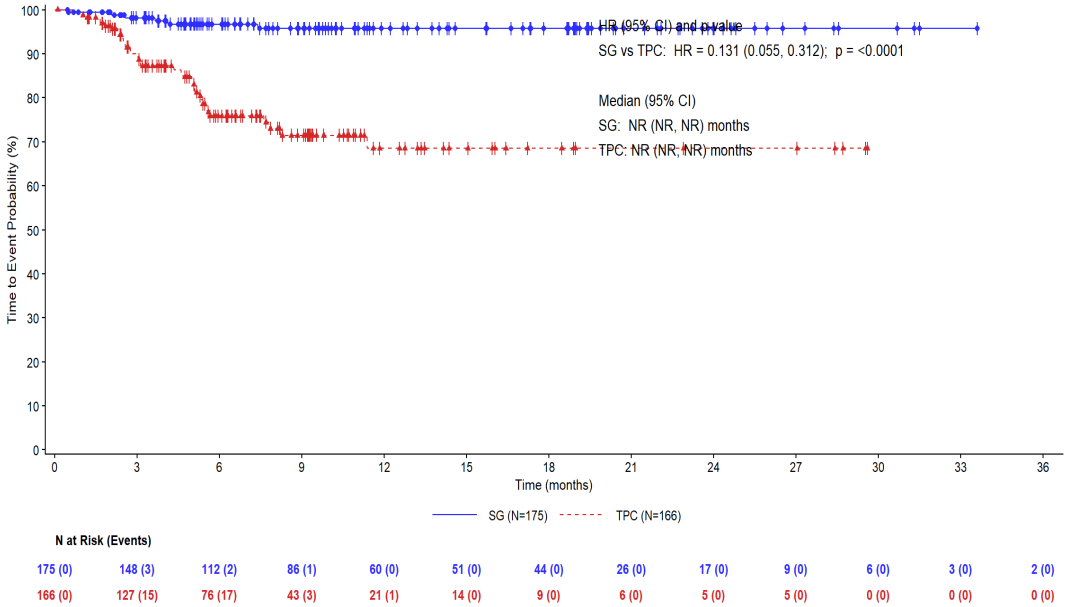


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Anämie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

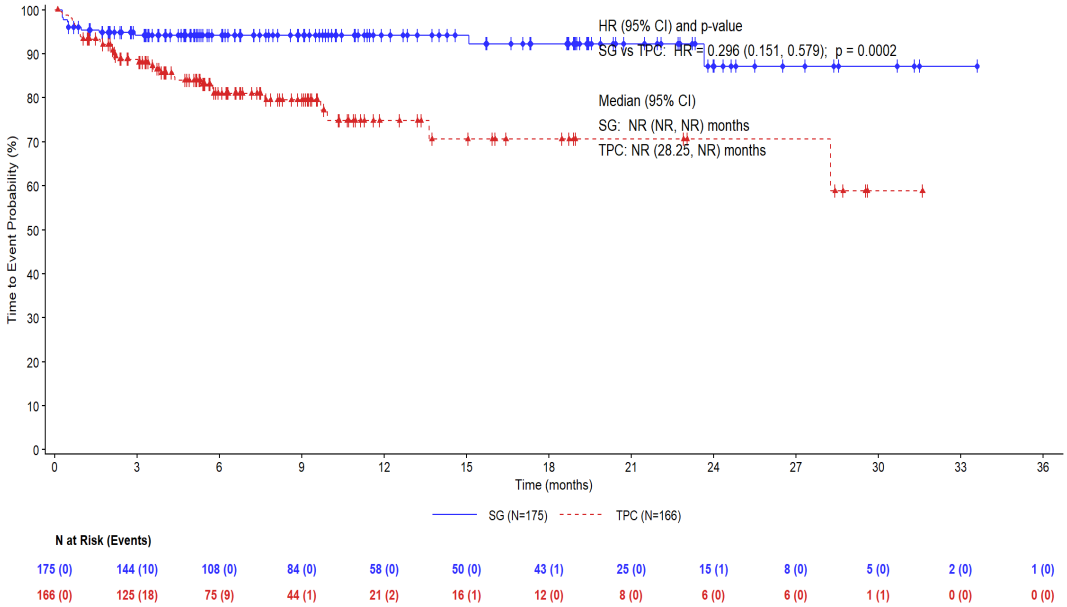


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Leukopenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

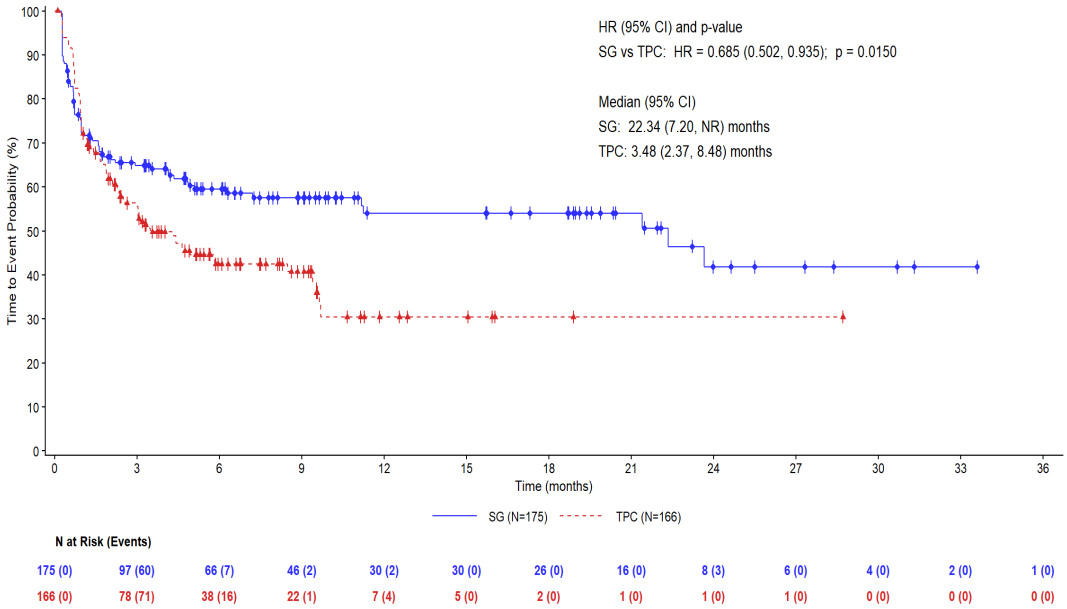


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Neutropenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

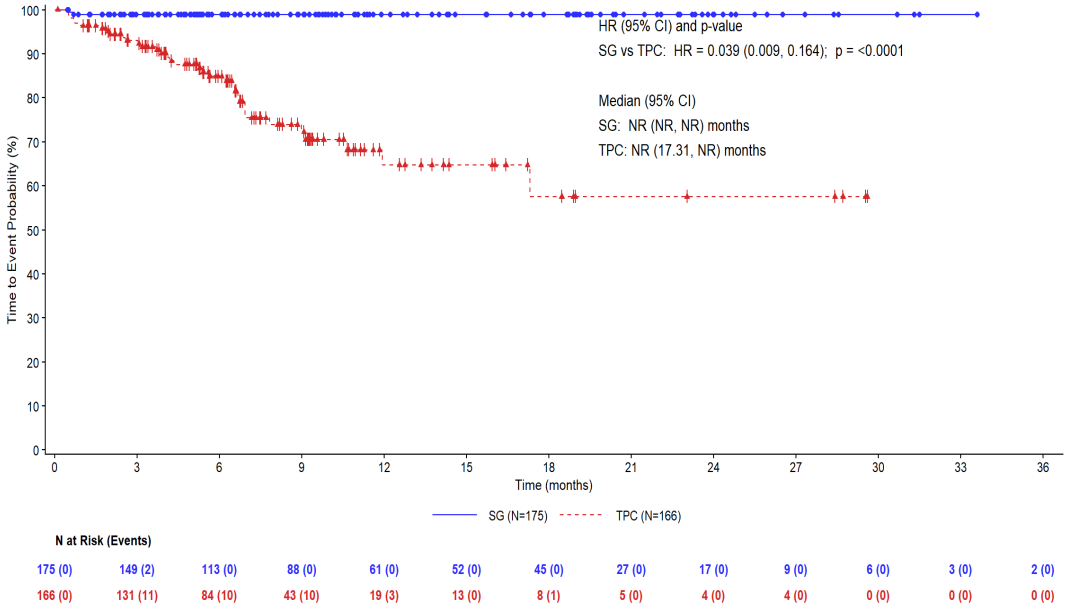


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Thrombozytopenie [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

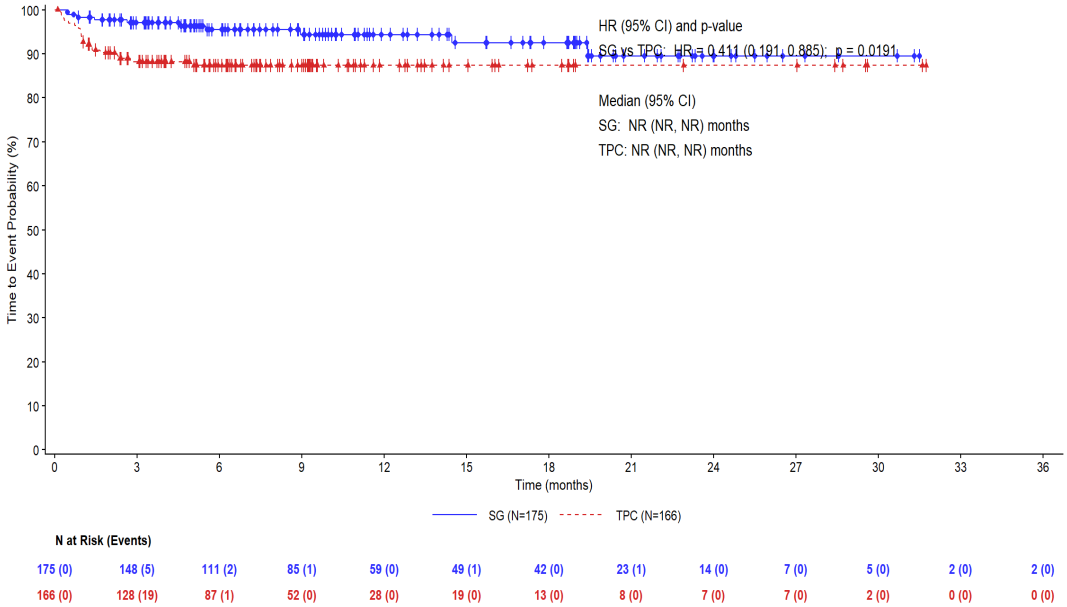


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Untersuchungen Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

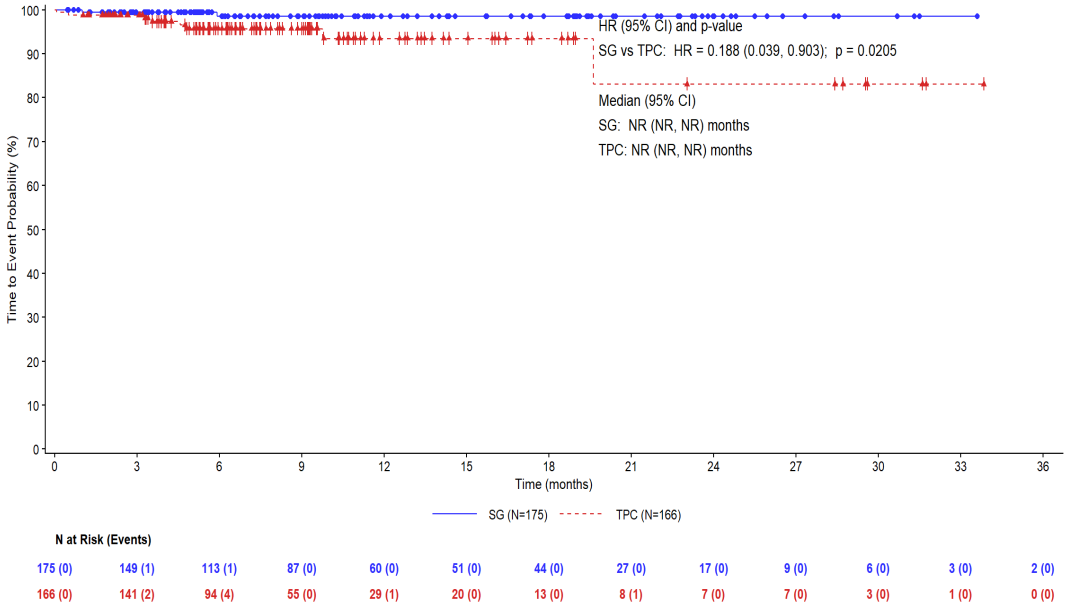


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses für häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Gesamt [Studie ASCENT-03, Datenschnitt: 22. April 2026; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.1.7.4 Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT (deskriptiv)

Paclitaxel-Teilpopulation

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel-Teilpopulation]

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **SOC** **PT**	**SG**		**TPC**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Paclitaxel-Teilpopulation				
Therapieabbruch aufgrund UE	51	4 (7,8)	44	6 (13,6)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Gesamt	51	0 (0,0)	44	1 (2,3)
PT Erschöpfung	51	0 (0,0)	44	1 (2,3)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Gesamt	51	1 (2,0)	44	0 (0,0)
PT Interstitielle Lungenerkrankung	51	1 (2,0)	44	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gesamt	51	1 (2,0)	44	0 (0,0)
PT Diarrhoe	51	1 (2,0)	44	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Gesamt	51	0 (0,0)	44	1 (2,3)
PT Hautödem	51	0 (0,0)	44	1 (2,3)
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Gesamt	51	0 (0,0)	44	1 (2,3)
PT Periphere Neuropathie	51	0 (0,0)	44	1 (2,3)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gesamt	51	1 (2,0)	44	1 (2,3)
PT Nagelbettinfektion	51	0 (0,0)	44	1 (2,3)
PT Urosepsis	51	1 (2,0)	44	0 (0,0)
SOC Psychiatrische Erkrankungen				
Gesamt	51	1 (2,0)	44	0 (0,0)
PT Unruhe	51	1 (2,0)	44	0 (0,0)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Gesamt	51	0 (0,0)	44	1 (2,3)
PT Myalgie	51	0 (0,0)	44	1 (2,3)

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population SOC PT	SG		TPC	
	N	n (%)	N	n (%)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Gesamt	51	0 (0,0)	44	1 (2,3)
PT Infusionsbedingte Reaktion	51	0 (0,0)	44	1 (2,3)
Analysesets: mSAF Datenschnitt: 22. April 2026 Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation]

Studie: ASCENT-03 (Teil-)Population SOC PT	SG		TPC	
	N	n (%)	N	n (%)
Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation				
Therapieabbruch aufgrund UE	124	5 (4,0)	122	23 (18,9)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Gesamt	124	0 (0,0)	122	1 (0,8)
PT Erschöpfung	124	0 (0,0)	122	1 (0,8)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Gesamt	124	2 (1,6)	122	1 (0,8)
PT Interstitielle Lungenerkrankung	124	1 (0,8)	122	0 (0,0)
PT Lungenembolie	124	0 (0,0)	122	1 (0,8)
PT Pneumonitis	124	1 (0,8)	122	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Gesamt	124	1 (0,8)	122	14 (11.5)
PT Anämie	124	0 (0,0)	122	2 (1,6)
PT Febrile Neutropenie	124	1 (0,8)	122	0 (0,0)
PT Neutropenie	124	0 (0,0)	122	3 (2,5)
PT Thrombozytopenie	124	0 (0,0)	122	9 (7,4)

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **SOC** **PT**	**SG**		**TPC**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gesamt	124	1 (0,8)	122	0 (0,0)
PT Neutropene Kolitis	124	1 (0,8)	122	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Gesamt	124	0 (0,0)	122	1 (0,8)
PT Ekzem	124	0 (0,0)	122	1 (0,8)
SOC Erkrankungen des Immunsystems				
Gesamt	124	0 (0,0)	122	2 (1,6)
PT Überempfindlichkeit	124	0 (0,0)	122	2 (1,6)
SOC Herzerkrankungen				
Gesamt	124	0 (0,0)	122	1 (0,8)
PT Kongestive Herzinsuffizienz	124	0 (0,0)	122	1 (0,8)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen				
Gesamt	124	0 (0,0)	122	1 (0,8)
PT Hypertransaminasämie	124	0 (0,0)	122	1 (0,8)
SOC Psychiatrische Erkrankungen				
PT Panikattacke	124	0 (0,0)	122	1 (0,8)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Gesamt	124	1 (0,8)	122	2 (1,6)
PT Infusionsbedingte Reaktion	124	1 (0,8)	122	2 (1,6)

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population]

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **SOC** **PT**	**SG**		**TPC**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)				
Therapieabbruch aufgrund UE	175	9 (5,1)	166	29 (17,5)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Gesamt	175	0 (0,0)	166	2 (1,2)
PT Erschöpfung	175	0 (0,0)	166	2 (1,2)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Gesamt	175	3 (1,7)	166	1 (0,6)
PT Interstitielle Lungenerkrankung	175	2 (1,1)	166	0 (0,0)
PT Lungenembolie	175	0 (0,0)	166	1 (0,6)
PT Pneumonitis	175	1 (0,6)	166	0 (0,0)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Gesamt	175	1 (0,6)	166	14 (8,4)
PT Anämie	175	0 (0,0)	166	2 (1,2)
PT Febrile Neutropenie	175	1 (0,6)	166	0 (0,0)
PT Neutropenie	175	0 (0,0)	166	3 (1,8)
PT Thrombozytopenie	175	0 (0,0)	166	9 (5,4)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gesamt	175	2 (1,1)	166	0 (0,0)
PT Diarrhoe	175	1 (0,6)	166	0 (0,0)
PT Neutropene Kolitis	175	1 (0,6)	166	0 (0,0)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Gesamt	175	0 (0,0)	166	2 (1,2)
PT Ekzem	175	0 (0,0)	166	1 (0,6)
PT Hautödem	175	0 (0,0)	166	1 (0,6)
SOC Erkrankungen des Immunsystems				
Gesamt	175	0 (0,0)	166	2 (1,2)
PT Überempfindlichkeit	175	0 (0,0)	166	2 (1,2)
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Gesamt	175	0 (0,0)	166	1 (0,6)

Studie: ASCENT-03 **(Teil-)Population** **SOC** **PT**	**SG**		**TPC**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
PT Periphere Neuropathie	175	0 (0,0)	166	1 (0,6)
SOC Herzerkrankungen				
Gesamt	175	0 (0,0)	166	1 (0,6)
PT Kongestive Herzinsuffizienz	175	0 (0,0)	166	1 (0,6)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gesamt	175	1 (0,6)	166	1 (0,6)
PT Nagelbettinfektion	175	0 (0,0)	166	1 (0,6)
PT Urosepsis	175	1 (0,6)	166	0 (0,0)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen				
Gesamt	175	0 (0,0)	166	1 (0,6)
PT Hypertransaminasämie	175	0 (0,0)	166	1 (0,6)
SOC Psychiatrische Erkrankungen				
Gesamt	175	1 (0,6)	166	0 (0,0)
PT Panikattacke	175	0 (0,0)	166	1 (0,6)
PT Unruhe	175	1 (0,6)	166	0 (0,0)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Gesamt	175	0 (0,0)	166	1 (0,6)
PT Myalgie	175	0 (0,0)	166	1 (0,6)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Gesamt	175	1 (0,6)	166	3 (1,8)
PT Infusionsbedingte Reaktion	175	1 (0,6)	166	3 (1,8)

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [22]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

[16] unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wurden Subgruppenanalysen für alle in der Studie ASCENT-03 präspezifizierten Subgruppenmerkmale und Stratifizierungsfaktoren durchgeführt (siehe Tabelle 4-55).

Tabelle 4-55: Durchgeführte Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal	**Kategoriale Operationalisierung**
Alter bei Randomisierung	< 65 vs. ≥ 65
Vor Randomisierung festgelegte TPC	Paclitaxel vs. Carboplatin+Gemcitabin
ECOG-PS zu Baseline	0 vs. 1
Lebermetastasen	Ja vs. nein
Hirnmetastasen	Ja vs. nein
Krankheitsfreies Intervall	De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting
Geografische Region	USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt
Abstammung	Weiß vs. asiatisch vs. andere
Menopausenstatus	Prämenopausal vs. postmenopausal
BRCA1/2-Mutationsstatus zu Baseline	Mutiert vs. Wildtyp
PD-L1 CPS	< 1 vs. 1 bis < 10 vs. ≥ 10
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Da in die Studie ASCENT-03 mit Ausnahme von drei Männern nur Frauen eingeschlossen wurden, ist eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht nicht möglich. Eine mögliche Effektmodifikation durch das Alter der Patient/-innen wird durch das Subgruppenmerkmal „Alter bei Randomisierung“ und die Subgruppen „< 65 Jahre“ und „≥ 65 Jahre“ adressiert. Die Krankheitsschwere wird anhand der Subgruppenmerkmale „Vor Randomisierung festgelegte TPC“ (siehe auch Ausführungen in den Abschnitten 4.2.1 und 4.3.1.2.1), „ECOG-PS zu Baseline“, „Lebermetastasen“ und „Hirnmetastasen“ erfasst. In internationalen, multizentrischen Studien ist aufgrund der großen Anzahl an Zentren und Ländern mit teilweise wenigen Studienteilnehmern die Durchführung von Subgruppenanalysen nach Zentren und Ländern häufig nicht zielführend. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher stellvertretend eine Subgruppenanalyse nach „Geografische Region“ dargestellt, welche zugleich einen der Stratifizierungsfaktoren abbildet. Darüber hinaus wurde eine Subgruppenanalyse zum zweiten Stratifizierungsfaktor „Krankheitsfreies Intervall“ durchgeführt.

Entsprechend der Modulvorlage werden Subgruppenanalysen nur dann als relevant erachtet, wenn mindestens zehn Patient/-innen pro Subgruppe in die Analyse eingehen und bei binären Endpunkten zudem in einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse beobachtet wurden. Andernfalls werden keine p-Werte aus Interaktionstests dargestellt und auf eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppe verzichtet. Für UE nach SOC und PT wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der gesamten nutzenbewertungsrelevanten Population vorliegt.

Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie: ASCENT-03 **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Alter**	**Vor Randomisierung festgelegte TPC**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Lebermetastasen**	**Hirnmetastasen**	**Krankheitsfreies Intervall**	**Geografische Region**	**Abstammung**	**Menopausenstatus**	***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline**	**PD-L1 CPS[a]**
Gesamtmortalität											
OS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität											
PFS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PGI-S	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PGI-C	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit: UE											

Studie: ASCENT-03 **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Alter**	**Vor Randomisierung festgelegte TPC**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Lebermetastasen**	**Hirnmetastasen**	**Krankheitsfreies Intervall**	**Geografische Region**	**Abstammung**	**Menopausenstatus**	***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline**	**PD-L1 CPS[a]**
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Häufige UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Häufige SUE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Die ursprünglich präspezifizierte Unterteilung der Subgruppenmerkmale (CPS < 1 vs. CPS 1 bis <10 vs. CPS ≥ 10) führte zu Subgruppen von < 10 zehn Patient/-innen. Entsprechend den methodischen Anforderungen im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung wurden daher Merkmalsausprägungen zusammengefasst. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppenanalysen zum Merkmal PD-L1 CPS wurden basierend auf Merkmalsausprägungen „CPS < 1 und CPS ≥ 1“ durchgeführt.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-57 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 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für alle Endpunkte der Studie ASCENT-03 (Paclitaxel-Teilpopulation)

Studie: ASCENT-03 Endpunkt	**Alter**	**Vor Randomisierung festgelegte TPC**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Lebermetastasen**	**Hirnmetastasen**	**Krankheitsfreies Intervall[a]**	**Geografische Region**	**Abstammung[b]**	**Menopausenstatus**	***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline**	**PD-L1 CPS[c]**
Gesamtmortalität											
OS	0,2869	n.d.	0,5600	0,4863	n.d.	0,3338	0,3110	0,3255	0,7659	n.d.	0,6883
Morbidität											
PFS	0,8780	n.d.	**0,0108**	0,4867	n.d.	0,7889	0,8066	0,8940	0,9906	n.d.	0,3677
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)											
Erschöpfung	0,811	n.d.	0,460	n.d.	n.d.	n.d.	0,458	n.d.	n.d.	n.d.	0,273
Übelkeit und Erbrechen	0,464	n.d.	0,993	n.d.	n.d.	n.d.	0,346	n.d.	n.d.	n.d.	0,990
Schmerzen	0,846	n.d.	0,522	n.d.	n.d.	n.d.	0,276	n.d.	n.d.	n.d.	0,290
EORTC QLQ-C30 (Einzelsymptome)											
Dyspnoe	0,700	n.d.	0,597	n.d.	n.d.	n.d.	0,099	n.d.	n.d.	n.d.	0,876
Schlaflosigkeit	0,578	n.d.	0,518	n.d.	n.d.	n.d.	0,069	n.d.	n.d.	n.d.	0,053
Appetitverlust	0,484	n.d.	0,294	n.d.	n.d.	n.d.	0,513	n.d.	n.d.	n.d.	0,797
Obstipation	0,342	n.d.	0,444	n.d.	n.d.	n.d.	0,343	n.d.	n.d.	n.d.	0,318
Diarrhoe	0,062	n.d.	0,556	n.d.	n.d.	n.d.	0,356	n.d.	n.d.	n.d.	0,170
EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)											

Studie: ASCENT-03 Endpunkt	**Alter**	**Vor Randomisierung festgelegte TPC**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Lebermetastasen**	**Hirnmetastasen**	**Krankheitsfreies Intervall[a]**	**Geografische Region**	**Abstammung[b]**	**Menopausenstatus**	***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline**	**PD-L1 CPS[c]**
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,699	n.d.	0,130	n.d.	n.d.	n.d.	0,464	n.d.	n.d.	n.d.	0,677
Symptome im Brustbereich	0,564	n.d.	0,373	n.d.	n.d.	n.d.	0,945	n.d.	n.d.	n.d.	0,027
Symptome im Armbereich	0,728	n.d.	0,654	n.d.	n.d.	n.d.	0,209	n.d.	n.d.	n.d.	0,146
Belastung durch Haarausfall	0,995	n.d.	0,236	n.d.	n.d.	n.d.	NC	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PGI-S	0,995	n.d.	0,647	n.d.	n.d.	n.d.	0,995	n.d.	n.d.	n.d.	0,995
PGI-C	0,175	n.d.	0,170	n.d.	n.d.	n.d.	0,216	n.d.	n.d.	n.d.	0,910
EQ-5D-5L VAS	0,216	n.d.	0,810	n.d.	n.d.	n.d.	0,520	n.d.	n.d.	n.d.	0,631
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)											
Globaler Gesundheitsstatus	0,846	n.d.	0,655	n.d.	n.d.	n.d.	0,961	n.d.	n.d.	n.d.	0,307
Körperliche Funktion	0,878	n.d.	0,490	n.d.	n.d.	n.d.	0,590	n.d.	n.d.	n.d.	0,057
Rollenfunktion	0,303	n.d.	0,562	n.d.	n.d.	n.d.	0,937	n.d.	n.d.	n.d.	0,818
Kognitive Funktion	0,748	n.d.	0,643	n.d.	n.d.	n.d.	0,374	n.d.	n.d.	n.d.	0,381
Emotionale Funktion	0,051	n.d.	0,689	n.d.	n.d.	n.d.	0,363	n.d.	n.d.	n.d.	0,106
Soziale Funktion	0,844	n.d.	0,526	n.d.	n.d.	n.d.	0,626	n.d.	n.d.	n.d.	0,742
EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)											

Studie: ASCENT-03 Endpunkt	**Alter**	**Vor Randomisierung festgelegte TPC**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Lebermetastasen**	**Hirnmetastasen**	**Krankheitsfreies Intervall[a]**	**Geografische Region**	**Abstammung[b]**	**Menopausenstatus**	***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline**	**PD-L1 CPS[c]**
Körperbild	0,633	n.d.	0,289	n.d.	n.d.	n.d.	0,719	n.d.	n.d.	n.d.	0,695
sexuelle Aktivität	0,093	n.d.	0,623	n.d.	n.d.	n.d.	0,350	n.d.	n.d.	n.d.	0,850
Freude an Sex	NC	n.d.	1,000	n.d.	n.d.	n.d.	0,997	n.d.	n.d.	n.d.	1,000
Zukunftsperspektive	0,899	n.d.	0,516	n.d.	n.d.	n.d.	0,989	n.d.	n.d.	n.d.	0,165
Sicherheit: UE											
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse											
UE	0,7631	n.d.	0,3545	0,4518	n.d.	0,8594	0,3568	0,9264	0,1982	n.d.	0,4697
SUE	0,2178	n.d.	**0,0024**	0,7548	n.d.	0,4588	0,4018	0,8812	0,7546	n.d.	0,2496
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	0,7682	n.d.	**0,0181**	0,9011	n.d.	0,9716	0,8921	0,4049	0,8832	n.d.	0,5593
Therapieabbruch aufgrund UE	0,3959	n.d.	0,0643	1,0000	n.d.	0,6418	0,9215	0,4131	0,2643	n.d.	0,4478
Häufige SUE nach SOC und PT											
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT											
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PT Neutropenie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Studie: ASCENT-03 **Endpunkt**	**Alter**	**Vor Randomisierung festgelegte TPC**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Lebermetastasen**	**Hirnmetastasen**	**Krankheitsfreies Intervall[a]**	**Geografische Region**	**Abstammung[b]**	**Menopausenstatus**	***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline**	**PD-L1 CPS[c]**

Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

Analysesets: mITT (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität); mSAF (Sicherheit)

Datenschnitte: 22. April 2026 (Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte); 27. Oktober 2025 (patientenberichtete Endpunkte)

a: Die ursprünglich präspezifizierte Unterteilung der Subgruppenmerkmale („De-novo-Erkankung“ vs „Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting“ vs. „Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting“) führte zu Subgruppen von < 10 Patient/-innen. Entsprechend den methodischen Anforderungen im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung wurden daher Merkmalsausprägungen zusammengefasst. Für die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppenanalysen der Paclitaxel-Teilpopulation zum Merkmal „Krankheitsfreies Intervall” wurden daher die Merkmalsausprägungen „Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting“ und „Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting“ zusammengefasst zur Kategorie „Rezidiv“.

b: Die ursprünglich präspezifizierte Unterteilung der Subgruppenmerkmale („weiß“ vs. „asiatisch“ vs. „andere“) führte zu Subgruppen von < 10 Patient/-innen. Entsprechend den methodischen Anforderungen im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung wurden daher Merkmalsausprägungen zusammengefasst. Für die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppenanalysen der Paclitaxel-Teilpopulation zum Merkmal „Abstammung“ wurden daher die Merkmalsausprägungen „asiatisch“ und „andere“ zusammengefasst zur Kategorie „andere“.

c: Die ursprünglich präspezifizierte Unterteilung der Subgruppenmerkmale („CPS < 1“ vs. „CPS 1 bis < 10“ vs. „CPS ≥ 10“) führte zu Subgruppen von < 10 Patient/-innen. Entsprechend den methodischen Anforderungen im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung wurden daher Merkmalsausprägungen zusammengefasst. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppenanalysen zum Merkmal PD-L1 CPS wurden basierend auf Merkmalsausprägungen „CPS < 1“ und „CPS ≥ 1“ durchgeführt.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für alle Endpunkte der Studie ASCENT-03 (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation)

Studie: ASCENT-03 Endpunkt	**Alter**	**Vor Randomisierung festgelegte TPC**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Lebermetastasen**	**Hirnmetastasen**	**Krankheitsfreies Intervall**	**Geografische Region**	**Abstammung**	**Menopausenstatus**	***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline**	**PD-L1 CPS[a]**
Gesamtmortalität											
OS	0,4900	n.d.	0,8916	0,4954	0,6168	0,3895	0,8491	0,5257	0,6467	0,1047	0,5691
Morbidität											
PFS	0,0980	n.d.	0,7281	0,3890	0,5103	0,6925	0,5853	0,7604	0,9463	0,2964	0,4020
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)											
Erschöpfung	0,822	n.d.	0,707	**0,034**	**0,015**	0,095	0,371	0,088	0,801	0,770	0,310
Übelkeit und Erbrechen	0,607	n.d.	0,506	0,587	0,909	**0,014**	0,502	0,616	0,374	0,551	0,072
Schmerzen	0,867	n.d.	0,941	0,527	0,747	0,227	0,767	0,805	0,272	0,292	0,477
EORTC QLQ-C30 (Einzelsymptome)											
Dyspnoe	0,667	n.d.	0,241	0,221	0,973	0,403	0,474	0,568	0,305	0,283	0,357
Schlaflosigkeit	0,915	n.d.	0,759	0,873	0,209	0,207	0,277	0,751	0,423	**0,049**	0,404
Appetitverlust	**0,021**	n.d.	0,120	0,095	0,839	0,306	0,166	0,972	0,938	0,506	0,336
Obstipation	0,430	n.d.	0,107	0,466	0,580	0,098	0,764	0,981	0,539	0,520	0,950
Diarrhoe	0,203	n.d.	0,965	0,498	0,150	**0,012**	0,252	0,591	0,709	0,602	0,800
EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)											
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,998	n.d.	0,099	0,894	0,891	0,087	0,344	0,516	0,241	0,492	0,991

Studie: ASCENT-03 Endpunkt	**Alter**	**Vor Randomisierung festgelegte TPC**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Lebermetastasen**	**Hirnmetastasen**	**Krankheitsfreies Intervall**	**Geografische Region**	**Abstammung**	**Menopausenstatus**	***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline**	**PD-L1 CPS[a]**
Symptome im Brustbereich	0,874	n.d.	0,917	0,680	0,938	0,063	0,168	0,869	0,756	0,830	0,807
Symptome im Armbereich	0,920	n.d.	0,279	0,417	0,675	0,054	0,598	0,757	0,059	0,753	0,337
Belastung durch Haarausfall	0,175	n.d.	0,254	0,991	0,991	0,986	0,216	0,428	0,943	NC	0,181
PGI-S	0,778	n.d.	0,744	0,756	1,000	0,249	0,840	0,781	0,254	0,995	0,736
PGI-C	0,398	n.d.	**0,048**	0,835	0,984	0,111	0,462	0,536	0,223	0,891	0,948
EQ-5D-5L VAS	0,657	n.d.	0,770	0,591	0,632	0,256	0,521	0,780	0,255	0,985	0,221
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)											
Globaler Gesundheitsstatus	0,809	n.d.	0,302	0,522	0,745	0,477	0,095	0,775	0,667	0,331	0,563
Körperliche Funktion	0,383	n.d.	0,643	0,651	0,746	0,514	0,300	0,290	0,733	0,316	0,621
Rollenfunktion	0,592	n.d.	0,949	0,496	0,640	0,144	0,500	0,075	0,303	0,492	0,523
Kognitive Funktion	0,657	n.d.	0,824	0,787	0,426	0,298	0,169	0,820	0,174	0,091	0,673
Emotionale Funktion	0,391	n.d.	0,520	0,107	0,323	0,242	0,907	0,947	0,275	0,678	0,856
Soziale Funktion	0,273	n.d.	0,671	0,864	0,561	0,065	0,482	0,563	0,333	0,445	0,349
EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)											
Körperbild	0,099	n.d.	0,663	0,214	0,656	0,330	0,445	0,221	0,172	0,677	0,791
sexuelle Aktivität	0,699	n.d.	0,159	0,157	0,623	0,203	0,137	0,990	0,306	0,989	0,176

Studie: ASCENT-03 Endpunkt	**Alter**	**Vor Randomisierung festgelegte TPC**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Lebermetastasen**	**Hirnmetastasen**	**Krankheitsfreies Intervall**	**Geografische Region**	**Abstammung**	**Menopausenstatus**	***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline**	**PD-L1 CPS[a]**
Freude an Sex	1,000	n.d.	**0,033**	0,994	1,000	1,000	0,490	0,999	0,975	NC	0,451
Zukunftsperspektive	0,942	n.d.	0,333	0,187	0,535	0,314	0,686	0,233	0,135	0,114	0,921
Sicherheit: UE											
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse											
UE	0,6162	n.d.	0,3260	0,7864	0,2536	0,8681	0,8760	0,9294	0,0940	0,4905	0,8052
SUE	0,0820	n.d.	0,0904	0,6214	0,1834	0,9151	0,7103	0,3487	0,7481	0,0622	0,0980
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	**0,0295**	n.d.	0,2795	0,8780	0,3068	0,9725	0,9473	0,2782	0,8908	**0,0444**	0,6346
Therapieabbruch aufgrund UE	0,0634	n.d.	0,7855	0,1006	0,4312	0,2654	0,1044	**0,0352**	0,7576	0,0927	**0,0042**
Häufige SUE nach SOC und PT											
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PT Thrombozytopenie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT											
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,0793	n.d.	0,8155	0,7823	0,9417	0,4034	0,9998	0,0572	0,5772	0,6461	0,5393
PT Anämie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Studie: ASCENT-03 Endpunkt	**Alter**	**Vor Randomisierung festgelegte TPC**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Lebermetastasen**	**Hirnmetastasen**	**Krankheitsfreies Intervall**	**Geografische Region**	**Abstammung**	**Menopausenstatus**	***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline**	**PD-L1 CPS[a]**
PT Leukopenie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3136	n.d.	n.d.	n.d.	0,1746	n.d.	n.d.
PT Neutropenie	0,1168	n.d.	0,9495	0,9741	0,3220	0,3538	0,7510	0,0604	0,6940	0,7854	0,4986
PT Thrombozytopenie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PT Diarrhoe	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SOC Untersuchungen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

Analysesets: mITT (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität); mSAF (Sicherheit)

Datenschnitte: 22. April 2026 (Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte); 27. Oktober 2025 (patientenberichtete Endpunkte)

a: Die ursprünglich präspezifizierte Unterteilung der Subgruppenmerkmale („CPS < 1“ vs. „CPS 1 bis < 10“ vs. „CPS ≥ 10“) führte zu Subgruppen von < 10 Patient/-innen. Entsprechend den methodischen Anforderungen im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung wurden daher Merkmalsausprägungen zusammengefasst. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppenanalysen zum Merkmal PD-L1 CPS wurden basierend auf Merkmalsausprägungen „CPS < 1“ und „CPS ≥ 1“ durchgeführt.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-59: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für alle Endpunkte der Studie ASCENT-03 (Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population – ergänzend dargestellt)

Studie: ASCENT-03 Endpunkt	**Alter**	**Vor Randomisierung festgelegte TPC**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Lebermetastasen**	**Hirnmetastasen**	**Krankheitsfreies Intervall**	**Geografische Region**	**Abstammung**	**Menopausenstatus**	***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline**	**PD-L1 CPS[a]**
Gesamtmortalität											
OS	0,8477	**0,0148**	0,6675	0,8802	0,5777	0,6271	0,9285	0,6222	0,4978	0,0867	0,4509
Morbidität											
PFS	0,2461	**0,0048**	0,3855	0,1897	0,4203	0,3960	0,4178	0,8271	0,9804	0,1697	0,3808
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)											
Erschöpfung	0,981	0,129	0,440	0,074	0,159	0,293	0,780	0,091	0,457	0,837	0,187
Übelkeit und Erbrechen	0,486	0,054	0,496	0,678	0,617	0,871	0,484	0,901	0,290	0,942	0,685
Schmerzen	0,655	0,128	0,799	0,793	0,576	0,194	0,674	0,900	0,264	0,081	0,314
EORTC QLQ-C30 (Einzelsymptome)											
Dyspnoe	0,752	0,830	0,194	0,563	0,978	0,758	0,663	0,982	0,262	0,918	0,908
Schlaflosigkeit	0,640	0,834	0,953	0,911	0,071	0,456	0,051	0,737	0,683	0,070	0,897
Appetitverlust	0,059	0,393	0,050	0,175	0,349	0,707	0,408	0,847	0,675	0,752	0,897
Obstipation	0,735	**0,030**	0,255	0,558	0,718	0,778	0,760	0,564	0,662	0,833	0,979
Diarrhoe	0,731	0,141	0,700	0,111	0,109	**0,004**	0,184	0,891	0,880	0,828	0,818
EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)											
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,530	0,166	0,329	0,965	0,831	0,194	0,643	0,375	0,403	0,599	0,716

Studie: ASCENT-03 Endpunkt	**Alter**	**Vor Randomisierung festgelegte TPC**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Lebermetastasen**	**Hirnmetastasen**	**Krankheitsfreies Intervall**	**Geografische Region**	**Abstammung**	**Menopausenstatus**	***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline**	**PD-L1 CPS[a]**
Symptome im Brustbereich	0,421	0,202	0,611	0,416	0,555	0,264	0,258	0,690	0,723	0,815	0,253
Symptome im Armbereich	0,874	0,484	0,229	0,828	0,255	0,098	0,695	0,735	0,076	0,693	0,745
Belastung durch Haarausfall	0,232	0,218	0,231	0,471	0,087	0,785	0,108	0,601	0,877	NC	0,477
PGI-S	0,644	0,928	0,540	0,687	0,988	0,331	0,722	0,983	0,610	0,993	0,436
PGI-C	0,455	0,505	0,378	0,936	0,979	0,237	0,789	0,952	0,066	0,571	0,787
EQ-5D-5L VAS	0,794	0,121	0,973	0,591	0,990	0,548	0,803	0,394	0,957	0,983	0,141
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)											
Globaler Gesundheitsstatus	0,874	0,287	0,279	0,342	0,938	0,391	0,192	0,942	0,448	0,370	0,316
Körperliche Funktion	0,352	0,087	0,941	0,692	0,185	0,766	0,782	0,233	0,323	0,213	0,255
Rollenfunktion	0,182	0,879	0,683	0,867	0,518	0,163	0,573	**0,043**	**0,008**	0,104	0,438
Kognitive Funktion	0,776	0,570	0,986	0,948	0,931	0,362	0,635	0,691	**0,035**	0,379	0,992
Emotionale Funktion	0,118	0,363	0,834	0,147	0,367	0,647	0,394	0,932	0,176	0,922	0,484
Soziale Funktion	0,266	0,271	0,873	0,181	0,994	0,128	0,809	0,233	0,446	0,484	0,450
EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)											
Körperbild	0,224	0,966	0,969	0,341	0,683	0,423	0,846	0,156	0,430	0,376	0,753
sexuelle Aktivität	0,212	0,465	0,128	0,350	0,425	0,097	0,069	0,936	0,795	0,138	0,244

Studie: ASCENT-03 Endpunkt	**Alter**	**Vor Randomisierung festgelegte TPC**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Lebermetastasen**	**Hirnmetastasen**	**Krankheitsfreies Intervall**	**Geografische Region**	**Abstammung**	**Menopausenstatus**	***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline**	**PD-L1 CPS[a]**
Freude an Sex	0,994	0,184	0,136	0,992	1,000	0,982	0,271	0,941	0,521	1,000	0,234
Zukunftsperspektive	0,605	0,259	0,393	0,200	0,707	0,607	0,119	0,144	0,387	0,250	0,271
Sicherheit: UE											
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse											
UE	0,6875	0,9140	0,7199	0,6446	0,3238	0,5106	0,4926	0,9199	0,5787	0,4180	0,6591
SUE	**0,0250**	0,6262	0,8151	0,5796	0,6554	0,5313	0,4227	0,2438	0,9128	**0,0379**	**0,0194**
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,1315	**0,0016**	0,9737	0,6855	0,9351	0,6251	0,8294	0,2193	0,8252	**0,0104**	0,2789
Therapieabbruch aufgrund UE	**0,0134**	0,4691	0,4610	0,0902	0,9279	0,3878	0,7623	0,0652	0,7487	0,6009	**0,0048**
Häufige SUE nach SOC und PT											
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PT Thrombozytopenie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT											
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,3632	**< 0,0001**	0,4530	0,8195	0,8556	0,4186	0,8958	**0,0234**	0,8127	0,3514	0,6615
PT Anämie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Studie: ASCENT-03 Endpunkt	**Alter**	**Vor Randomisierung festgelegte TPC**	**ECOG-PS zu Baseline**	**Lebermetastasen**	**Hirnmetastasen**	**Krankheitsfreies Intervall**	**Geografische Region**	**Abstammung**	**Menopausenstatus**	***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline**	**PD-L1 CPS[a]**
PT Leukopenie	n.d.	0,6272	n.d.	n.d.	0,2771	n.d.	n.d.	n.d.	0,2366	n.d.	n.d.
PT Neutropenie	0,5040	**< 0,0001**	0,9067	0,5923	0,3872	0,3983	0,9751	**0,0128**	0,4315	0,3895	0,4900
PT Thrombozytopenie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PT Diarrhoe	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SOC Untersuchungen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	**0,0069**	n.d.	n.d.

Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

Analysesets: mITT (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität); mSAF (Sicherheit)

Datenschnitte: 22. April 2026 (Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte); 27. Oktober 2025 (patientenberichtete Endpunkte)

a: Die ursprünglich präspezifizierte Unterteilung der Subgruppenmerkmale („CPS < 1“ vs. „CPS 1 bis < 10“ vs. „CPS ≥ 10“) führte zu Subgruppen von < 10 Patient/-innen. Entsprechend den methodischen Anforderungen im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung wurden daher Merkmalsausprägungen zusammengefasst. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppenanalysen zum Merkmal PD-L1 CPS wurden basierend auf Merkmalsausprägungen „CPS < 1“ und „CPS ≥ 1“ durchgeführt.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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.

4.3.1.3.2.1 Mortalität: OS – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ASCENT-03	**SG**		**TPC**		**Behandlungseffekt SG vs. TPC**	
Endpunkt (Teil-)Population Subgruppe	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
OS						
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend dargestellt)						
Vor Randomisierung festgelegte TPC **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0148**						
Paclitaxel	26/52 (50,0)	28,68 [20,86; NR]	36/45 (80,0)	18,33 [14,03; 24,38]	0,497 [0,299; 0,824]	**0,0058**
Carboplatin+Gemcitabin	85/125 (68,0)	19,09 [16,62; 22,14]	81/124 (65,3)	19,91 [18,00; 22,93]	1,040 [0,766; 1,411]	0,8031

Analysesets: mITT
Datenschnitt: 22. April 2026

a: Medianes OS gemäß Kaplan-Meier-Methode; 95-%-KI auf Basis einer Log-Log-Transformation.
b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für den Endpunkt OS liegt innerhalb der ergänzend dargestellten Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die Subgruppe Vor Randomisierung festgelegte TPC. Im Einklang mit den in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen maßgeblichen klinischen Unterschieden zwischen den dargestellten Teilpopulationen zeigte sich für Patient/-innen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Paclitaxel zugeordnet wurden, ein erheblicher Vorteil zugunsten von SG (HR [95-%-KI]: 0,497 [0,299; 0,824]; p = 0,0058). Bei Patient/-innen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Carboplatin+Gemcitabin zugeordnet wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

4.3.1.3.2.2 Morbidität: PFS – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ASCENT-03	SG		TPC		Behandlungseffekt SG vs. TPC	
Endpunkt (Teil-)Population Subgruppe	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]	p-Wert[c]
PFS						
Paclitaxel-Teilpopulation						
ECOG-PS zu Baseline **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0108**						
0	16/35 (45,7)	15,31 [11,10; NR]	22/26 (84,6)	5,55 [3,98; 8,15]	0,193 [0,094; 0,394]	**< 0,0001**
1	15/17 (88,2)	4,27 [2,92; 7,13]	14/19 (73,7)	8,54 [5,49; 15,21]	0,826 [0,386; 1,766]	0,6134
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend dargestellt)						
Vor Randomisierung festgelegte TPC **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0048**						
Paclitaxel	31/52 (59,6)	12,71 [7,13; 15,34]	36/45 (80,0)	5,39 [3,06; 7,29]	0,334 [0,198; 0,563]	**< 0,0001**
Carboplatin+Gemcitabin	87/125 (69,6)	8,34 [6,90; 9,92]	84/124 (67,7)	8,08 [5,65; 8,34]	0,851 [0,629; 1,152]	0,2970

Analysesets: mITT
Datenschnitt: 22. April 2026

a: Medianes PFS gemäß Kaplan-Meier-Methode; 95-%-KI auf Basis einer Log-Log-Transformation.
b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für den Endpunkt PFS ergab sich innerhalb der Paclitaxel-Teilpopulation eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS zu Baseline. Die Effektrichtung ist jedoch jeweils im Einklang mit den Hauptergebnissen. Für Patient/-innen mit einem ECOG-PS von 0 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG (HR [95-%-KI]: 0,193 [0,094; 0,394]; p < 0,0001). Bei Patient/-innen, mit einem ECOG-PS von 1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Darüber hinaus zeigte sich für das sich innerhalb der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Die Effektrichtung ist jedoch jeweils im Einklang mit den Hauptergebnissen.

Innerhalb der ergänzend dargestellten Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die Subgruppe Vor Randomisierung festgelegte TPC. Im Einklang mit den in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen maßgeblichen klinischen Unterschieden zwischen den dargestellten Teilpopulationen zeigte sich für Patient/-innen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Paclitaxel zugeordnet wurden, ein erheblicher Vorteil zugunsten von SG (HR [95-%-KI]: 0,334 [0,198; 0,563]; p < 0,0001). Bei Patient/-innen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Carboplatin+Gemcitabin zugeordnet wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

4.3.1.3.2.3 Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen und Einzelsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ASCENT-03	**SG**		**TPC**		**Behandlungseffekt SG vs. TPC**	
Endpunkt (Teil-)Population Subgruppe	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Erschöpfung						
Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation						
Lebermetastasen p-Wert Interaktionstest: p = 0,034						
Ja	24/36 (66,7)	0,9 [0,8; 1,4]	12/26 (46,2)	2,1 [0,9; NR]	1,72 [0,86; 3,45]	0,130
Nein	59/89 (66,3)	1,7 [1,0; 2,3]	80/98 (81,6)	1,4 [0,9; 2,1]	0,73 [0,52; 1,02]	0,065
Hirnmetastasen p-Wert Interaktionstest: p = 0,015						
Ja	4/6 (66,7)	0,8 [0,8; NR]	4/7 (57,1)	4,1 [0,8; NR]	9,69 [1,04; 60,09]	**0,013**
Nein	79/119 (66,4)	1,5 [1,0; 2,2]	88/117 (75,2)	1,4 [0,9; 2,1]	0,82 [0,60; 1,11]	0,176
Übelkeit und Erbrechen						
Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation						

Studie: ASCENT-03	SG		TPC		Behandlungseffekt SG vs. TPC	
Endpunkt (Teil-)Population Subgruppe	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]	p-Wert[c]
Krankheitsfreies Intervall **p-Wert Interaktionstest: p = 0,014**						
De-novo-Erkrankung	19/29 (65,5)	2,9 [1,1; 4,2]	20/26 (76,9)	1,4 [0,8; 1,7]	0,41 [0,21; 0,80]	**0,007**
Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten	25/31 (80,6)	1,4 [0,9; 2,0]	17/31 (54,8)	2,1 [1,1; NR]	1,52 [0,82; 2,83]	0,176
Rezidiv > 12 Monate	36/65 (55,4)	1,8 [0,9; 4,5]	42/67 (62,7)	3,4 [1,3; 8,1]	1,19 [0,76; 1,88]	0,456
Schlaflosigkeit						
Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation						
***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline** **p-Wert Interaktionstest: p = 0,049**						
Wildtyp	20/42 (47,6)	5,1 [2,5; NR]	26/46 (56,5)	3,6 [1,4; 6,0]	0,72 [0,40; 1,29]	0,275
Mutiert	6/9 (66,7)	1,9 [0,8; NR]	3/7 (42,9)	9,0 [1,9; NR]	6,22 [0,73; 52,69]	0,057
Appetitverlust						
Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation						
Alter **p-Wert Interaktionstest: p = 0,021**						
< 65 Jahre	51/98 (52,0)	4,1 [1,6; NR]	57/96 (59,4)	2,4 [1,4; 6,9]	0,75 [0,52; 1,10]	0,133
≥ 65 Jahre	13/27 (48,1)	2,1 [1,4; 4,0]	11/28 (39,3)	14,5 [4,1; NR]	2,64 [1,15; 6,02]	**0,018**
Obstipation						
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend dargestellt)						
Vor Randomisierung festgelegte TPC **p-Wert Interaktionstest: p = 0,030**						
Paclitaxel	30/52 (57,7)	2,1 [1,4; 3,5]	17/45 (37,8)	6,7 [3,7; NR]	1,84 [1,01; 3,36]	**0,041**
Gemcitabin/Carboplatin	67/125 (53,6)	2,5 [1,8; 6,9]	72/124 (58,1)	2,3 [1,4; 6,2]	0,84 [0,60; 1,17]	0,308
Diarrhoe						

Studie: ASCENT-03	SG		TPC		Behandlungseffekt SG vs. TPC	
Endpunkt (Teil-)Population Subgruppe	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]	p-Wert[c]
Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation						
Krankheitsfreies Intervall p-Wert Interaktionstest: p = 0,012						
De-novo-Erkrankung	15/29 (51,7)	1,7 [1,0; NR]	13/26 (50,0)	6,0 [1,7; NR]	1,07 [0,50; 2,30]	0,863
Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten	23/31 (74,2)	2,1 [1,0; 4,4]	11/31 (35,5)	NR [2,4; NR]	2,15 [1,04; 4,42]	**0,034**
Rezidiv > 12 Monate	46/65 (70,8)	1,0 [0,8; 2,4]	23/67 (34,3)	NR [5,5; NR]	4,17 [2,51; 6,93]	**< 0,001**
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend dargestellt)						
Krankheitsfreies Intervall p-Wert Interaktionstest: p = 0,004						
De-novo-Erkrankung	30/55 (54,5)	1,7 [1,1; 17,3]	28/49 (57,1)	3,3 [1,9; 6,0]	1,16 [0,69; 1,96]	0,573
Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten	25/34 (73,5)	2,1 [1,0; 4,1]	12/34 (35,3)	6,9 [2,9; NR]	2,24 [1,12; 4,49]	**0,019**
Rezidiv > 12 Monate	63/88 (71,6)	1,2 [0,8; 2,2]	31/86 (36,0)	NR [5,5; NR]	3,61 [2,34; 5,57]	**< 0,001**

Analysesets: mITT
Datenschnitt: 27. Oktober 2025

a: Mediane Zeit bis Ereignis und 95-%-KI gemäß Kaplan-Meier-Methode
b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 zeigten sich Effektmodifikationen für Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhoe.

Für die Symptomskala Erschöpfung ergaben sich innerhalb der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation Effektmodifikationen durch die Merkmale Lebermetastasen und Hirnmetastasen. Hinsichtlich des Merkmals Lebermetastasen konnte jedoch weder bei Patient/-innen mit noch ohne Lebermetastasen zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Hinsichtlich des Merkmals Hirnmetastasen ergab sich für Patient/-innen

mit Hirnmetastasen zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG. Für Patient/-innen ohne Hirnmetastasen zu Baseline ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ergab sich innerhalb der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation eine Effektmodifikation durch das Merkmal krankheitsfreies Intervall. Für für Patient/-innen mit de-novo-Erkrankung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG. Für Patient/-innen mit einem Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten bzw. einem Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für das Einzelsymptom Schlaflosigkeit ergab sich innerhalb der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation eine Effektmodifikation durch das Merkmal *BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline. Es konnte jedoch weder bei Patient/-innen mit *BRCA1/2*-Mutation noch mit *BRCA1/2*-Wildtyp ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Für das Einzelsymptom Appetitverlust ergab sich innerhalb der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patient/-innen ≥ 65 Jahre ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG. Für Patient/-innen < 65 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für das Einzelsymptom Obstipation ergab sich innerhalb der Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vor Randomisierung festgelegte TPC. Für Patient/-innen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Paclitaxel zugeordnet wurden, ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG. Für Patient/-innen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin/Carboplatin zugeordnet wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für das Einzelsymptom Diarrhoe ergaben sich innerhalb der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation und der Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population jeweils Effektmodifikationen durch das Merkmal krankheitsfreies Intervall. In beiden Populationen zeigte sich Für Patient/-innen mit einem Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten und Patient/-innen mit einem Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von SG. In beiden Populationen ergaben sich für Patient/-innen mit de-novo-Erkrankung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt werden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ASCENT-03	**SG**		**TPC**		**Behandlungseffekt SG vs. TPC**	
Endpunkt (Teil-)Population Subgruppe	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Symptome im Brustbereich						
Paclitaxel-Population						
PD-L1 CPS **p-Wert Interaktionstest: p = 0,048**						
CPS < 1	5/23 (21,7)	NR [10,0; NR]	2/7 (28,6)	6,9 [2,9; NR]	0,27 [0,04; 1,65]	0,128
CPS ≥ 1	12/28 (42,9)	6,4 [3,0; NR]	5/38 (13,2)	NR [6,3; NR]	3,28 [1,15; 9,33]	0,018

Analysesets: mITT
Datenschnitt: 27. Oktober 2025

a: Mediane Zeit bis Ereignis und 95-%-KI gemäß Kaplan-Meier-Methode.
b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die Symptomskala des EORTC QLQ-BR23 „Symptome im Brustbereich“ ergab sich innerhalb der Paclitaxel-Teilpopulation eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1 CPS. Für Patient/-innen mit CPS ≥ 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG. Für Patient/-innen mit CPS < 1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ASCENT-03	**SG**		**TPC**		**Behandlungseffekt SG vs. TPC**	
Endpunkt (Teil-)Population Subgruppe	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
PGI-C						
Carboplatin+Gemcitabin-Population						
ECOG-PS zu Baseline						

Studie: ASCENT-03	SG		TPC		Behandlungseffekt SG vs. TPC	
Endpunkt (Teil-)Population Subgruppe	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]	p-Wert[c]
p-Wert Interaktionstest: p = 0,048						
0	22/81 (27,2)	NR [5,8; NR]	19/80 (23,8)	6,5 [6,4; NR]	1,25 [0,68; 2,32]	0,468
1	3/44 (6,8)	NR [NR; NR]	10/44 (22,7)	NR [6,3; NR]	0,32 [0,09; 1,20]	0,075

Analysesets: mITT
Datenschnitt:27. Oktober 2025

a: Mediane Zeit bis Ereignis und 95-%-KI gemäß Kaplan-Meier-Methode
b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-C ergaben sich innerhalb der ergänzend dargestellten Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation Effektmodifikationen durch das Merkmal ECOG-PS zu Baseline. Es konnte jedoch weder bei Patient/-innen mit einem ECOG-PS von noch mit einem ECOG-PS von 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

4.3.1.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ASCENT-03	SG		TPC		Behandlungseffekt SG vs. TPC	
Endpunkt (Teil-)Population Subgruppe	n/N (%)	Median in Monaten[b] [95-%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[b] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][c]	p-Wert[d]
Rollenfunktion						
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend dargestellt)						
Abstammung **p-Wert Interaktionstest: p = 0,043**						

Studie: ASCENT-03	**SG**		**TPC**		**Behandlungseffekt SG vs. TPC**	
Endpunkt (Teil-)Population Subgruppe	**n/N (%)**	**Median in Monaten[b] [95-%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[b] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][c]**	**p-Wert[d]**
Weiß	68/115 (59,1)	1,4 [1,1; 1,8]	66/104 (63,5)	2,8 [1,7; 4,6]	1,15 [0,82; 1,62]	0,435
Asiatisch	23/38 (60,5)	2,5 [1,0; 6,5]	28/38 (73,7)	1,9 [1,0; 5,6]	0,89 [0,51; 1,54]	0,668
Andere	7/19 (36,8)	17,8 [1,0; NR]	18/24 (75,0)	2,4 [0,9; 4,1]	0,32 [0,13; 0,79]	**0,009**
Menopausenstatus p-Wert Interaktionstest: p = 0,008						
Prämenopausal	15/37 (40,5)	11,2 [2,7; NR]	34/49 (69,4)	2,8 [1,4; 4,2]	0,44 [0,24; 0,80]	**0,006**
Postmenopausal	88/140 (62,9)	1,4 [1,0; 1,6]	80/119 (67,2)	2,5 [1,7; 4,1]	1,16 [0,85; 1,57]	0,369
Kognitive Funktion						
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend dargestellt)						
Menopausenstatus p-Wert Interaktionstest: p = 0,035						
Prämenopausal	16/37 (43,2)	6,4 [3,5; NR]	34/49 (69,4)	2,8 [1,6; 4,7]	0,49 [0,27; 0,89]	**0,017**
Postmenopausal	81/140 (57,9)	3,5 [2,6; 5,1]	69/119 (58,0)	3,5 [2,6; 4,6]	0,99 [0,72; 1,37]	0,944

Analysesets: mITT

Datenschnitt: 27. Oktober 2025

a: Nab-Paclitaxel ist nicht Teil der zVT, sodass Patient/-innen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit nab-Paclitaxel gewählt wurde, nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von SG geeignet sind und somit aus den im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen ausgeschlossen werden. Entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.2.1, bestehen maßgebliche klinische Unterschiede zwischen Patient/-innen, die vor der Randomisierung eine Monochemotherapie mit Paclitaxel erhalten sollten, und denjenigen, für die eine Polychemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde. Demnach wird der Zusatznutzen von SG im vorliegenden Dossier separat für Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck, für die eine Monochemotherapie die TPC darstellt (Paclitaxel-Teilpopulation), und Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck, für die eine Polychemotherapie die TPC darstellt (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation), abgeleitet. Die gesamte Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population wird lediglich ergänzend dargestellt.

b: Mediane Zeit bis Ereignis und 95-%-KI gemäß Kaplan-Meier-Methode

c: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells.

d: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Hinsichtlich der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 konnten lediglich innerhalb der ergänzend dargestellten Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population Effektmodifikationen festgestellt werden.

Für die Funktionsskala Rollenfunktion ergaben sich Effektmodifikation durch die Merkmale Abstammung und Menopausenstatus. Hinsichtlich des Merkmals Abstammung zeigte sich in der Subgruppe Andere ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG. Für die Subgruppen Weiß und Asiatisch ergab sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hinsichtlich des Merkmals Menopausenstatus zeigte sich für prämenopausale Patient/-innen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG. Für die postmenopausale Patient/-innen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Funktionsskala kognitive Funktion ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Menopausenstatus. Es zeigte sich für prämenopausale Patient/-innen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG. Für die postmenopausale Patient/-innen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.5 Sicherheit: UE – Subgruppenanalysen

4.3.1.3.2.5.1 Gesamtraten UE – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ASCENT-03	**SG**		**TPC**		**Behandlungseffekt SG vs. TPC**	
Endpunkt (Teil-)Population Subgruppe	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
SUE						
Paclitaxel-Teilpopulation						
ECOG-PS zu Baseline **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0024**						
0	11/34 (32,4)	NR [6,57; NR]	2/25 (8,0)	NR [NR; NR]	4,399 [0,974; 19,860]	**0,0359**
1	1/17 (5,9)	NR [NR; NR]	6/19 (31,6)	NR [2,76; NR]	0,146 [0,017; 1,223]	**0,0402**
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend dargestellt)						
Alter **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0250**						

Studie: ASCENT-03	**SG**		**TPC**		**Behandlungseffekt SG vs. TPC**	
Endpunkt (Teil-)Population Subgruppe	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
< 65	33/132 (25,0)	NR [NR; NR]	42/128 (32,8)	29,01 [9,76; NR]	0,627 [0,395; 0,995]	**0,0449**
≥ 65	19/43 (44,2)	11,40 [1,31; NR]	11/38 (28,9)	18,92 [12,22; NR]	1,737 [0,822; 3,672]	0,1457
***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline** **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0379**						
Mutiert	6/12 (50,0)	10,41 [0,23; NR]	2/10 (20,0)	23,97 [18,92; NR]	7,220 [0,859; 60,652]	**0,0342**
Wildtyp	15/65 (23,1)	NR [NR; NR]	15/63 (23,8)	NR [12,22; NR]	0,819 [0,398; 1,685]	0,5828
PD-L1 CPS **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0194**						
CPS < 1	17/66 (25,8)	NR [NR; NR]	25/57 (43,9)	12,22 [4,63; NR]	0,454 [0,242; 0,852]	**0,0111**
CPS ≥ 1	35/109 (32,1)	NR [18,66; NR]	28/109 (25,7)	31,47 [NR; NR]	1,211 [0,733; 1,999]	0,4575

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

a: Mediane Zeit bis Ereignis gemäß Kaplan-Meier-Methode; 95-%-KI gemäß Brookmeyer-Crowley-Methode.
b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die Gesamtraten der SUE ergab sich innerhalb der Paclitaxel-Teilpopulation eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS zu Baseline. Während sich bei Patient/-innen mit ECOG-PS 0 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG zeigte (HR [95-%-KI]:4,399 [0,974; 19,860]; p = 0,0359), lag für Patient/-innen mit ECOG-PS 1 ein statistisch signifikanter Vorteil von SG vor (HR [95-%-KI]:0,146 [0,017; 1,223]; p = 0,0402).

Innerhalb der ergänzend dargestellten Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigten sich Effektmodifikation durch die Merkmale Alter, *BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline und PD-L1 CPS. Für Patient/-innen < 65 ergab sich ein knapp statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]: 0,627 [0,395; 0,995]; p = 0,0449). Für Patient/-innen ≥ 65 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für

Patient/-innen mit einem *BRCA1/2*-Mutationsstatus „mutiert“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]: 7,220 [0,859; 60,652]; p = 0,0342). Bei Patient/-innen mit *BRCA1/2*-Wildtyp zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Patient/-innen mit CPS < 1 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG (HR [95-%-KI]: 0,454 [0,242; 0,852]; p = 0,0111). Bei Patient/-innen mit CPS ≥ 1 zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ASCENT-03 **Endpunkt (Teil-)Population Subgruppe**	**SG**		**TPC**		**Behandlungseffekt SG vs. TPC**	
	n/N (%)	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Paclitaxel-Teilpopulation						
ECOG-PS zu Baseline **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0181**						
0	24/34 (70,6)	1,41 [0,53; 4,14]	7/25 (28,0)	NR [6,90; NE]	3,513 [1,510; 8,170]	**0,0020**
1	9/17 (52,9)	6,41 [0,92; NE]	11/19 (57,9)	2,27 [0,30; NR]	0,766 [0,308; 1,907]	0,5746
Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation						
Alter **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0295**						
< 65	66/98 (67,3)	2,37 [0,95; 4,34]	84/94 (89,4)	1,02 [0,92; 1,64]	0,554 [0,397; 0,774]	**0,0004**
≥ 65	21/26 (80,8)	0,66 [0,33; 1,71]	25/28 (89,3)	1,56 [0,92; 3,81]	1,083 [0,597; 1,965]	0,8076
***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline** **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0444**						
Wildtyp	28/42 (66,7)	1,31 [0,72; 6,28]	37/45 (82,2)	0,95 [0,72; 1,35]	0,597 [0,360; 0,989]	**0,0427**
Mutiert	8/9 (88,9)	0,43 [0,23; 5,39]	7/7 (100)	2,10 [0,72; 4,63]	1,930 [0,649; 5,742]	0,2379
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend dargestellt)						
Vor Randomisierung festgelegt TPC **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0016**						

Studie: ASCENT-03	**SG**		**TPC**		**Behandlungseffekt SG vs. TPC**	
Endpunkt (Teil-)Population Subgruppe	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Paclitaxel	33/51 (64,7)	2,04 [0,79; 6,41]	18/44 (40,9)	7,79 [2,27; NR]	1,789 [1,003; 3,191]	**0,0459**
Carboplatin+Gemcitabin	87/124 (70,2)	1,51 [0,72; 3,68]	109/122 (89,3)	1,18 [0,95; 1,77]	0,633 [0,473; 0,847]	**0,0017**
***BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline** **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0104**						
Mutiert	11/12 (91,7)	0,48 [0,23; 0,95]	7/10 (70,7)	3,48 [0,72; NR]	3,539 [1,278; 9,802]	**0,0109**
Wildtyp	44/65 (67,7)	2,04 [0,92; 4,83]	44/63 (69,8)	1,41 [0,92; 3,09]	0,813 [0,532; 1,243]	0,3363

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

a: Mediane Zeit bis Ereignis gemäß Kaplan-Meier-Methode; 95-%-KI gemäß Brookmeyer-Crowley-Methode.
b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die Gesamtraten der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich innerhalb Paclitaxel-Teilpopulation eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS zu Baseline vor. Bei Patient/-innen mit ECOG-PS 0 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]: 3,513 [1,510; 8,170]; p = 0,0020). Für Patient/-innen mit ECOG-PS 1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Innerhalb der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigten sich Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und *BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline. Hinsichtlich des Merkmals Alter ergab sich für die Subgruppe < 65 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG (HR [95-%-KI]: 0,554 [0,397; 0,774]; p = 0,0004). Bei Patient/-innen ≥ 65 zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des Merkmals *BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline zeigte sich für Patient/-innen mit *BRCA1/2*-Wildtyp ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG (HR [95-%-KI]: 0,597 [0,360; 0,989]; p = 0,0427). Bei Patient/-innen mit mutiertem *BRCA1/2* zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Innerhalb der ergänzend dargestellten Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigten sich Effektmodifikation durch die Merkmale vor Randomisierung festgelegt TPC und *BRCA1/2*-Mutationsstatus zu Baseline. Für das Merkmal vor Randomisierung festgelegt TPC zeigte sich für Patient/-innen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Paclitaxel zugeordnet wurden, ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]:1,789 [1,003; 3,191]; p = 0,0459). Im Einklang mit den in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen maßgeblichen Unterschieden zwischen den dargestellten Teilpopulationen zeigte sich bei Patient/-innen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Carboplatin+Gemcitabin zugeordnet wurden, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG (HR [95-%-KI]: 0,633 [0,473; 0,847]; p = 0,0017).

Für Patient/-innen mit einem *BRCA1/2*-Mutationsstatus „mutiert" ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]: 3,539 [1,278; 9,802]; p = 0,0109). Bei Patient/-innen mit *BRCA1/2*-Wildtyp zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ASCENT-03	**SG**		**TPC**		**Behandlungseffekt SG vs. TPC**	
Endpunkt Teilpopulation Subgruppe	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Therapieabbrüche aufgrund UE						
Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation						
Abstammung **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0352**						
Weiß	2/80 (2,5)	NR [NR; NR]	18/75 (24,0)	19,61 [11,73; NR]	0,082 [0,019; 0,357]	**< 0,0001**
Asiatisch	3/26 (11,5)	NR [NR; NR]	2/26 (7,7)	NR [11,07; NR]	1,167 [0,191; 7,133]	0,8669
Andere	0/16 (0,0)	NR [NR; NR]	3/21 (14,3)	14,55 (14,55; NR)	NC	**0,0478**
PD-L1 CPS[d] **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0042**						
CPS < 1	0/43 (0)	NR [NR; NR]	15/51 (29,4)	12,06 [7,16; NR]	NC	**< 0,0001**
CPS ≥ 1	5/81 (6,2)	NR [NR; NR]	8/71 (11,3)	28,32 [14,55; NR]	0,455 [0,146; 1,424]	0,1644

Studie: ASCENT-03	SG		TPC		Behandlungseffekt SG vs. TPC	
Endpunkt Teilpopulation Subgruppe	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]	p-Wert[c]
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend dargestellt)						
Alter **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0134**						
< 65	4/132 (3,0)	NR [NR; NR]	24/128 (18,8)	28,32 [12,06; NR]	0,103 [0,035; 0,301)	**< 0,0001**
≥ 65	5/43 (11,6)	NR [NR; NR]	5/38 (13,2)	19,61 [19,61; NR]	0,862 [0,243; 3,058]	0,8175
PD-L1 CPS **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0048**						
CPS < 1	1/66 (1,5)	NR [NR; NR]	16/57 (28,1)	12,06 [8,48; NR]	0,034 [8,48; NR]	**< 0,0001**
CPS ≥ 1	8/109 (7,3)	NR [NR; NR]	13/109 (11,9)	28,32 [14,55; NR]	0,490 [0,200; 1,200]	0,1115

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

a: Mediane Zeit bis Ereignis gemäß Kaplan-Meier-Methode; 95-%-KI gemäß Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells.

c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik.

d: Die ursprünglich präspezifizierte Unterteilung der Subgruppenmerkmale („CPS < 1“ vs. „CPS 1 bis < 10“ vs. „CPS ≥ 10“) führte zu Subgruppen von < 10 Patient/-innen. Entsprechend den methodischen Anforderungen im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung wurden daher Merkmalsausprägungen zusammengefasst. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppenanalysen zum Merkmal PD-L1 CPS wurden basierend auf Merkmalsausprägungen „CPS < 1“ und „CPS ≥ 1“ durchgeführt.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund UE ergaben für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation und die ergänzend dargestellt Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population Effektmodifikationen.

Innerhalb der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigten sich eine Effektmodifikation durch die Merkmale Abstammung und PD-L1 CPS. So ergaben sich hinsichtlich des Merkmals Abstammung für die Subgruppen „Weiß“ (HR [95-%-KI]: 0,082 [0,019; 0,357]; p < 0,0001) und „Andere“ (HR [95-%-KI]: NC; p = 0,0478) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von SG. Für Patient/-innen asiatischer Abstammung zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hinsichtlich des Merkmals PD-L1 ergab sich bei Patient/-innen mit einem CPS < 1 ein signifikanter Vorteil zugunsten von SG (HR [95-%-KI]: NC; p < 0,0001). Für

Patient/-innen mit einem PD-L1 CPS ≥ 1 zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Innerhalb der ergänzend dargestellten Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter und PD-L1 CPS. Bei Patient/-innen < 65 Jahre ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG (HR [95-%-KI]: 0,103 [0,035; 0,301]; p < 0,0001). Bei Patient/-innen ≥ 65 zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Patient/-innen mit mutiertem. Bei Patient/-innen mit CPS < 1 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG (HR [95-%-KI]: 0,034 [8,48; NR]; p < 0,0001). Bei Patient/-innen mit CPS ≥ 1 zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.5.2 Häufige SUE nach SOC und PT – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt häufige SUE nach SOC und PT gab es in keiner der Populationen interagierende Subgruppen (vgl. Tabelle 4-57, Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59)

4.3.1.3.2.5.3 Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ASCENT-03	**SG**		**TPC**		**Behandlungseffekt SG vs. TPC**	
SOC PT (Teil-)Population Subgruppe	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten[a] [95-%-KI]**	**HR [95-%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend dargestellt)						
Vor Randomisierung festgelegt TPC **p-Wert Interaktionstest: p < 0,0001**						
Paclitaxel	24/51 (47,1)	22,34 [2,04; NR]	7/44 (15,9)	NR [NR; NR]	3,369 [1,1445; 7,858]	**0,0029**
Carboplatin+Gemcitabin	61/124 (49,2)	11,17 [2,56; NR]	103/122 (84,4)	1,64 [1,05; 2,30]	0,449 [0,324; 0,622]	**< 0,0001**
Abstammung **p-Wert Interaktionstest: 0,0234**						

Studie: ASCENT-03	SG		TPC		Behandlungseffekt SG vs. TPC	
SOC PT (Teil-)Population Subgruppe	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]	p-Wert[c]
Weiß	45/114 (39,5)	NR [11,17; NR]	65/101 (64,4)	2,37 [1,61; 3,22]	0,522 [0,356; 0,767]	0,0007
Asiatisch	27/38 (71,1)	1,58 [0,56; 6,28]	24/38 (63,2)	3,45 [1,71; 9,53]	1,236 [0,706; 2,164]	0,4928
Andere	12/18 (66,7)	1,03 [0,30; 23,66]	20/24 (83,3)	2,30 [0,89; 4,40]	0,677 [0,316; 1,451]	0,3014
PT Neutropenie						
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend dargestellt)						
Vor Randomisierung festgelegt TPC **p-Wert Interaktionstest: p < 0,0001**						
Paclitaxel	20/51 (39,2)	22,34 [3,48; NR]	3/44 (6,8)	NR [NR; NR]	6,331 [1,872; 21,410]	**0,0007**
Carboplatin+Gemcitabin	54/124 (43,5)	21,39 [5,09; NR]	89/122 (73,0)	2,10 [1,41; 3,02]	0,480 [0,340; 0,678]	**< 0,0001**
Abstammung **p-Wert Interaktionstest: 0,0128**						
Weiß	37/114 (32,5)	NR [21,39; NR]	55/101 (54,5)	3,22 [2,10; 9,69]	0,507 [0,333; 0,773]	**0,0012**
Asiatisch	25/38 (65,8)	3,48 [0,69; 11,24]	20/38 (52,6)	5,78 [1,87; NR]	1,386 [0,761; 2,524]	0,3026
Andere	11/18 (61,1)	1,38 [0,49; NR]	17/24 (70,8)	2,50 [0,92; 4,93]	0,812 [0,368; 1,791]	0,5998
SOC Untersuchungen						
Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend dargestellt)						
Menopausenstatus **p-Wert Interaktionstest: p = 0,0069**						
Prämenopausal	0/37 (0,0)	NR [NR; NR]	9/48 (18,8)	NR [NR; NR]	NC	**0,0058**
Postmenopausal	10/138 (7,2)	NR [NR; NR]	11/117 (9,4)	NR [NR; NR]	0,674 [0,284; 1,599]	0,3681

Analysesets: mSAF
Datenschnitt: 22. April 2026

a: Mediane Zeit bis Ereignis gemäß Kaplan-Meier-Methode; 95-%-KI gemäß Brookmeyer-Crowley-Methode.

Studie: ASCENT-03	SG		TPC		Behandlungseffekt SG vs. TPC	
SOC PT (Teil-)Population Subgruppe	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten[a] [95-%-KI]	HR [95-%-KI][b]	p-Wert[c]

b: Analyse mithilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells.
c: Analyse anhand einer unstratifizierten Log-Rank-Teststatistik.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bei den schweren UE nach SOC und PT wurden für mehrere SOC und PT Effektmodifikationen beobachtet, welche jedoch lediglich in der ergänzend dargestellten Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population auftraten. Hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und des zugehörigen PT Neutropenie zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vor Randomisierung festgelegt TPC. Für Patient/-innen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Paclitaxel zugeordnet wurden, zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SG. Bei Patient/-innen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Carboplatin+Gemcitabin zugeordnet wurden, zeigte sich dagegen jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von SG.

Alle weiteren beobachteten Effektmodifikationen waren gleichgerichtet zum jeweiligen Haupteffekt. Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft

Die Kaplan-Meier-Kurven zu allen statistisch signifikanten Subgruppenanalysen der UE nach SOC und PT befinden sich in Anhang 4-G

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

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

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

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

Tabelle 4-75: 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 4-76: 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 4-77: 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 4-78: 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 4.3.1.3.2.***

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-79: 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 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von SG als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind, im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT bestimmt. Zur Beantwortung der Fragestellung werden die Daten der von Gilead durchgeführten randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen, internationalen, pivotalen Phase-III-Studie ASCENT-03 (NCT05382299 [5]) herangezogen.

Das Ziel der Studie ASCENT-03 ist der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von SG mit einer TPC, wobei vor der Randomisierung eine Behandlung mit Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Carboplatin+Gemcitabin unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtzustands, möglicher Komorbiditäten sowie vorheriger (neo-)adjuvanter Behandlung festgelegt wurde. Nab-Paclitaxel ist nicht Teil der zVT, sodass Patient/-innen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit nab-Paclitaxel gewählt wurde, nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von SG geeignet sind und somit aus den im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen ausgeschlossen wurden. Im vorliegenden Dossier wird demnach der Zusatznutzen von SG gegenüber einer Taxan-haltigen systemische Therapie bestehend aus Paclitaxel und einer Platin-haltigen systemischen Therapie bestehend aus Carboplatin+Gemcitabin dargestellt.

Klinisch relevante Teilpopulationen

Entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.2.1 bestehen maßgebliche klinische Unterschiede zwischen Patient/-innen, die vor der Randomisierung eine Monochemotherapie mit Paclitaxel erhalten sollten, und denjenigen, für die eine Polychemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde. Demnach wird der Zusatznutzen von SG im vorliegenden Dossier separat für Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck, für die eine Monochemotherapie die TPC darstellt (Paclitaxel-Teilpopulation), und Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck, für die eine Polychemotherapie die TPC darstellt (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation), abgeleitet. Die gesamte Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population wird lediglich ergänzend dargestellt.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Die pivotale Studie ASCENT-03 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, internationale Phase-III-Studie. Demnach liegt für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von SG eine RCT vor, welche gemäß VerfO der Evidenzstufe I b entspricht [6]. Die Randomisierung und Gruppenzuteilung der Patient/-innen zu den Behandlungsarmen wurde mithilfe eines IWRS durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach krankheitsfreiem Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv

innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografischer Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt). Es waren weder die Patient/-innen noch die Prüfärzt/-innen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patient/-innen verblindet. Dies führt jedoch nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrung führen können. Die im Vergleichsarm eingesetzten Wirkstoffe Paclitaxel und Carboplatin+Gemcitabin sind im deutschen Versorgungskontext relevante Therapieoptionen für Patient/-innen mit aTNBC, wobei diese als Mono- und Polychemotherapie entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.2.1 für Patient/-innen mit unterschiedlichen klinischen Charakteristika in Frage kommen. Die TPC ermöglicht somit eine patientenindividuelle Behandlung unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtzustands, möglicher Komorbiditäten sowie vorheriger (neo-)adjuvanter Behandlung und entspricht damit der Versorgungsrealität in Deutschland. Darüber hinaus werden die Dosierungsschemata der TPC aus der Studie ASCENT-03 in der Versorgungssituation in Deutschland regelhaft eingesetzt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie ASCENT-03 somit als niedrig eingestuft.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie ASCENT-03 ist das PFS. Zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten zählen das OS, die patientenberichtete Symptomatik und der Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, PGI-S, PGI-C und EQ-5D-5L VAS), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23) sowie die im Rahmen der Sicherheit erhobenen UE. Auch auf Endpunktebene führt die fehlende Verblindung der Studie nicht grundsätzlich zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit.

Entsprechend der vom G-BA bestimmten zVT basiert die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte und der patientenberichteten Endpunkte auf den mITT-Analysesets, welche alle Patient/-innen beinhalten, für die vor Randomisierung eine zVT-konforme TPC gewählt wurde (siehe Tabelle 4-5). Demgegenüber basiert die Auswertung der UE auf den mSAF-Analysesets, in denen alle randomisierten Patient/-innen eingeschlossen sind, für die vor Randomisierung eine zVT-konforme TPC gewählt wurde und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wobei die Analyse entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung erfolgte (siehe Tabelle 4-5). Die mSAF-Analysesets umfassen nahezu alle Patient/-innen der mITT-Analysesets, sodass diesbezüglich keine Verzerrung zu erwarten ist. Da die Randomisierung stratifiziert nach Wahl der TPC erfolgte, hat der Ausschluss von Patient/-innen, für die nab-Paclitaxel gewählt wurde, und die Bildung klinisch relevanter Teilpopulationen keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt.

Alle berücksichtigten Endpunkte sind valide und haben mit Ausnahme der patientenberichteten Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial. Während das Verzerrungspotenzial des OS insgesamt als niedrig eingestuft wird, ist hervorzuheben, dass von den Patient/-innen mit einer ersten Folgetherapie etwa 80 % SG als erste Folgetherapie erhielten. Diese häufige Anwendung von SG als Cross-Over im Rahmen der Studie ASCENT-03 geht weit über den

Versorgungsanteil von SG in der Zweitlinientherapie des aTNBC in Deutschland hinaus. Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie ASCENT-03 zum OS aufgrund der erheblichen Wirksamkeit von SG in der Zweitlinientherapie zum Nachteil von SG in der zu bewertenden Erstlinie verzerrt sind und der Behandlungseffekt gegenüber TPC im Ausmaß potenziell stark unterschätzt wird. Das Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte wird basierend auf dem offenen Studiendesign und Rücklaufquoten von unter 70 % im Studienverlauf als hoch eingestuft. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in den Abschnitten 4.2.5.2.2 und 4.3.1.3.1 dargestellt.

Insgesamt erlaubt die Studie ASCENT-03 für das vorliegende Anwendungsgebiet einen aussagekräftigen Nachweis über den medizinischen Nutzen und den medizinische Zusatznutzen von SG im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT. Aufgrund der hohen Studienqualität und dem im Wesentlichen niedrigen Verzerrungspotenzial ist die Aussagesicherheit als hoch einzustufen, sodass sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten lässt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

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

Das TNBC ist der aggressivste Subtyp des Mammakarzinoms und geht insbesondere im nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium aufgrund von limitierten Therapieoptionen eine sehr begrenzte Lebenserwartung der Patient/-innen einher. Im Gegensatz zu den bestehenden Behandlungsoptionen, die überwiegend auf einer konventionellen Chemotherapie basieren, stellt SG eine zielgerichtete Therapie dar und adressiert somit den ungedeckten medizinischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet. SG ist das erste gegen das Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) gerichtete ADC, bestehend aus dem hochspezifischen humanisierten monoklonalen Antikörper Sacituzumab und dem Topoisomerase-I-Inhibitor-Payload SN-38, wodurch eine gezielte intratumorale Wirkstoffabgabe ermöglicht wird [69]. Der hohe Stellenwert von SG für die Versorgungssituation in Deutschland wird dadurch untermauert, dass SG bereits als evidenzbasierte Therapieoption für die Erstlinie des aTNBC in die aktuellen Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO Einzug gefunden hat [10].

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Daten stützen die überlegene Wirksamkeit und Verträglichkeit von SG sowohl im Vergleich zu einer Mono- als auch gegenüber einer Polychemotherapie. Dabei bekräftigen sowohl die dargestellten Daten hinsichtlich der unterschiedlichen Patientencharakteristika, Therapiesituation bei Behandlungsbeginn als auch die allgemeine klinische Praxis eindeutig, dass im Hinblick auf die Nutzenbewertung zwei Teilpopulationen zu berücksichtigen sind. Dies wird im Folgenden erläutert. Die klinischen Charakteristika von Patient/-innen, die für eine Mono- oder Polychemotherapie in Frage kommen, unterscheiden sich maßgeblich voneinander. Polychemotherapien werden in den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO aufgrund des ungünstigen therapeutischen Index nur empfohlen, wenn das Erzielen einer schnellen Remission bei ausgeprägten Symptomen oder viszeraler Krise indiziert ist [10]. Entsprechend der Leitlinie der ESMO ist eine viszerale Krise definiert als schwere Organfunktionsstörung, die anhand von Anzeichen und Symptomen, Laboruntersuchungen und einem raschen Krankheitsverlauf festgestellt wird. Somit bedeutet eine viszerale Krise nicht bloß das Vorliegen viszeraler Metastasen, sondern eine erhebliche Beeinträchtigung wichtiger Organe, die eine klinische Indikation für die schnellstmöglich wirksame Therapie darstellt [11]. Gleichartig sollten gemäß S3-Leitlinie aufgrund der besseren Verträglichkeit wann immer möglich Monochemotherapien eingesetzt werden. Polychemotherapien erzielen zwar höhere Remissionsraten, können jedoch aufgrund der ausgeprägten Toxizität nur bei Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck, d. h. starke Beschwerden und rasches Wachstum bzw. aggressives Tumorverhalten, indiziert sein [12]. Diese Einschätzung wird durch eine Cochrane-Metaanalyse aus dem Jahr 2013 gestützt [13]. In der Metaanalyse zeigten Polychemotherapien im Vergleich zu sequenziellen Monochemotherapien keine signifikanten Unterschiede im OS und PFS. Das Ansprechen war durch die Polychemotherapien signifikant höher, allerdings war dies mit einer erhöhten Toxizität hinsichtlich der Rate an febrilen Neutropenien verbunden. Die Autoren kamen demnach zu dem Schluss, dass die Ergebnisse mit Ausnahme eines hohen Remissionsdrucks eine generelle Empfehlung für eine sequentiellen Monotherapie stützen.

Die unterschiedlichen klinischen Charakteristika von Patient/-innen, für die Paclitaxel oder Carboplatin+Gemcitabin, respektive eine Mono- oder eine Polychemotherapie, in Frage kommt, spiegeln sich auch in der Studie ASCENT-03 wider. So zeigen Patient/-innen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde, im Vergleich zu denjenigen, die eine Behandlung mit Paclitaxel erhalten sollten, ein aggressiveres Krankheitsbild. Dieses ist gekennzeichnet durch ein jüngeres Alter der Patient/-innen (Medianes Alter: 53 Jahre vs. 58 Jahre), eine frühere Diagnose der Erkrankung (Patient/-innen mit Brustkrebsstadium I–III bei Primärdiagnose: 81,5 % vs. 52,6 %) einschließlich eines kürzeren krankheitsfreien Intervalls (Patient/-innen mit Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting: 24,9 % vs. 6,2 %) und stärkerer Vorbehandlung (Patient/-innen mit vorheriger Krebstherapie: 76,7 % vs. 45,4 %) sowie ein häufigeres Auftreten von Lungenmetastasen (Patient/-innen mit Lungenmetastasen: 63,9 % vs. 51,5 %) (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Übereinstimmend mit den unterschiedlichen klinischen Charakteristika zeigen sich im Rahmen der präspezifizierten Subgruppenanalysen nach TPC fazitrelevante Effektmodifikationen hinsichtlich der zentralen Wirksamkeitsendpunkte OS (Interaktionstest: $p = 0,0148$), PFS Interaktionstest: $p = 0,0048$), PFS2 (Interaktionstest: $p = 0,0154$) sowie TFST (Interaktionstest: $p = 0,0170$) und für schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Interaktionstest: $p = 0,0016$) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2 und Anhang 4-G). Demnach zeigt SG gegenüber der Monochemotherapie mit Paclitaxel eine erhöhte Wirksamkeit mit erheblichen Vorteilen im OS (HR [95-%-KI]: 0,497 [0,299; 0,824]; $p = 0,0058$), PFS (HR [95-%-KI]: 0,334 [0,198; 0,563]; $p < 0,0001$), PFS2 (HR [95-%-KI]: 0,408 [0,254; 0,655]; $p = 0,0001$) und in der TFST (HR [95-%-KI]: 0,387 [0,246; 0,609]; $p < 0,0001$), während im Vergleich zur Polychemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin ein besseres Sicherheitsprofil mit einem beträchtlichen Vorteil für schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95-%-KI]: 0,633 [0,473; 0,847]; $p = 0,0017$) vorliegt. Darüber hinaus ergibt sich sowohl für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation als auch in der ergänzenden Betrachtung der gesamten Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population ein erheblicher Vorteil von SG gegenüber TPC hinsichtlich Therapieabbruch aufgrund UE (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation HR [95-%-KI]: 0,163 [0,061; 0,434]; $p < 0,0001$; Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population HR [95-%-KI]: 0,213 [0,100; 0,456]; $p < 0,0001$).

In Tabelle 4-81 werden die Ergebnisse der Studie ASCENT-03, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-81: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	**Paclitaxel-Teilpopulation**	**Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation**	**Paclitaxel/ Carboplatin+ Gemcitabin Teilpopulation (ergänzend)**	**Ableitung des Zusatznutzen**
	Behandlungseffekt SG vs. TPC[a] HR [95-%-KI]; p-Wert			
Mortalität				
OS	**0,476 [0,284; 0,799] 0,0034 AD: + 10,35 Monate**	1,033 [0,760; 1,404] 0,8295	0,833 [0,641; 1,081] 0,1778 Interaktion nach TPC-Subgruppe: p = **0,0148**	Paclitaxel-Teilpopulation: **Erheblicher Zusatznutzen** Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation: Nicht belegt
Morbidität				
PFS	**0,325 [0,185; 0,570] < 0,0001**	0,792 [0,580; 1,081] 0,1410	**0,664 [0,510; 0,864] 0,0022**	Paclitaxel-Teilpopulation**: Erheblicher Zusatznutzen** Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation: Zusatznutzen nicht belegt
PFS2 (ergänzend)	**0,417 [0,247; 0,705] 0,0008**	0,805 [0,602; 1,076] 0,1447	**0,692 [0,540; 0,887] 0,0035**	
TFST (ergänzend)	**0,349 [0,219; 0,557] < 0,0001**	**0,807 [0,616; 1,057] 0,0464**	**0,661 [0,524; 0,833] 0,0004**	
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand[b]				
***EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome*[b]**				
Einzelsymptom Diarrhoe	1,66 [0,98; 2,82] 0,079	**2,71 [1,88; 3,91] < 0,001**	**2,36 [1,75; 3,18] < 0,001**	
Einzelsymptom Dyspnoe	0,58 [0,32; 1,06] 0,118	**0,53 [0,36; 0,79] 0,003**	**0,56 [0,40; 0,77] < 0,001**	
***EORTC QLQ-BR23 – Symptomskalen*[b]**				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1,30 [0,80; 2,10] 0,102	**1,89 [1,38; 2,59] < 0,001**	**1,73 [1,34; 2,24] < 0,001**	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[b]				
EORTC QLQ-BR23 – Funktionsskalen[b]				Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	1,26 [0,73; 2,19] 0,302	**1,45 [1,01; 2,07] 0,039**	**1,39 [1,03; 1,86] 0,039**	

Endpunktkategorie Endpunkt	Paclitaxel-Teilpopulation	Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation	Paclitaxel/ Carboplatin+ Gemcitabin Teilpopulation (ergänzend)	Ableitung des Zusatznutzen
	Behandlungseffekt SG vs. TPC[a] HR [95-%-KI]; p-Wert			
Sicherheit[c]				
Gesamtraten UE				Paclitaxel-Teilpopulation: Zusatznutzen nicht belegt Carboplatin+ Gemcitabin-Teilpopulation: **Beträchtlicher Zusatznutzen**
UE (ergänzend)	1,267 [0,826; 1,944] 0,2754	1,244 [0,965; 1,604] 0,0771	1,246 [1,002; 1,548] 0,0424	
SUE	1,234 [0,504; 3,024] 0,6547	0,792 [0,515; 1,217] 0,2824	0,827 [0,561; 1,218] 0,3285	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	**1,789** **[1,003; 3,191]** **0,0459**	**0,633** **[0,473; 0,847]** **0,0017**	0,820 [0,636; 1,057] 0,1165	
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,450 [0,126; 1,611] 0,2086	**0,163** **[0,061; 0,434]** **< 0,0001**	**0,213** **[0,100; 0,456]** **< 0,0001**	

Analysesets: mITT (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität); mSAF (Sicherheit)

Datenschnitte: 22. April 2026 (Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte); 27. Oktober 2025 (patientenberichtete Endpunkte)

a: Nab-Paclitaxel ist nicht Teil der zVT, sodass Patient/-innen, für die vor der Randomisierung eine Therapie mit nab-Paclitaxel gewählt wurde, nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von SG geeignet sind und somit aus den im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen ausgeschlossen werden. Entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.2.1, bestehen maßgebliche klinische Unterschiede zwischen Patient/-innen, die vor der Randomisierung eine Monochemotherapie mit Paclitaxel erhalten sollten, und denjenigen, für die eine Polychemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde. Demnach wird der Zusatznutzen von SG im vorliegenden Dossier separat für Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck, für die eine Monochemotherapie die TPC darstellt (Paclitaxel-Teilpopulation), und Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck, für die eine Polychemotherapie die TPC darstellt (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation), abgeleitet. Die gesamte Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population wird lediglich ergänzend dargestellt.

b: Für die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind nur fazitrelevante Ergebnisse dargestellt.

c: Zeit bis zum ersten Ereignis. Häufige UE nach SOC und PT sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellt.

Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Paclitaxel-Teilpopulation

Mortalität

In der Paclitaxel-Teilpopulation wurde das Sterberisiko unter SG statistisch signifikant um 52,4 % reduziert (HR [95-%-KI]: 0,476 [0,284; 0,799]; p = 0,0034). Die mediane Überlebenszeit verlängerte sich erheblich um 10,4 Monate (SG-Arm: 28,7 Monate vs. TPC-Arm: 18,3 Monate).

Dabei ist es für die Interpretation der Ergebnisse zum OS von besonderer Relevanz, dass ein Cross-Over bzw. Wechsel zu SG die häufigste erste Folgetherapie im TPC-Arm bildet. Gemäß Zulassung und Leitlinienempfehlungen ist SG in der Zweitlinientherapie des aTNBC nur für Patient/-innen angezeigt, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, erhalten haben [7, 12]. Während die oben genannten Kriterien für ein Cross-Over weitgehend der Fachinformation von SG entsprechen, können im TPC-Arm der Studie ASCENT-03 jedoch auch Patient/-innen mit de-novo-Metastasierung zur Baseline, welche ungefähr ein Drittel der Studienpopulation bilden (siehe Tabelle 4-15), eine erste Folgetherapie mit SG erhalten.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 22. April 2026 wurden von den 73 % Patient/-innen, die im TPC-Arm eine erste Folgetherapie erhalten haben, 85 % mit SG behandelt. Diese häufige Anwendung von SG als Cross-Over im Rahmen der Studie ASCENT-03 geht über den Versorgungsanteil von SG in der Zweitlinientherapie des aTNBC in Deutschland hinaus. So geht aus einer Auswertung des OPAL-Registers hervor, dass lediglich 62,9 % der Patient/-innen mit PD-L1-negativem mTNBC, die zwischen Januar 2018 und August 2023 eine Erstlinientherapie begonnen haben, in der Zweitlinie behandelt wurden [58]. Weitere Real-World-Daten verdeutlichen, dass bis zu 49 % der Patient/-innen mit einem mTNBC keine Zweitlinientherapie erhalten. Der Großteil der Patient/-innen verstirbt zuvor (34 %) [59]. Darüber hinaus wurde für SG im Rahmen der Nutzenbewertung D-750 zur Zweit- und Mehrlinientherapie des mTNBC gegenüber einer TPC mit Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin bereits ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt, welcher sich insbesondere auf einer sehr deutlichen Verbesserung des OS stützt [60].

Abschließend ist somit festzuhalten, dass die Ergebnisse der Studie ASCENT-03 zum OS aufgrund des Cross-Over bzw. Wechsels zu SG im Vergleichsarm sowie der erheblichen Wirksamkeit von SG in der Zweitlinientherapie zum Nachteil von SG in der zu bewertenden Erstlinientherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben verzerrt sind und der Behandlungseffekt gegenüber TPC im Ausmaß potenziell stark unterschätzt wird. Dementsprechend bildet der Endpunkt progressionsfreies Überleben in der vorliegenden Studie die Wirksamkeitsunterschiede zwischen SG und TPC ohne diese Verzerrung ab.

Die Verlängerung des OS ist das übergeordnete Ziel in der onkologischen Palliativtherapie [21, 22]. Angesichts der sehr begrenzten Lebenserwartung von Patient/-innen mit aTNBC und dem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf, stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet jegliche Verlängerung des OS neben der klinisch bedeutsamen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens einen großen Therapieerfolg dar. Vor dem Hintergrund der erheblichen Reduktion des Sterberisikos, der klinisch relevanten, erheblichen Verlängerung des medianen Überlebens sowie der potenziellen Unterschätzung des Therapieeffekts durch Cross-Over ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität

In der Paclitaxel-Teilpopulation war das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben unter SG im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 67,5 % verringert (HR [95-%-KI]: 0,325 [0,185; 0,570]; $p < 0,0001$), sodass sich durch die Behandlung mit SG eine erhebliche Verbesserung des PFS zeigt. Hinsichtlich der medianen Zeit bis zur Progression oder bis zum

Tod ergibt sich mit 12,7 Monaten im SG-Arm gegenüber 5,4 Monaten im TPC-Arm eine im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher nicht erreichte Verlängerung des PFS um 7,3 Monate. Diese Verlängerung des PFS ist gerade bei Patient/-innen mit einem metastasierten TNBC klinisch bedeutsam, da sich grundsätzlich mit den bisherigen verfügbaren Therapien nur deutlich kürzere progressionsfreie Zeiten zeigen. Übereinstimmend mit der bisher nicht erreichten Verlängerung des PFS, war auch das Risiko eine erste Folgetherapie zu erhalten unter SG im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 75,1 % reduziert (HR [95-%-KI]: 0,349 [0,219; 0,557]; $p < 0,0001$), sodass sich durch die Behandlung mit SG eine erhebliche Verbesserung der TFST zeigt. Abschließend ergibt sich für das PFS2 eine erhebliche Verbesserung für SG gegenüber TPC. So war das Risiko eine zweite Progression zu erleiden oder zu versterben im SG-Arm statistisch signifikant um 58,3 % verringert (HR [95-%-KI]: 0,417 [0,247; 0,705]; $p = 0,0008$). Die Vorteile im PFS2 weisen auf einen hohen klinischen Nutzen im Kontext der Behandlungssequenz hin. Da ein großer Teil der Patient/-innen im Vergleichsarm als Folgetherapie SG erhielt, verdeutlicht das dennoch verlängerte PFS2 den Stellenwert des Einsatzes von SG in der Erstlinie neben der Tatsache, dass viele Patient/-innen keine zweite Linie erhalten können, da sie vorher versterben.

In palliativen Behandlungssituationen wie dem aTNBC fokussieren sich die Therapieziele auf die Verlängerung des OS, die Symptomkontrolle mit Vermeidung eines Organausfalls und die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [12, 35]. Dem PFS kommt eine besondere Bedeutung zu, da eine Verzögerung der Progression sowohl mit einer Verbesserung der Symptomatik bzw. der Vermeidung von tumorassoziierten Symptomen sowie dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist als auch mit einer Verzögerung von belastenden Folgetherapien einhergeht [26, 28-30]. Eine Progression signalisiert Patient/-innen das Versagen der bisherigen Behandlung, verschlechtert ihre Prognose und stellt eine emotionale Belastung dar. Dies liegt maßgeblich in den zunehmend limitierten Behandlungsoptionen begründet, die im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft auf nebenwirkungsreichere (Poly-)Chemotherapien beschränkt sind. Somit steht der Endpunkt TFST in engem Bezug zum PFS, da die Initiierung einer Folgetherapie häufig einen Progressionsbefund voraussetzt. In Anbetracht der weitreichenden Folgen einer Progression ist es nicht überraschend, dass die betroffenen Patient/-innen aufgrund von Ängsten vor einem Fortschreiten der Tumorerkrankung einer bedeutenden psychosozialen Belastung ausgesetzt sind [28, 33]. Gleichartig deuten Untersuchungen darauf hin, dass bereits das Wissen um eine drohende Krankheitsprogression zu Ängsten und Depressionen führen kann [33, 34]. Insgesamt entspricht eine Verlängerung des PFS demnach den oben genannten Therapiezielen in palliativen Behandlungssituationen wie dem aTNBC [12, 35]. Aufgrund der Bedeutung einer Verzögerung der Krankheitsprogression für die Patient/-innen, ist das PFS auch aus Sicht der EMA ein patientenrelevanter primärer Endpunkt für klinische Studien in der Onkologie, welcher in Kombination mit dem OS als wichtiger Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels erachtet wird [21, 29, 36]. Auch das PFS2 ist ein patientenrelevanter Endpunkt in der Onkologie, weil er den anhaltenden klinischen Nutzen einer Behandlung über die erste Progression hinaus erfasst, widerspiegelt, wie die Erstlinientherapie die langfristige Krankheitskontrolle beeinflusst und welches die wirksamste Sequenztherapie ist. Das PFS2 wird von der EMA und in der Literatur als Surrogat für das OS

empfohlen, um die Wirkung einer Erhaltungstherapie oder den Einfluss der Behandlung auf die Wirksamkeit einer nachfolgenden Therapie zu beurteilen [21, 70]. In Situationen, in denen das OS durch Cross-Over bzw. dem Wechsel auf SG oder mehrere Behandlungen nach der Progression verfälscht wird, ist das PFS2 ein weniger verzerrtes Maß für die Wirkung der Behandlung. Durch die Verzögerung der zweiten Progression oder des Todes kann das PFS2 auf eine längere Symptomkontrolle und einen geringeren Bedarf an potenziell toxischen Therapien hinweisen – Faktoren, die für Patient/-innen von großer Bedeutung sind. Somit liefert das PFS2 wertvolle ergänzende Hinweise auf den klinischen Nutzen im Kontext der Behandlungssequenz und der Langzeit-Outcomes. Vor dem Hintergrund der hohen Anteile an Patient/-innen, die im Rahmen des Cross-Over bzw. Wechsels zu SG der Studie ASCENT-03 im Vergleichsarm eine Zweitlinientherapie mit SG erhalten haben, ermöglicht das PFS2 somit einen Rückschluss auf die Wirksamkeit der frühen Anwendung von SG in der zu bewertenden Erstlinie gegenüber einer späteren Anwendung in der Zweitlinie.

Auf Grundlage einer erheblichen und im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher nicht erreichten Verlängerung des PFS und der TFST sowie einer beträchtlichen Verlängerung des PFS2 für die Therapie mit SG gegenüber der TPC Paclitaxel, ergibt sich für die Paclitaxel-Teilpopulation in der Gesamtschau der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Paclitaxel-Teilpopulation zeigte sich insgesamt ein Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Demnach kann für die Paclitaxel-Teilpopulation in der Gesamtschau der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen für SG gegenüber der TPC Paclitaxel nicht belegt werden.

Sicherheit

Für die Paclitaxel-Teilpopulation zeigen sich in den Gesamtraten jeglicher UE und SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Analyse der Gesamtrate von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich zwischen den Behandlungsarmen ein Unterschied zuungunsten von SG, der basierend auf den Konfidenzintervallgrenzen gemäß IQWIG-Methodenpapier 8.0 als gering einzustufen ist (HR [95-%-KI]: 1,789 [1,003; 3,191]; p = 0,0459). Darüber hinaus ist der numerische Effekt in der Gesamtrate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE (HR [95-%-KI]: 0,450 [0,126; 1,611]; p = 0,2086) konsistent mit den erheblichen signifikanten Vorteilen von SG in der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation sowie der Gesamtpopulation. In den Analysen der häufigen UE nach SOC und PT zeigen sich sowohl positive Effekte von SG im Vergleich zu TPC als auch negative Effekte, wobei entsprechend dem bekannten Sicherheitsprofil von SG insbesondere das PT Neutropenie und die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts hervortreten, beides in der Onkologie bekannte und beherrschbare Nebenwirkungen mit prophylaktischen Maßnahmen.

Unter einer Neutropenie versteht man eine Verminderung der neutrophilen Granulozyten. In leichten Fällen ist dieser Laborparameter nicht zwingend von den Patient/-innen spürbar. In schweren Fällen ist jedoch die Gefahr von Infektionen erhöht. Schwere Infektionen können

wiederum die Leistungsfähigkeit und damit die Lebensqualität der Patient/-innen vermindern. In der Paclitaxel-Teilpopulation waren die Neutropenien klinisch gut therapierbar und transient, sodass die Behandlung mit SG in keinem Fall aufgrund einer Neutropenie abgebrochen wurde. Weiterhin ist bezüglich der beobachteten Neutropenien hervorzuheben, dass in der Studie ASCENT-03 einem relevanten Anteil der Patient/-innen unter Risiko keine Primärprophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (Granulocyte Colony-Stimulating Factor, G-CSF) verabreicht wurde, obwohl dieses im klinischen Alltag beim Einsatz in der zweiten Linie so etabliert ist. Im SG-Arm haben 3 Patient/-innen eine schwere febrile Neutropenie (CTCAE CTCAE-Grad ≥ 3) und 2 Patient/-innen eine schwerwiegende febrile Neutropenie erlitten. Von diesen Patient/-innen hat keine/r eine G-CSF Prophylaxe erhalten (siehe Anhang 4-G). Da gemäß aktueller Fachinformation von SG jedoch eine Primärprophylaxe mit G-CSF bei Patient/-innen mit erhöhtem Risiko einer febrilen Neutropenie ab dem ersten Zyklus erwogen werden sollte [7], ist davon auszugehen, dass Neutropenien in Folge einer Behandlung mit SG in der zukünftigen Versorgungssituation deutlich seltener auftreten und die Gesamtrate von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zum Nachteil von SG verzerrt ist.

Gastrointestinale Komplikationen treten häufig bei Patient/-innen mit onkologischen Erkrankungen auf. Sie können sowohl eine Komplikation der Grunderkrankung darstellen, durch Infektionen hervorgerufen werden, als auch eine mit einer antineoplastischen Therapie einhergehende Nebenwirkung darstellen [71]. Auch für die bekannten Nebenwirkungen Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts finden sich in der Fachinformation von SG entsprechend besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung [7]. Diese umfassen im Falle einer nicht-infektiösen Diarrhoe unter anderem eine Gabe von Loperamid als Therapie der Wahl und weitere unterstützende Maßnahmen wie eine Substitution von Flüssigkeit sowie Elektrolyten. Loperamid kann auch als Prophylaxe eingesetzt werden, so dass das Auftreten einer Diarrhoe verhindert werden kann [72]. Zur Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter/m Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, CINV) werden eine vorbeugende antiemetische Behandlung mit zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason entweder mit einem 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten oder mit einem NK1-Rezeptor-Antagonisten sowie mit anderen Arzneimitteln gemäß Indikation) und ggf. weitere unterstützende Maßnahmen empfohlen. Entsprechend der etablierten prophylaktischen Maßnahmen und Behandlungsstrategien waren in der Paclitaxel-Teilpopulation die meisten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts von leichtem bis moderatem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 und 2). Höhergradige Ereignisse (Grad ≥ 3) wurden nur selten beobachtet und traten mit Ausnahme von einem Fall ausschließlich als Einzelepisoden auf (siehe Anhang 4-G). Insgesamt waren die Ereignisse klinisch gut therapierbar und transient, sodass die Behandlung mit SG lediglich in einem einzelnen Fall aufgrund einer Diarrhoe abgebrochen wurde.

Insgesamt ist festzuhalten, dass das Sicherheitsprofil von SG in der Studie ASCENT-03 mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von SG übereinstimmt und keine neuen Signale beobachtet wurden. Die entsprechenden UE sind den Ärzt/-innen als Nebenwirkungen vertraut, in der Regel gut handhabbar und von begrenzter Dauer. Somit führt eine Behandlung mit SG nur in Einzelfällen zu einem Therapieabbruch, was die gute Verträglichkeit des Wirkstoffs

bekräftigt. Demnach ergibt sich für die Paclitaxel-Teilpopulation in der Gesamtschau der Endpunktkategorie Sicherheit − insbesondere unter Berücksichtigung der gemäß aktueller Fachinformation vorgesehenen Neutropenie-Primärprophylaxe − trotz des geringen Unterschieds zuungunsten von SG für die Gesamtrate von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) kein Nachteil. Es ergibt sich insgesamt **kein Zusatznutzen** in der Endpunktkategorie Sicherheit.

Zusatznutzen für die Paclitaxel-Teilpopulation in der Gesamtschau

Für die Paclitaxel-Teilpopulation − und somit für den Vergleich von SG mit der Monochemotherapie Paclitaxel − zeigen sich folgende patientenrelevante Effekte:

- Unter SG wird das Sterberisiko statistisch signifikant und klinisch relevant um 52,4 % reduziert und die mediane Überlebenszeit erheblich um 10,4 Monate verlängert. Der Vorteil im OS ist durch Cross-Over potenziell unterschätzt. Es liegt eine große und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor.
- Das Risiko, eine erste bzw. zweite Krankheitsprogression oder Tod zu erleiden wird unter SG erheblich um 67,5 bzw. 58,3 % reduziert. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie verlängert sich um 8,3 Monate. Die Vorteile im PFS2 weisen auf einen hohen klinischen Nutzen im Kontext der Behandlungssequenz hin. Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten weisen insgesamt auf anhaltende Symptomkontrolle und Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin.
- Die Daten zur Sicherheit bestätigen das etablierte Sicherheitsprofil von SG. Das Auftreten und die Handhabung der von Neutropenien sowie Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind Teil der klinischen Routine und therapeutisch adressierbar.

Vor dem Hintergrund der erheblichen Reduktion des Sterbe- und Progressionsrisikos, der klinisch relevanten, erheblichen Verlängerung des medianen Überlebens sowie einem etablierten Sicherheitsprofil ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation

Mortalität

In der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich für das OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95-%-KI]: 1,033 [0,760; 1,404]; p = 0,8295). Dabei ist auch für diese Teilpopulation hervorzuheben, dass die Ergebnisse der Studie ASCENT-03 zum OS aufgrund des Cross-Over im Vergleichsarm sowie der erheblichen Wirksamkeit von SG in der Zweitlinientherapie zum Nachteil von SG in der zu bewertenden Erstlinie verzerrt sind und der Behandlungseffekt gegenüber TPC im Ausmaß potenziell stark unterschätzt wird (siehe 4.3.1.2.1). Daher kann für die

Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Zusatznutzen für SG gegenüber der TPC Carboplatin+Gemcitabin **nicht belegt** werden.

Morbidität

In der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für das Einzelsymptom Dyspnoe ein beträchtlicher Vorteil von SG im Vergleich zu TPC (HR [95-%-KI]: 0,53 [0,36; 0,79]; p = 0,003). Weiterhin wurde für das Einzelsymptom Diarrhoe ein Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]: 2,71 [1,88; 3,91]; p < 0,001) beobachtet. Ebenso zeigte sich ein Unterschied zuungunsten von SG im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (HR [95-%-KI]: 1,89 [1,38; 2,59]; p < 0,001).

Es ist hervorzuheben, dass sich der im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für das Einzelsymptom Diarrhoe beobachtete Unterschied zuungunsten von SG konsistent mit den Ergebnissen der Endpunktdimension Sicherheit anhand des PT Diarrhoe erfasst und berücksichtigt wird. Entsprechend der etablierten prophylaktischen Maßnahmen und Behandlungsstrategien waren in der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation die meisten UE des PT Diarrhoe von leichtem bis moderatem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 und 2). Höhergradige Ereignisse (Grad ≥ 3) wurden nur selten beobachtet und traten ausschließlich als Einzelepisoden auf (siehe Anhang 4-G). Insgesamt waren die Ereignisse demnach klinisch gut therapierbar und transient, sodass die Behandlung mit SG in keinem Fall aufgrund einer Diarrhoe abgebrochen wurde. Zudem ist zu berücksichtigen, dass im klinischen Behandlungsalltag Loperamid als Prophylaxe der Diarrhoe eingesetzt werden kann [72]. Übereinstimmend wird auch aus dem Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe ersichtlich, dass sich die Behandlungsarme im Studienverlauf angleichen und sich längerfristig keine Verschlechterung zeigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5). Demgegenüber zeigte sich für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Dyspnoe ein beträchtlicher Vorteil von SG im Vergleich zu TPC. Dieser beträchtliche Vorteil ist von hoher Patientenrelevanz, da eine Atemnot ein ernstzunehmendes Symptom darstellt, welches für die betroffenen Patient/-innen sowohl körperlich schwere Folgen haben kann als auch psychisch belasten ist. Da weder in den EORTC-Fragebögen noch in den PGI-Skalen weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurden, ist im Hinblick auf die Ergebnisse zuungunsten von SG in der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie davon auszugehen, dass sie im Wesentlichen in der frühen Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe begründet liegt. Dies wird insbesondere dadurch bekräftigt, dass in der Gesamtschau der Endpunktkategorie Sicherheit die Vorteile von SG gegenüber der TPC Carboplatin+Gemcitabin deutlich überwiegen.

In der Gesamtschau kann für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation in der Endpunktkategorie Morbidität ein Zusatznutzen für SG gegenüber der TPC Carboplatin+Gemcitabin **nicht belegt** werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 für die Funktionsskala Körperbild ein geringer Unterschied zuungunsten von SG, welcher nur knapp statistisch signifikant ist (HR [95-%-KI]: 1,45 [1,01; 2,07]; p = 0,039). Gleichartig zum EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe wird auch aus dem Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die EORTC QLQ-BR23 Funktionsskala Körperbild ersichtlich, dass sich die Behandlungsarme im Studienverlauf angleichen und sich längerfristig keine Verschlechterung zeigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6). Darüber hinaus wurden weder für die weiteren Funktionsskalen der EORTC-Fragebögen noch für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 weitere fazitrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

In der Gesamtschau kann für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen für SG gegenüber der TPC Carboplatin+Gemcitabin **nicht belegt** werden.

Sicherheit

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation zeigte sich in der Analyse der Gesamtrate von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein beträchtlicher Vorteil von SG im Vergleich zu TPC (HR [95-%-KI]: 0,633 [0,473; 0,847]; p = 0,0017). Weiterhin besteht ein erheblicher Vorteil für die Gesamtrate von Therapieabbruch aufgrund UE (HR [95-%-KI]: 0,163 [0,061; 0,434]; p = 0,0001). Für alle anderen Analysen der Gesamtraten UE ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In den Analysen der häufigen UE nach SOC und PT zeigen sich sowohl positive Effekte als auch negative Effekte von SG im Vergleich zu TPC, wobei sich insbesondere Vorteile in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Nachteile in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gegenüberstehen.

Gastrointestinale Komplikationen wurden bereits im Rahmen der Paclitaxel-Teilpopulation thematisiert. Auch in der Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation waren die meisten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts von leichter bis moderater Ausprägung (CTCAE-Grad 1 und 2), gut handhabbar und von begrenzter Dauer, sodass sie lediglich in einem Fall zu einem Therapieabbruch führten. Bezüglich der positiven Effekte von SG im Vergleich zu TPC in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ist zu betonen, dass sie sich entsprechend dem beträchtlichen Vorteil in der Gesamtrate vor allem bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen. Dabei bestehen zugunsten von SG erhebliche Vorteile für die PT Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie, mit einer jeweiligen Reduktion des absoluten Risikos von etwa 15 bis etwa 30 Prozentpunkten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7.3). Die Auswirkungen dieser schweren Nebenwirkungen von Carboplatin+Gemcitabin im TPC-Arm können vielfältig sein und reichen von Abgeschlagenheit, Schwindelgefühl, Kurzatmigkeit, Herzrasen sowie einem erhöhten Risiko für Infektionen und Blutungen bis hin zu Organschäden, wie die Niereninsuffizienz. In Übereinstimmung damit ist auch der erhebliche Vorteil von SG für die Gesamtrate von Therapieabbruch aufgrund UE maßgeblich auf diese schweren Nebenwirkungen von Carboplatin+Gemcitabin zurückzuführen, wobei 11,5 % der

Patient/-innen ihre Therapie wegen UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems abbrachen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass das Sicherheitsprofil von SG in der Studie ASCENT-03 mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von SG übereinstimmt und keine neuen Signale beobachtet wurden. Die entsprechenden UE sind den Ärzt/-innen als Nebenwirkungen vertraut, in der Regel gut handhabbar und von begrenzter Dauer. Somit führt eine Behandlung mit SG nur in Einzelfällen zu einem Therapieabbruch, was die gute Verträglichkeit des Wirkstoffs bekräftigt. Demgegenüber zeigen sich für die Behandlung mit Carboplatin+Gemcitabin vermehrt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, welche nicht erfolgreich therapiert werden konnten und bei mehr als jeder zehnten Patientin/jedem zehnten Patienten zum Behandlungsabbruch führten. Des Weiteren nimmt der Einsatz von prophylaktischen Maßnahmen, wie der primäre Einsatz von G-CSF und Loperamid, durch Schulungen und Fortbildungen als auch entsprechendes Informationsmaterial im klinischen Alltag stetig zu.

In der Gesamtschau überwiegen für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation hinsichtlich der Endpunktkategorie Sicherheit eindeutig die Vorteile von SG, welche lediglich wenigen und gut handhabbaren Nebenwirkungen gegenüberstehen, sodass sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für SG gegenüber der TPC Carboplatin+Gemcitabin ergibt.

Zusatznutzen für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation in der Gesamtschau

Für die Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation − und somit für den Vergleich von SG mit der Polychemotherapie Carboplatin+Gemcitabin − zeigen sich folgende patientenrelevante Effekte:

- In den primären Wirksamkeitsendpunkten zum Gesamtüberleben und PFS liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Analog zur Paclitaxel-Teilpopulation ist der Therapieeffekt von SG im OS durch Cross-Over potenziell unterschätzt.
- Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten weisen insgesamt auf anhaltende Symptomkontrolle und Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin.
- Unter SG wurde das Risiko für das Auftreten mindestens eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) statistisch signifikant um 36,7 % reduziert. Das Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund von UE wurde statistisch signifikant um 83,7 % reduziert. Insbesondere konnten Ereignisse der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems durch SG vermieden werden. Statistisch signifikante Vorteile unter SG für die PT Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie gingen jeweils mit absoluten Risikoreduktionen von 15−30 Prozentpunkten einher. Durch die Vermeidung dieser Nebenwirkungen liegt eine große und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor.

In der Gesamtschau ergibt sich durch ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil insbesondere in den Gesamtraten der schweren UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE bei

vergleichbaren Wirksamkeitsergebnissen und Symptomkontrolle ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population (ergänzend)

Aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika, distinkter Therapiesituationen in der klinischen Praxis, sowie konsistenter Effektmodifikationen für das Subgruppenmerkmal TPC in der Studie ASCENT-03 wird im vorliegenden Dossier nach Paclitaxel- und Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulationen unterschieden (siehe oben).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Ebene der Teilpopulationen. Ergebnisse der Paclitaxel/ Carboplatin+Gemcitabin-Population werden nachfolgend ergänzend beschrieben. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse den abgeleiteten Zusatznutzen nach Teilpopulationen.

Mortalität

In der Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich hinsichtlich des OS zwischen den Behandlungsarmen ein numerischer Vorteil für SG (HR [95-%-KI]: 0,833 [0,641; 1,081]; p = 0,1778). Dabei ist auch für diese Population hervorzuheben, dass die Ergebnisse der Studie ASCENT-03 zum OS aufgrund des Cross-Over bzw. des Wechsels zu SG im Vergleichsarm sowie der erheblichen Wirksamkeit von SG in der Zweitlinientherapie zum Nachteil von SG in der zu bewertenden Erstlinie verzerrt sind und der Behandlungseffekt gegenüber TPC im Ausmaß potenziell stark unterschätzt wird (siehe 4.3.1.2.1). Daher kann für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population hinsichtlich des OS ein Zusatznutzen für SG gegenüber TPC nicht belegt werden. In präspezifizierten Subgruppenanalysen liegt eine Effektmodifikation für die TPC vor (Interaktionstest: p = 0,0148).

Morbidität

In der Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population war das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben unter SG im Vergleich zu TPC signifikant um 33,6 % verringert (HR [95-%-KI]: 0,664 [0,510; 0,864]; p = 0,0022), sodass sich durch die Behandlung mit SG eine beträchtliche und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS zeigt. Übereinstimmend mit der beträchtlichen Verlängerung des PFS, war auch das Risiko eine erste Folgetherapie zu erhalten unter SG im Vergleich zu TPC statistisch signifikant um 33,9 % reduziert (HR [95-%-KI]: 0,661 [0,524; 0,833]; p = 0,0004), sodass sich durch die Behandlung mit SG eine beträchtliche Verbesserung der TFST zeigt. Abschließend ergibt sich ebenso für das PFS2 eine beträchtliche Verbesserung für SG gegenüber TPC. So war das Risiko eine zweite Progression zu erleiden oder zu versterben im SG-Arm statistisch signifikant um 30,8% verringert (HR [95-%-KI]: 0,692 [0,540; 0,887]; p = 0,0035).

Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik zeigte sich für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für das Einzelsymptom Dyspnoe ein beträchtlicher Vorteil von SG im Vergleich zu TPC (HR [95-%-KI]: 0,56 [0,40; 0,77]; p < 0,001). Weiterhin wurde für das Einzelsymptom Diarrhoe ein Unterschied zuungunsten von SG (HR [95-%-KI]: 2,36 [1,75; 3,18]; p < 0,001) beobachtet.

Ebenso zeigte sich ein Unterschied zuungunsten von SG im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 für die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie (HR [95-%-KI]: 1,73 [1,34; 2,24]; p < 0,001).

Es ist hervorzuheben, dass sich der im Fragebogen EORTC QLQ-C30 für das Einzelsymptom Diarrhoe beobachtete Unterschied zuungunsten von SG konsistent mit den Ergebnissen der Endpunktdimension Sicherheit anhand des PT Diarrhoe erfasst und berücksichtigt wird. Entsprechend der etablierten prophylaktischen Maßnahmen und Behandlungsstrategien waren in der Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population die meisten UE des PT Diarrhoe von leichtem bis moderatem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 und 2). Höhergradige Ereignisse (Grad ≥ 3) wurden nur selten beobachtet und traten mit Ausnahme von einem Fall ausschließlich als Einzelepisoden auf (siehe Anhang 4-G). Insgesamt waren die Ereignisse klinisch gut therapierbar und transient, sodass die Behandlung mit SG nur in einem Fall aufgrund einer Diarrhoe abgebrochen wurde. Übereinstimmend wird auch aus dem Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe ersichtlich, dass sich die Behandlungsarme im Studienverlauf angleichen und sich längerfristig keine Verschlechterung zeigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5). Demgegenüber zeigte sich für das EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Dyspnoe ein beträchtlicher Vorteil von SG im Vergleich zu TPC. Dieser beträchtliche Vorteil ist von hoher Patientenrelevanz, da eine Atemnot ein ernstzunehmendes Symptom darstellt, welches für die betroffenen Patient/-innen sowohl körperlich schwere Folgen haben kann als auch psychisch belastend ist. Da weder in den EORTC-Fragebögen noch in den PGI-Skalen weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurden, ist im Hinblick auf die Ergebnisse zuungunsten von SG in der EORTC QLQ-BR23 Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie davon auszugehen, dass sie im Wesentlichen in der frühen Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe begründet liegt. Dies wird insbesondere dadurch bekräftigt, dass in der Gesamtschau der Endpunktkategorie Sicherheit die Vorteile von SG gegenüber TPC deutlich überwiegen.

Auf Grundlage der beträchtlichen Verlängerung des PFS, PFS2 und der TFST für die Therapie mit SG gegenüber TPC, ergibt sich für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population in der Gesamtschau der Endpunktkategorie Morbidität ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich im Fragebogen EORTC QLQ-BR23 für die Funktionsskala Körperbild ein geringer Unterschied zuungunsten von SG, welcher nur knapp statistisch signifikant ist (HR [95-%-KI]: 1,39 [1,03; 1,86], p = 0,039). Gleichartig zum EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe wird auch aus dem Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für die EORTC QLQ-BR23 Funktionsskala Körperbild ersichtlich, dass sich die Behandlungsarme im Studienverlauf angleichen und sich längerfristig keine Verschlechterung zeigte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6). Darüber hinaus wurden weder für die weiteren Funktionsskalen der EORTC-Fragebögen noch

für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 weitere fazitrelevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

In der Gesamtschau kann für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen für SG gegenüber TPC nicht belegt werden.

Sicherheit

Für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population zeigte sich ein erheblicher Vorteil für die Gesamtrate von Therapieabbruch aufgrund UE (HR [95-%-KI]: 0,213 [0,100; 0,456]; $p < 0,0001$). Für alle anderen Analysen der Gesamtraten UE ergibt sich kein fazitrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In präspezifizierten Subgruppenanalysen liegt für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) eine Effektmodifikation für die TPC vor (Interaktionstest: $p = 0,0016$). In den Analysen der häufigen UE nach SOC und PT zeigen sich sowohl positive Effekte als auch negative Effekte von SG im Vergleich zu TPC, wobei sich insbesondere Vorteile in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Nachteile in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gegenüberstehen.

Gastrointestinale Komplikationen wurden bereits im Rahmen der Paclitaxel-Teilpopulation thematisiert. Auch in der Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population waren die meisten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts von leichter bis moderater Ausprägung (CTCAE-Grad 1 und 2), gut handhabbar und von begrenzter Dauer, sodass sie lediglich in zwei Fällen zu einem Therapieabbruch führten. Bezüglich der positiven Effekte von SG im Vergleich zu TPC in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ist zu betonen, dass sie sich vor allem bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen. Dabei bestehen zugunsten von SG erhebliche Vorteile für die PT Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie, mit einer jeweiligen Reduktion des absoluten Risikos von etwa 10 bis etwa 20 Prozentpunkten. Darüber hinaus zeigte sich für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Vorteil im PT Neutropenie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7.3). Die Auswirkungen dieser schweren Nebenwirkungen von Carboplatin+Gemcitabin im TPC-Arm können vielfältig sein und reichen von Abgeschlagenheit, Schwindelgefühl, Kurzatmigkeit, Herzrasen sowie einem erhöhten Risiko für Infektionen und Blutungen bis hin zu Organschäden, wie die Niereninsuffizienz. In Übereinstimmung damit ist auch der erhebliche Vorteil von SG für die Gesamtrate von Therapieabbruch aufgrund UE maßgeblich auf diese schweren Nebenwirkungen von Carboplatin+Gemcitabin zurückzuführen, wobei 8,4 % der Patient/-innen ihre Therapie wegen UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems abbrachen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass das Sicherheitsprofil von SG in der Studie ASCENT-03 mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von SG übereinstimmt und keine neuen Signale beobachtet wurden. Die entsprechenden UE sind den Ärzt/-innen als Nebenwirkungen vertraut, in der Regel gut handhabbar und von begrenzter Dauer. Somit führt eine Behandlung mit SG nur in Einzelfällen zu einem Therapieabbruch, was die gute Verträglichkeit des Wirkstoffs bekräftigt. Demgegenüber zeigen sich für die Behandlung mit der TPC Carboplatin+Gemcitabin vermehrt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des

Blutes und des Lymphsystems, welche nicht erfolgreich therapiert werden konnten und bei mehr als jeder zehnten Patientin/jedem zehnten Patienten zum Behandlungsabbruch führten. Des Weiteren nimmt der Einsatz von prophylaktischen Maßnahmen, wie der primäre Einsatz von G-CSF und Loperamid, durch Schulungen und Fortbildungen als auch entsprechendes Informationsmaterial im klinischen Alltag stetig zu.

In der Gesamtschau überwiegen für die Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population hinsichtlich der Endpunktkategorie Sicherheit eindeutig die Vorteile von SG, welche lediglich wenigen und gut handhabbaren Nebenwirkungen gegenüberstehen, sodass sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für SG gegenüber TPC ergibt.

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

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

Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind. Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck (Paclitaxel-Teilpopulation)	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Erwachsene Patient/-innen mit aTNBC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben und für eine PD-1- oder eine PD-L1-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind. Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Entsprechend der Ausführung in Abschnitt 4.2.1, bestehen maßgebliche klinische Unterschiede zwischen Patient/-innen, die vor der Randomisierung eine Monochemotherapie mit Paclitaxel erhalten sollten, und denjenigen, für die eine Polychemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin gewählt wurde. Demnach wird der Zusatznutzen von SG im vorliegenden Dossier separat für Patient/-innen ohne hohen Remissionsdruck, für die eine Monochemotherapie die TPC darstellt (Paclitaxel-Teilpopulation), und Patient/-innen mit hohem Remissionsdruck, für die eine Polychemotherapie die TPC darstellt (Carboplatin+Gemcitabin-Teilpopulation), abgeleitet. Die gesamte Paclitaxel/Carboplatin+Gemcitabin-Population wird lediglich ergänzend dargestellt. Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[23], Molenberghs 2010[24]).

[23] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[24] 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.

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[25]) 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[26]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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.

[25] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[26] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). Breast. 2024;76:103756.
2. Cortes J, Punie K, Barrios C, Hurvitz SA, Schneeweiss A, Sohn J, et al. Sacituzumab Govitecan in Untreated, Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2025;393(19):1912–25.
3. Tolaney SM, de Azambuja E, Kalinsky K, Loi S, Kim SB, Yam C, et al. Sacituzumab Govitecan plus Pembrolizumab for Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2026;394(4):354–66.
4. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist. 2010. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf [Zugriff am: 12.06.2026].
5. ClinicalTrials.gov. Study of Sacituzumab Govitecan-hziy Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (ASCENT-03). 2022. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05382299 [Zugriff am: 08.06.2026].
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. November 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.04.2026 B2 in Kraft getreten am 8. April 2026. 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4105/VerfO_2025-11-20_iK_2026-04-08.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
7. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Trodelvy® 200 mg. Stand der Information: Juni 2026. 2026. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023556/trodelvy-r-200-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung [Zugriff am: 24.06.2026].
8. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2025-B-281. 2026.
9. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 22.04.2026. 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1092/AM-RL-VI-Off-label-2026-04-22.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
10. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Version 2026. 2026. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/Empfehlungen_2026/Deutsch/AGO_2026D_Gesamtdatei.pdf [Zugriff am: 01.06.2026].
11. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623–49.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 5.0 – Dezember 2025. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-

onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_5/LL_Mammakarzinom_Langversion_5.0.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
13. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(12):Cd008792.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2025-03-20_Anl2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
15. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451–5.
16. Gilead Sciences. ASCENT-03. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1 – Statistical Analysis Plan Version 1.0. 2025.
17. Gilead Sciences. ASCENT-03. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1 – Statistical Analysis Plan for Patient Reported Outcomes (PRO) Version 2.0. 2025.
18. Gilead Sciences. ASCENT-03. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1 – Cinical Study Protocol Amendment 4. 2024.
19. Gilead Sciences. ASCENT-03. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1 – Clinical Study Report - Addendum 1. 2026.
20. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19–21.
21. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.5). 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf [Zugriff am: 08.06.2026].

23. Bundesministerium der Justiz (BMJ) und Bundesamt für Justiz (BfJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 4.3.2025 I Nr. 75. 2025. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf [Zugriff am: 12.06.2026].
24. 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). Eur J Cancer. 2009;45(2):228–47.
25. Korn RL, Crowley JJ. Overview: progression-free survival as an endpoint in clinical trials with solid tumors. Clin Cancer Res. 2013;19(10):2607–12.
26. Enzmann H, Broich K. Krebs-alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2013;107(2):120–8.
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
28. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Econ Rev. 2014;4(1):2.
29. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012). 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
30. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013;142(3):603–9.
31. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). A17-45 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur Dossierbewertung Ribociclib (Mammakarzinom). 2018. Verfügbar unter: https://www.dggg.de/fileadmin/data/Stellungnahmen/DGGG/2018/A17-45_Stellungnahme_der_Deutschen_Gesellschaft_fuer_Gynaekologie_und_Gebu....pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
32. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. Breast. 2018;37:154–60.
33. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. British journal of cancer. 2004;91(3):504–11.
34. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Psycho-oncology. 2014:11–29.
35. Leitlinienprogramm Onkologie. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF Registernummer: 128/001OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-

onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
36. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1). 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
37. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Grønvold M, Johnson C. Health-Related Quality ofLife in EORTC clinical trials – 30 years of progress from methodological developments to making a real impacton oncology practice. EJC SUPPLEMENTS. 2012;10:141–9.
38. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365–76.
39. Nguyen J, Popovic M, Chow E, Cella D, Beaumont JL, Chu D, et al. EORTC QLQ-BR23 and FACT-B for the assessment of quality of life in patients with breast cancer: a literature review. J Comp Eff Res. 2015;4(2):157–66.
40. Marta GN, Moraes FY, Leite ETT, Chow E, Cella D, Bottomley A. A critical evaluation of quality of life in clinical trials of breast cancer patients treated with radiation therapy. Ann Palliat Med. 2017;6(Suppl 2):S223–s32.
41. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. J Clin Oncol. 1996;14(10):2756–68.
42. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
43. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139–44.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie ist bei der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgzugehen? 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/ [Zugriff am: 08.06.2026].
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 8.0 vom 19.12.2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
46. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365–84.
47. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019.
48. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337–43.
49. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ. 2005;6(2):124–30.

50. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. Value Health. 2012;15(2):305–11.
51. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health Qual Life Outcomes. 2011;9:106.
52. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3 - Structure and Content of Clinical Study Reports. 1996. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
53. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E6 (R2) - Guideline for Good Clinical Practice. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
54. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E8 (R1) - general considerations for clinical studies. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-e8-r1-general-considerations-clinical-studies_en.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
55. ClinicalTrials.gov. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1. 2022. cited Gilead Sciences Active, not recruiting]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05382299 [Zugriff am: 03.06.2026].
56. Euctr. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Nega. 2022. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005743-79 [Zugriff am: 03.06.2026].
57. Ctis. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1. 2022. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504195-14-00?lang=en [Zugriff am: 03.06.2026].
58. Stickeler E, Decker T, Zahn MO, Thill M, Zaiss M, Nusch A, et al. Unmet need for patients with metastatic triple-negative breast cancer initiating first-line treatment: data from the prospective German tumor registry OPAL. ESMO Real World Data Digit Oncol. 2026;12:100699.
59. Punie K, Kurian AW, Ntalla I, Sjekloca N, Estrin A, Dabrowski EC, et al. Unmet need for previously untreated metastatic triple-negative breast cancer: a real-world study of patients diagnosed from 2011 to 2022 in the United States. Oncologist. 2025;30(3).
60. Gemeinsamer Bundesauschuss (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) Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mindestens 2 Vortherapien). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8519/2022-05-19_AM-RL-XII_Sacituzumab%20Govitecan_D-750_TrG.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].

61. onkovis GmbH. Fachinformation Paclitaxel onkovis 6 mg/ml. Stand der Information: Januar 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/011956/paclitaxel-onkovis [Zugriff am: 08.06.2026].
62. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2010;36(1):69–74.
63. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Pembrolizumab (D-752). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 28. März 2022 von 10:00 Uhr bis 10:58 Uhr. Stenografisches Wortprotokoll. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-757/2022-03-28_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-752.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A25-54. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8647/2025-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-deruxtecan_D-1190.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
65. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bewertung der Expertengruppe Off-Label zu „Platinderivate (Cisplatin / Carboplatin) beim rezidivierten/metastasierten tripel-negativen oder BRCA-mutierten Mammakarzinom“. In Erweiterung um: „Platinderivate bzw. Platinkomplexe (Cisplatin / Carboplatin) beim tripel-negativen frühen Mammakarzinom“. Stand: 12.02.2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/Platinderivate_Mammakarzinom.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am: 09.06.2026].
66. ClinicalTrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355). 2016. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02819518?term=NCT02819518#study-plan [Zugriff am: 08.06.2026].
67. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: März 2026. 2026. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021480/keytruda-r-25-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung [Zugriff am: 09.06.2026].
68. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2024-01/Accord_Fachinformation_Gemcitabin_100%20mg_ml.pdf [Zugriff am: 08.06.2026].
69. Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, Rossi EA, Sharkey RM. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). Oncotarget. 2015;6(26):22496–512.

70. Woodford RG, Zhou DD, Kok PS, Lord SJ, Friedlander M, Marschner IC, et al. The validity of progression-free survival 2 as a surrogate trial end point for overall survival. Cancer. 2022;128(7):1449–57.
71. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO). Gastrointestinale Komplikationen (Schwerpunkt: Diarrhoe und Colitis) bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen. 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-komplikationen-schwerpunkt-diarrhoe-und-colitis-bei-patienten-mit-haematologischen-und-onkologischen-erkrankungen/@@guideline/html/index.html [Zugriff am: 08.06.2026].
72. Perez-Garcia JM, Gion M, Ruiz-Borrego M, Blancas I, Lopez-Miranda E, Blanch S, et al. Prevention of sacituzumab govitecan-related neutropenia and diarrhea in patients with HER2-negative advanced breast cancer (PRIMED): an open-label, single-arm, phase 2 trial. EClinicalMedicine. 2025;85:103309.

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[27]] – 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

[27] 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	PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/)
Datum der Suche	02.06.2026
Zeitsegment	-
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [15] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(Sacituzumab Govitecan) [All Fields] OR Sacituzumab [All Fields] OR Govitecan [All Fields] OR Trodelvy [All Fields]	817
#2	IMMU132 [All Fields] OR IMMU-132 [All Fields] OR “IMMU 132” [All Fields]	768
#3	#1 OR #2	824
#4	Breast Neoplasms [MeSH Terms]	382.829
#5	breast* [All Fields] AND (cancer* [All Fields] OR tumor* [All Fields] OR tumour* [All Fields] OR carcinoma* [All Fields] OR neoplas* [All Fields] OR lesion* [All Fields] OR malignan* [All Fields])	599.555
#6	mamma* [All Fields] AND (cancer* [All Fields] OR tumor* [All Fields] OR tumour* [All Fields] OR carcinoma* [All Fields] OR neoplas* [All Fields] OR lesion* [All Fields] OR malignan* [All Fields])	172.465
#7	#4 OR #5 OR #6	707.432
#8	"randomized controlled trial"[Publication Type] OR random*[Title/Abstract]	1.905.744
#9	placebo*[Title/Abstract] OR "placebos"[MeSH Terms]	292.890
#10	#8 OR #9	1.986.160
#11	#3 AND #7 AND #10	**68**

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	02.06.2026	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	(Sacituzumab and Govitecan) OR Sacituzumab OR Govitecan OR Trodelvy	330
#2	IMMU132 OR IMMU*132* OR "IMMU 132"	33
#3	#1 OR #2	332
#4	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	21.858
#5	Breast* AND (cancer* OR tumo*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR lesion* OR malignan*)	56.916
#6	Mamma* (cancer* OR tumo*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR lesion* OR malignan*)	2.333
#7	#4 OR #5 OR #6	57.554
#8	#3 AND #7	212
#9	#8 [Limits: in trials]	**212**

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	OVID	
Datum der Suche	02.06.2026	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [15] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	exp sacituzumab govitecan/ or exp sacituzumab/	3.027
#2	(Sacituzumab Govitecan or Sacituzumab* or Govitecan* or sacituzumab govitecan-hziy).mp.	3.167
#3	trodelvy*.mp.	227
#4	(IMMU-132 or IMMU132).mp.	243
#5	1491917-83-9.rn	2.495
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3.185
#7	exp breast cancer/ OR (breast adj3 (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma*)).tw. OR ((mammary OR mamma) adj3 (cancer* OR carcinoma* OR neoplasm*)).tw.	847.895
#8	random*.tw. OR placebo*.tw. OR double-blind*.tw.	2.825.785
#9	6 and 7 and 8	**290**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

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

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	02.06.2026	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	Sacituzumab Govitecan-hziy OR Sacituzumab Govitecan OR trodelvy OR IMMU-132 OR hRS7-SN38 [Other Terms]	**168**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	02.06.2026	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	Sacituzumab Govitecan OR Sacituzumab Govitecan-hziy OR IMMU-132 OR hRS7-SN38 OR 1491917-83-9	**21**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/	
Datum der Suche	02.06.2026	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
#	**Suchbegriffe [Basic search]**	**Treffer**
#1	Sacituzumab Govitecan, Sacituzumab Govitecan-hziy, IMMU-132, hRS7-SN38, 1491917-83-9 [Contain any of these terms]	**37**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1.	Bardia, A., Punie, K., Barrios, C. H., Schneeweiss, A., Zhai, X., Dh, Huynh, et al. *275TiP ASCENT-03: phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in first-line (1L) metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)*. Annals of Oncology. 2022;33:S663–S664.	A7
2.	clinicaltrialsgov. *A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1*. 2022 https://clinicaltrials.gov/study/NCT05382299.	A7
3.	Euctr, E. S. *Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Previously Untreated Locally Advanced, Inoperable (cannot be removed surgically), or Metastatic (spread to other locations in the body) Triple Negative Breast Cancer (breast cancer that does not have receptors for Oestrogen and progesterone hormones or*	A7

	HER2 proteins). 2022 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005743-79-ES	
4.	Huober, J., Bardia, A., Punie, K., Barrios, C., Schneeweiss, A., Zhai, S., et al. *ASCENT-03: Phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in firstline (1L) metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)*. Swiss Medical Weekly. 2022;152(265):44S–45S.	A7
5.	Hurvitz, S., Bardia, A., Tolaney, S. M., Punie, K., Barrios, C., Schneeweiss, A., et al. *Safety analysis of ASCENT-03, a phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) vs chemotherapy (chemo) for previously untreated advanced triple-negative breast cancer (TNBC) in patients (pts) who are not candidates for PD-(L)1 inhibitors (PD-[L]1i)*. Clinical Cancer Research. 2026;32(4 supplement).	A7
6.	Nl-Omon. *A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician*s Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1*. 2022 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51786	A7
7.	Punie, K., Tolaney, S. M., Bardia, A., Hurvitz, S. A., Barrios, C., Schneeweiss, A., et al. *Patient-reported outcomes (PROs) with sacituzumab govitecan (SG) vs chemotherapy in patients with previously untreated advanced triple-negative breast cancer (TNBC) who are not candidates for PD-(L)1 inhibitors in the phase 3 ASCENT-03 study*. Clinical Cancer Research. 2026;32(4).	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdaten-banksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden

Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-83: Überblick über Trefferanzahl sowie aus- und eingeschlossene Einträge der Studienregistersuche

Register	Trefferanzahl	Ausgeschlossene Einträge	Eingeschlossene Einträge
clinicaltrials.gov	168	167	1
EU-CTR	21	20	1
CTIS	37	36	1
Gesamt	226	223	3

Tabelle 4-84: Liste der in den Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov				
1.	NCT01631552	Gilead Sciences. A Phase I/II Study of IMMU-132 (hRS7-SN38 Antibody Drug Conjugate) in Patients With Epithelial Cancer. 2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01631552	A1
2.	NCT02161679	Gilead Sciences. Randomized Phase II Study of IMMU-132 Alone or in Combination With Carboplatin in Patients With Relapsed/Refractory Triple-Negative Breast Cancer. 2014	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02161679	A3
3.	NCT02574455	Gilead Sciences. An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase III Trial of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician Choice in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments. 2015	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02574455	A1
4.	NCT03337698	Hoffmann-La Roche. A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03337698	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		Efficacy And Safety Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus-Lung). 2017		
5.	NCT034 24005	Hoffmann-La Roche. A Phase Ib/II, Open-label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Metastatic Breast Cancer (Morpheus-panBC). 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03424005	A2
6.	NCT035 47973	Gilead Sciences. A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Unresectable Locally Advanced/Metastatic Urothelial Cancer. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03547973	A1
7.	NCT036 06967	National Cancer Institute (NCI). Randomized Phase 2 Clinical Trial of Nab-Paclitaxel + Durvalumab (MEDI4736) + Tremelimumab + Neoantigen Vaccine Vs. Nab-Paclitaxel + Durvalumab (MEDI4736) + Tremelimumab in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606967	A2
8.	NCT037 25761	Madison University of Wisconsin. A Multi-arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Progressed on Second Generation AR-Directed Therapy. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03725761	A1
9.	NCT038 69190	Hoffmann-La Roche. A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatments and Combinations in Patients With Urothelial Carcinoma (MORPHEUS-UC). 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03869190	A1
10.	NCT039 01339	Gilead Sciences. Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Subjects With Hormonal Receptor-Positive (HR+) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) Who Have Failed at Least Two Prior Chemotherapy Regimens. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03901339	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
11.	NCT039 64727	Gilead Sciences. A Phase 2 Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Subjects With Metastatic Solid Tumors. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03964727	A5
12.	NCT039 71409	MD Laura Huppert, BA. Innovative Combination Immunotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC): A Multicenter, Multi-Arm Translational Breast Cancer Research Consortium Study. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03971409	A2
13.	NCT039 92131	pharmaand GmbH. SEASTAR: A Phase 1b/2, Open-label, Parallel Arm Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Oral Rucaparib in Combination With Other Anticancer Agents in Patients With a Solid Tumor. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992131	A2
14.	NCT039 95706	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. A Phase 0, Investigator Initiated Study to Determine the Bioavailability of Sacituzumab Govitecan in Breast Brain Metastasis and Glioblastoma. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03995706	A5
15.	NCT040 39230	Massachusetts General Hospital. Phase 1b/2 Study to Evaluate Antibody-Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan in Combination With PARP Inhibitor Talazoparib in Patients With Metastatic Breast Cancer. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04039230	A2
16.	NCT041 43711	Dragonfly Therapeutics. A Phase I/II, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF1001 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04143711	A1
17.	NCT042 30109	Massachusetts General Hospital. A Phase 2 Study of Response-guided Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Patients With Localized Triple-Negative Breast Cancer (NeoSTAR). 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04230109l	A5
18.	NCT042 51416	Yale University. A Phase II Evaluation of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2-SN-38 Antibody-drug Conjugate, in Patients With Persistent or Recurrent Endometrial Carcinoma. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04251416	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
19.	NCT04319198	Gilead Sciences. Open-label Rollover Study to Evaluate Long-Term Safety in Subjects With Metastatic Solid Tumors That Are Benefiting From Continuation of Therapy With Sacituzumab Govitecan. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04319198	A5
20.	NCT04320693	Gilead Sciences. Expanded Access for IMMU-132. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04320693	A5
21.	NCT04381832	Arcus Biosciences, Inc. A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Platform Study Evaluating the Efficacy and Safety of AB928-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04381832	A1
22.	NCT04434040	Dana-Farber Cancer Institute. A Single Arm Phase 2 Trial of Atezolizumab With Sacituzumab Govitecan to Prevent Recurrence in Triple Negative Breast Cancer (ASPRIA). 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04434040	A5
23.	NCT04448886	MD Ana C Garrido-Castro. Saci-IO HR+: Randomized Phase II Study of Sacituzumab Govitecan With or Without Pembrolizumab in Hormone Receptor-positive (HR+) / HER2-Metastatic Breast Cancer (MBC). 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04448886	A1
24.	NCT04454437	Gilead Sciences. A Phase IIb, Single Arm, Multicenter Trial of Sacituzumab Govitecan in Chinese Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04454437	A1
25.	NCT04468061	Dana-Farber Cancer Institute. Saci-IO TNBC: Randomized Phase II Study of Sacituzumab Govitecan With or Without Pembrolizumab in PD-L1-negative Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC). 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04468061	A3
26.	NCT04527991	Gilead Sciences. A Randomized Open-Label Phase III Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Subjects With Metastatic or Locally Advanced Unresectable Urothelial Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04527991	A1
27.	NCT04559230	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. A Phase II, Multicenter, Prospective Study of Sacituzumab Govitecan in Recurrent Glioblastoma. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04559230	A1
28.	NCT045	National Cancer Institute (NCI). A	https://clinicaltrials.gov/study/	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
	79224	Phase III Randomized Trial of Eribulin (NSC #707389) With Gemcitabine Versus Standard of Care (Physician's Choice) for Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma Refractory to, or Ineligible for, Anti PD1/PDL1 Therapy. 2020	NCT04579224	
29.	NCT045 95565	GBG Forschungs GmbH. Phase III Postneoadjuvant Study Evaluating Sacituzumab Govitecan, an Antibody Drug Conjugate in Primary HER2-negative Breast Cancer Patients With High Relapse Risk After Standard Neoadjuvant Treatment - SASCIA. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04595565	A1
30.	NCT046 17522	Gilead Sciences. A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine an Appropriate Starting Dose of Sacituzumab Govitecan in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumor and Moderate Liver Impairment. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04617522	A5
31.	NCT046 39986	Gilead Sciences. A Phase 3 Asian Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Subjects With Hormonal Receptor-positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HER2-) Metastatic Breast Cancer (MBC) Who Have Failed at Least 2 Prior Chemotherapy Regimens. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04639986	A1
32.	NCT046 47916	SWOG Cancer Research Network. A Phase II Trial of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) (NSC #820016) for Patients With HER2-Negative Breast Cancer and Brain Metastases. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04647916	A5
33.	NCT047 24018	Dana-Farber Cancer Institute. Combinations of Sacituzumab Govitecan Plus Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab for Metastatic Urothelial Carcinoma: the Double Antibody Drug Conjugate (DAD) and Double Antibody Drug Conjugate With Immunotherapy (DAD-IO) Phase I/II Trial. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04724018	A1
34.	NCT047 94699	IDEAYA Biosciences. An Open Label, Phase 1, Treatment Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of IDE397 (MAT2A Inhibitor) In Adult	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04794699	A2

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		Participants With Advanced Solid Tumors. 2021		
35.	NCT04826341	National Cancer Institute (NCI). A Phase I/II Study of Sacituzumab Govitecan Plus Berzosertib in Small Cell Lung Cancer, Extra-Pulmonary Small Cell Neuroendocrine Cancer and Homologous Recombination-Deficient Cancers Resistant to PARP Inhibitors. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04826341	A1
36.	NCT04863885	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Phase I/II Study of Ipilimumab Plus Nivolumab (IPI-NIVO) Combined With Sacituzumab Govitecan (SG)as First-line Treatment for Cisplatin-ineligible Metastatic Urothelial Carcinoma. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04863885	A1
37.	NCT04916002	Regeneron Pharmaceuticals. A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of Intratumoral Vidutolimod (CMP-001) in Combination With Intravenous Cemiplimab in Subjects With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04916002	A5
38.	NCT04927884	ImmunityBio, Inc. Open-Label Phase 1b/2 Study of Sacituzumab Govitecan-Hziy Plus Chemoimmunotherapy for the Treatment of Subjects With Advanced Triple-Negative Breast Cancer After Prior Therapy. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04927884	A5
39.	NCT04958785	Gilead Sciences. A Phase 2 Study of Magrolimab Combination Therapy in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958785	A2
40.	NCT04986579	Dana-Farber Cancer Institute. Assessing the Impact of Scalp Cooling in With Metastatic Breast Cancer. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04986579	A5
41.	NCT05006794	Gilead Sciences. A Phase 1a/b Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GS-9716 as Monotherapy and in Combination With Anticancer Therapies in Subjects With Solid Malignancies. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05006794	A5
42.	NCT05008510	Veru Inc. Phase 2 Clinical Efficacy and Safety Study of Sabizabulin (VERU-111) Monotherapy and Sacituzumab Govitecan-hziy/Sabizabulin Combination Therapy for the Treatment of Metastatic Triple	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008510	A3

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		Negative Breast Cancer. 2021		
43.	NCT050 89734	Gilead Sciences. Open-Label, Global, Multicenter, Randomized, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Docetaxel in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progression on or After Platinum-Based Chemotherapy and Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05089734	A1
44.	NCT050 97599	Strata Oncology. StrataPATH™ (Precision Indications for Approved Therapies): A Study Evaluating the Clinical Activity and Safety of Approved Drugs Within Biomarker-Guided Patients With Solid Tumors. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05097599	A5
45.	NCT051 01096	Gilead Sciences. A Phase 1/2 Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Japanese Patients With Advanced Solid Tumors (ASCENT-J02). 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05101096	A5
46.	NCT051 13966	G1 Therapeutics Inc. A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study of Trilaciclib Administered Prior to Sacituzumab Govitecan-hziy in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Received at Least Two Prior Treatments, at Least One in the Metastatic Setting. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05113966	A5
47.	NCT051 19907	Gilead Sciences. A Phase II Open Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Solid Tumor. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05119907	A5
48.	NCT051 26433	Jazz Pharmaceuticals. EMERGE-201: A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of Lurbinectedin Efficacy and Safety in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05126433	A5
49.	NCT051 43229	University of Kansas Medical Center. Phase I Trial Of Alpelisib Plus Sacituzumab Govitecan In Patients With Metastatic Or Locally Recurrent HER2-Negative Breast Cancer. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05143229	A1
50.	NCT051 86974	Gilead Sciences. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05186974	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
51.	NCT052 26117	IRCCS San Raffaele. SURE-01_An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan, Before Radical Cystectomy, for Patients With Muscleinvasive Bladder Cancer Who Cannot Receive or Refuse Cisplatin-based Chemotherapy. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05226117	A5
52.	NCT053 27530	EMD Serono Research & Development Institute Inc. A Phase II, Multicenter, Randomized, Open Label, Parallel-Arm, Umbrella Study of Avelumab (MSB0010718C) in Combination With Other AntiTumor Agents as a Maintenance Treatment in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Whose Disease Did Not Progress With First Line Platinum-Containing Chemotherapy (JAVELIN Bladder Medley). 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05327530	A1
53.	NCT053 32561	German Cancer Research Center. Genomics Guided Targeted Post-neoadjuvant Therapy in Patients With Early Breast Cancer - a Multicenter, Open-label, Umbrella Phase-II Study - COGNITION-GUIDE. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05332561	A5
54.	NCT053 49383	Central South University. Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities Using International Pharmacovigilance Database. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05349383	A5
55.	NCT053 82286	Gilead Sciences. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Whose Tumors Express PD-L1. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05382286	A1
56.	NCT054 38329	DualityBio Inc. A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label, First in Human Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of DB-1305 in Subjects With Advanced/Metastatic Solid Tumors. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05438329	A5
57.	NCT055 20723	MedSIR. Multicenter, Open-label, Single Arm, Phase II Clinical Trial to Improve Sacituzumab Govitecan's	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05520723	A5

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		Tolerance in Patients With Metastatic Triple-Negative or Luminal Breast Cancer. 2022		
58.	NCT055 35218	Claudia Guerrieri. SURE-02_An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Perioperative Pembrolizumab Plus Sacituzumab Govitecan, and Bladder-saving Approach, for Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer Who Cannot Receive or Refuse Cisplatin-based Chemotherapy. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05535218	A1
59.	NCT055 52001	UNICANCER. ISIdE: Open Label, Multicentric, Single-arm Phase IIIB Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Sacituzumab Govitecan in Triple Negative Metastatic Breast Cancer Patients With a Biomarker Analysis. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05552001	A5
60.	NCT055 81589	University of Washington. A Pilot Single Arm Trial With Sacituzumab Govitecan as Neoadjuvant Therapy in Pts With Non-Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancer. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581589	A1
61.	NCT056 01440	Canadian Cancer Trials Group. A Liquid-biopsy Informed Platform Trial to Evaluate Treatment in CDK4/6-inhibitor Resistant ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05601440	A1
62.	NCT056 09968	Merck Sharp & Dohme LLC. An Open-label, Multicenter, Phase 3 Randomized, Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Sacituzumab Govitecan Versus MK-3475 Monotherapy as First-line Treatment in Participants With PD L1 TPS Greater Than or Equal to 50% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (KEYNOTE D46/EVOKE-03). 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05609968	A1
63.	NCT056 27960	A&G Pharmaceutical Inc. FIH Phase 1A /1B Study of AG01 Antibody Against Progranulin/GP88 in Advanced Solid Tumor Malignancies With Expansion Cohorts in Advanced Triple Negative Breast Ca, Hormone Resistant Breast Ca, Non Small Cell Lung Cancer and Mesothelioma. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05627960	A5
64.	NCT056 33654	Gilead Sciences. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Adjuvant Sacituzumab Govitecan and	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633654	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Triple Negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease After Surgery and Neoadjuvant Therapy. 2022		
65.	NCT056 33667	Gilead Sciences. A Phase 2 Platform Study Evaluating the Safety and Efficacy of Novel Treatment Combinations in Patients With Lung Cancer (VELOCITY-Lung). 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633667	A1
66.	NCT056 75579	M.D. Anderson Cancer Center. A Phase II Study of Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Therapy for Immunochemotherapy-resistant Early-stage Triple-negative Breast Cancer (TNBC). 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05675579	A5
67.	NCT057 08144	Xiang'an Hospital of Xiamen University. Study of a Novel Near-infrared(NIR) Fluorescent Molecular Probe Targeting Trop-2 for the Identification of Benign and Malignant Breast Tissue. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05708144	A5
68.	NCT057 70531	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. A Randomized Clinical Trial Comparing ctDNA-Directed Therapy Change With Standard of Care in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05770531	A3
69.	NCT057 74886	Dana-Farber Cancer Institute. Pilot Study of an Implantable Microdevice to Evaluate Drug Responses in Situ in Early-stage Triple-negative Breast Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05774886	A5
70.	NCT058 33867	MD Shilpa Gupta. Adaptive RADiation Therapy With Concurrent Sacituzumab Govitecan (SG) for Bladder Preservation in Patients With MIBC (RAD-SG). 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05833867	A1
71.	NCT058 38521	Yale University. A Phase II Evaluation of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2-SN-38 Antibody-drug Conjugate in Patients With Recurrent or Persistent Cervical Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05838521	A1
72.	NCT058 40211	Gilead Sciences. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Hormone Receptor-	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05840211	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		Positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HER2-) (HER2 IHC0 or HER2-low [IHC 1+, IHC 2+/ISH-]) Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Breast Cancer and Have Received Endocrine Therapy. 2023		
73.	NCT058 67251	Avenzo Therapeutics, Inc. A Phase 1/2, First-in-Human Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Antitumor Activity of AVZO-021 as a Single Agent and in Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Tumors. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05867251	A5
74.	NCT058 84320	M.D. Anderson Cancer Center. Phase II Trial of Sacituzumab Govitecan in Recurrent and/or Metastatic Secretory Gland Cancers. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05884320	A1
75.	NCT060 28932	Yale University. A Phase II Evaluation of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2-SN-38 Antibody-drug Conjugate in Recurrent or Persistent Platinum-resistant Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancers. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06028932	A1
76.	NCT060 40970	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. A Single-Center, Open-Label, Single-Arm, Phase I Study With Dose Expansion Cohort of Sacituzumab Govitecan in Combination With Cisplatin in Platinum Sensitive Recurrent Ovarian and Endometrial Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06040970	A5
77.	NCT060 55465	Chinese University of Hong Kong. Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan Plus Pembrolizumab in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: an Open-label, Multicenter, Single Arm Phase 2 Study. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06055465	A5
78.	NCT060 65371	Henry Ford Health System. Sacituzumab Govitecan in Combination With Capecitabine for Advanced Gastrointestinal Cancers After Progression on Standard Therapy. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06065371	A1
79.	NCT060 81244	West German Study Group. NeoAdjuvant Dynamic Marker - Adjusted Personalized Therapy Comparing Sacituzumab Govitecan Versus Sacituzumab	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06081244	A5

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		Govitecan+Pembrolizumab in Low-risk, Triple-negative Early Breast Cancer (ADAPT-TN-III). 2023		
80.	NCT06100874	Adrienne G. Waks. A Single-arm Phase II Trial of SAcituzumab Govitecan and Trastuzumab for HER2+ Metastatic Breast Cancer After Trastuzumab dEruxtEcaN (SATEEN). 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06100874	A1
81.	NCT06102824	Guangdong Provincial People's Hospital. Organoid-Guided Functional Precision Therapy Versus Treatment of Physician's Choice in Previously Treated HER2-negative Advanced Breast Cancer: A Phase II, Multicenter, Open-label, Randomized Controlled Trial. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06102824	A1
82.	NCT06123468	Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest. A Phase Ib/II Single-arm, Multicenter Study of Sacituzumab-govitecan, a TROP-2 Targeting Antibody Linked With SN38, for Patients With Metastatic Esophagogastric Adenocarcinoma. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06123468	A1
83.	NCT06133517	Fundación para el Progreso de la Oncología en Cantabria. An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Perioperative Sacituzumab Govitecan in Combination With Zimberelimab and Domvanalimab for Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer Ineligible for Cisplatin-based Chemotherapy. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06133517	A1
84.	NCT06145308	Peking Union Medical College. Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences/National Cancer Center of China. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06145308	A5
85.	NCT06161532	National Cancer Institute (NCI). A Phase II Study of Sacituzumab Govitecan With or Without Atezolizumab Immunotherapy in Rare Genitourinary Tumors (SMART) Such as High Grade Neuroendocrine Carcinomas, Adenocarcinoma, and Squamous Cell Bladder/Urinary Tract Cancer, Renal Medullary Carcinoma and Penile Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06161532	A1
86.	NCT06167317	Gilead Sciences. A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GS-0201 as Monotherapy and in	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06167317	A5

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		Combination in Adults With Advanced Solid Tumors. 2023		
87.	NCT06178588	University of Kansas Medical Center. A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Previously Treated Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Cholangiocarcinoma. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06178588	A1
88.	NCT06204614	Brigham and Women's Hospital. Pilot Study of an Implantable Microdevice for in Situ Evaluation of Drug Response in Primary Bladder Tumors. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06204614	A1
89.	NCT06230055	Fudan University. Clinical Outcome and Quality of Life of Intrathecal Chemotherapy Through Ommaya Reservoir in Combination With Systematic Chemotherapy Versus Systematic Chemotherapy Upon Her-2 Negative Breast Cancer With Leptomeningeal Metastasis (CONQUER). 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06230055	A2
90.	NCT06235216	Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos. A Multicenter, Open Label, Two Cohort, Single Arm, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Anti-TROP2 Antibody-drug Conjugate Sacituzumab Govitecan in Patients With Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Neoplasms. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06235216	A1
91.	NCT06236269	SOLTI Breast Cancer Research Group. Prospective Biomarker Analysis in HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Sacituzumab Govitecan. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06236269	A1
92.	NCT06238921	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Phase I/II Study of Stereotactic Radiation and Sacituzumab Govitecan With Zimberelimab in the Management of Metastatic Triple Negative Breast Cancer With Brain Metastases (TARGET-TNBC). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06238921	A5
93.	NCT06240195	Regina Elena Cancer Institute. Biomarkers of Efficacy and Tolerability of Sacituzumab-Govitecan in the Treatment of Patients With Triple-negative Breast Cancer in the Metastatic Phase: Prospective Multicenter Real-world Study. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06240195	A5

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
94.	NCT062 43393	University Hospital Heidelberg. A Randomized, Open Label, Multicenter Phase II/III Trial of Sacituzumab Govitecan Compared to Standard of Care in Metastatic, Refractory Colorectal Cancer Patients. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06243393	A1
95.	NCT062 48515	Georgetown University. A Phase II Parallel Arm Study of SACITUZUMAB GOVITECAN-HZIY in Patients With Advanced Thymoma and Thymic Carcinoma. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06248515	A1
96.	NCT062 63543	D.O. Reshma L. Mahtani. SERIES: SEquencing Sacituzumab Govitecan AfteR T-DXd In ER+/HER2 LOW/ULTRA LOW MetaStatic Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06263543	A1
97.	NCT063 11214	National Cancer Institute (NCI). Optimizing Antibody-Drug Conjugate Therapy Through Molecular Analysis for Therapy Choice (ADC MATCH). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06311214	A5
98.	NCT063 28387	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. Open, Controlled, Multicenter Phase I/II Clinical Study of Hydroxychloroquine in Combination With Antibody-drug Conjugate Versus Antibody-drug Conjugate for Advanced Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06328387	A5
99.	NCT063 29869	National Taiwan University Hospital. A Phase II Study of Sacituzumab Govitecan for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06329869	A1
100.	NCT063 41478	IRCCS San Raffaele. Understanding Tumor and Immune Dynamics and Predicting Response to Various Perioperative Therapies in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06341478	A1
101.	NCT063 56519	Fudan University. Effectiveness and Safety of Sacituzumab Govitecan in Chinese Metastatic Breast Cancer: A Multi-center Real-world Retrospective Study. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356519	A5
102.	NCT064 01824	Maastricht University Medical Center. A Single Arm Phase II Study Evaluating Intracranial Efficacy of Sacituzumab Govitecan (SG) With Bevacizumab in Patients With Active,	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06401824	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		Asymptomatic Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2024		
103.	NCT06409390	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. A Pilot Study of Sequential ("First Strike, Second Strike") Therapies, Modeled on Evolutionary Dynamics of Anthropocene Extinctions, for Hormone Positive Metastatic Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06409390	A1
104.	NCT06431633	Fundación GECP. A Phase III Clinical Trial of Adjuvant Treatment With Sacituzumab and Zimberelimab for Stage IB-IIIA-IIIB(N2) Previously Resected (R0) Non-small Cell Lung Cancer Patients That Did Not Achieve Pathological Complete Response After Neoadjuvant treatment_ARIAN. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06431633	A1
105.	NCT06462079	Guangzhou Medical University. A Phase II Clinical Study of Sacituzumab Govitecan Combined With Head Radiotherapy for the Treatment of Brain Metastases From Her2-negative Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06462079	A5
106.	NCT06462092	Guangzhou Medical University. A Phase I/II Clinical Study of Sacituzumab Govitecan Combined With Intrathecal Chemotherapy for the Treatment of Leptomeningeal Metastases From Her2-negative Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06462092	A1
107.	NCT06477419	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan-hziy in Patients With Previously Treated Mesothelioma. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06477419	A1
108.	NCT06486441	Gilead Sciences. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Endometrial Cancer Who Have Received Prior Platinum-based Chemotherapy and Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06486441	A1
109.	NCT06504719	Hellenic Cooperative Oncology Group. Safety and Efficacy Real-world Data of Trastuzumab Deruxtecan and Sacituzumab Govitecan in Patients With Advanced Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06504719	A5

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
110.	NCT06524544	National Cancer Institute (NCI). A Phase III Randomized Trial of Pembrolizumab in Combination With Sacituzumab Govitean-hziy vs Standard of Care in Anti-PD(L)1-Resistant Advanced Urothelial Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06524544	A1
111.	NCT06528483	Milano Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori. Bladder Preservation With Sacituzumab Govitecan + Zimberelimab for Muscle-Invasive Bladder Cancer in Cisplatin-unfit and Unwilling for Cystectomy Patients: Phase II Trial. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06528483	A1
112.	NCT06612203	MedSIR. Phase Ib/II Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of the Wee1 Inhibitor Debio 0123 in Combination With Sacituzumab Govitecan in Triple-negative or HR+/HER2- Advanced/ Metastatic Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06612203	A1
113.	NCT06616987	Yeon Hee Park. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Clinical Trial to Evaluate the Preventive Effect of Pegylated G-CSF (PG) on Neutropenia in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer (mTNBC) Receiving Sacituzumab Govitecan (SG). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06616987	A5
114.	NCT06665178	British Columbia Cancer Agency. Whole Genome and Transcriptome Tumor Sequencing to Identify Predictors of Sensitivity to Sequential Sacituzumab Govitecan (SG) Following Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Treatment in ER+/HER-2 Low Metastatic Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06665178	A5
115.	NCT06667167	Nir Peled. A Prospective, Open-label, Single-arm, Phase II Study to Evaluate First Line Therapy for Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) Patients, Treated by Induction Carboplatin/etoposide/pembrolizumab Followed by Maintenance of Pembrolizumab/ Sacituzumab Govitecan. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06667167	A1
116.	NCT06682728	Irvine University of California. Adjuvant Sacituzumab Govitecan Plus Nivolumab in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma at High-Risk for Recurrence. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06682728	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
117.	NCT06739395	Tianjin Medical University Second Hospital. A Pan-Cancer Basket, Real World, Open-label, Multicenter Study on Molecular Matching Therapy Guided by Molecular Tumor Boards (MTB) for Pan Solid Tumor Patients With Standard Treatment Exhaustion. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06739395	A5
118.	NCT06784921	Zhejiang Cancer Hospital. Real-World Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes for Patients With HER2 Negative Metastatic Breast Cancer Treated With Sacituzumab Govitecan: A Retrospective Trial in China（SACIT-OUT）. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06784921	A5
119.	NCT06793332	Fudan University. Prospective, One-arm, Phase II Clinical Study of Ivoximab Combined With TROP2 ADC in the Treatment of Brain Metastases in Triple-negative Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06793332	A2
120.	NCT06798506	Fudan University. A Real-world, Multicenter, Prospective Study to Evaluate the Patient-reported Outcome in Chinese Patients Who Received Sacituzumab Govitecan or Chemotherapy of the Physician's Choice for Metastatic Triple-negative Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06798506	A5
121.	NCT06801834	Gilead Sciences. A Global, Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Standard of Care (SOC) in Participants With Previously Treated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06801834	A1
122.	NCT06827613	Marengo Therapeutics, Inc. A Phase 1b/2, Open-label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Invikafusp Alfa (STAR0602), a Selective T Cell Receptor (TCR)-Targeting, Bifunctional Antibody-fusion Molecule, in Combination With Sacituzumab Govitecan in Participants With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Solid Tumors (START-002). 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06827613	A5
123.	NCT06865677	National Cancer Institute (NCI). Phase II Pilot Study of Sacituzumab Govitecan for Relapsed Ovarian, Endometrial, and Cervical Carcinomas.	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06865677	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		2025		
124.	NCT06877416	Sun Yat-sen University. A Multi-center, Retrospective, Study on Exploring Optimized Sequential Treatment Strategies of Antibody-Drug Conjugates (ADCs) in HER2-Low-Expressing Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06877416	A5
125.	NCT06878625	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. A Multicenter, Prospective, Cohort Study Evaluating the Efficacy of Trop-2 ADC Combination Therapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06878625	A5
126.	NCT06889610	Fudan University. A Single-center,Multi-cohort,Prospective Phase II Clinical Study of Multimodal Ablation Combined With Systemic Drug Therapy for Advanced Solid Tumors. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06889610	A5
127.	NCT06923826	Singapore National University Hospital. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Salivary Gland and Thyroid Cancers (SG-SGTC) - A Phase 2 Multi-centre Trial. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06923826	A1
128.	NCT06926920	Gilead Sciences. A Phase 1/2, Open-label Study of Sacituzumab Govitecan Administered at an Alternative Dose and Schedule in Participants With Advanced Triple-Negative Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06926920	A5
129.	NCT06963905	Yale University. Phase Ib Randomized Open-label Trial of Sacituzumab Govitecan Plus Nivolumab or Sacituzumab Govitecan Plus Nivolumab and Relatlimab as Second-line Therapy for Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06963905	A2
130.	NCT06966141	Fudan University. A Real World Study: Clinical Outcomes and Safety of Sacituzumab Govitecan in Metastatic HER-2 Negative Breast Cancer Patients. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06966141	A5
131.	NCT06991790	Peking University Cancer Hospital & Institute. A Prospective, Single-arm, Multicenter Phase II Clinical Study of Sacituzumab Govitecan in Combination With Toripalimab as First-line Treatment for Advanced Triple-negative Breast Cancer and an Exploratory Study of Biomarkers for	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06991790	A5

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		Predicting Efficacy. 2025		
132.	NCT070 11654	M.D. Anderson Cancer Center. Phase I/II Study of Naxitamab and Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer (TNBC). 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07011654	A5
133.	NCT070 18427	Peking University Cancer Hospital & Institute. Efficacy and Safety of Sacituzumab Govitecan in Heavily Pretreated Unresectable Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer: A Multicenter Real-World Study. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07018427	A1
134.	NCT070 21911	Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico. Concomitant Radiotherapy and New Drugs in Metastatic Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07021911	A5
135.	NCT070 40644	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. A Multi-center, Open-label, Randomized, Phase II Trial of Sacituzumab Govitecan Plus Toripalimab Versus Toripalimab Plus Nab-Paclitaxel as First-line Therapy in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07040644	A1
136.	NCT070 46455	Peking University Cancer Hospital & Institute. Translational Research on the Construction of Trop-2 Targeted PET Probes and Their Application in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07046455	A5
137.	NCT070 63212	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Phase II Study of Sacituzumab Govitecan in Combination With Cetuximab in Patients With Recurrent Metastatic HNSCC That Has Progressed After First-Line Therapy. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07063212	A1
138.	NCT070 66917	Hellenic Cooperative Oncology Group. Mechanisms of Response and Resistance to Innovative Treatments in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07066917	A5
139.	NCT070 77564	School of Medicine Second Affiliated Hospital, Zhejiang University. A Single-Center, Single-Arm, Phase II Clinical Trial of TROP2-ADC in Patients With Advanced Extrapulmonary High-Grade Neuroendocrine Tumors Refractory to	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07077564	A5

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		Standard Therapy. 2025		
140.	NCT071 34556	MedSIR. A Phase II Trial Evaluating the Safety and Efficacy of the Combination of Zimberelimab, Domvanalimab and Sacituzumab Govitecan as First-line Therapy for PD-L1 Positive Advanced Triple-negative Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07134556	A5
141.	NCT071 51586	UNICANCER. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-label Trial Assessing Sacituzumab-govitecan and Trastuzumab-deruxtecan Combinations in an Alternating Regimen for Patients With Metastatic or Locally Advanced HER2-low Triple-negative Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07151586	A1
142.	NCT071 62259	Yan Xue. Real-world Cohort Study on Sequential Therapy With ADC Drugs Following Progression of Endocrine Therapy Guided by Molecular Biomarkers in HR-positive/HER2-negative Advanced Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07162259	A1
143.	NCT071 63481	Hunan Cancer Hospital. A Phase Ib, Open-label, Modular Trial to Evaluate Sacituzumab Govitecan in Combination With Endocrine Therapy in Patients With HR-positive, HER2-negative Metastatic Breast Cancer Progressed on CDK4/6 Inhibitors. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07163481	A1
144.	NCT071 78730	West German Study Group. NeoAdjuvant Dynamic Marker - Adjusted Personalized Therapy Comparing Sacituzumab Govitecan+Pembrolizumab vs. SoC Chemotherapy in Clinical Stage II-III, Triple-negative Early Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07178730	A7
145.	NCT072 51868	Peking University Cancer Hospital & Institute. Evaluation of Efficacy and Safety of Trop-2 ADC in Breast Cancer Patients With Brain Metastases: A Multicenter Real-World Study. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07251868	A5
146.	NCT072 59226	UNICANCER. International Multicenter Multicohort Open-label Phase II Trial Aiming to Define Optimal Methods for Predicting Response/Resistance to Antibody-drug Conjugates in Patients With Solid Tumors Treated According to Current Standard Indications. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07259226	A5

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
147.	NCT07271992	First Hospital of China Medical University. TREND-02 - a Phase II Exploratory De-escalation Trial of Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan Plus Tislelizumab (SG/I) in Early Triple-negative Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07271992	A5
148.	NCT07299409	Nathalie Levasseur. A Phase II Study of First-Line Sacituzumab Govitecan in Advanced Untreated Triple-Negative Breast Cancer Patients. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07299409	A5
149.	NCT07328490	National Cancer Institute (NCI). A Phase I/II Study to Assess the Safety and Antitumor Activity of Bispecific T-cell Engager Tarlatamab and TROP2 Targeted Antibody Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan in Previously Treated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer and Extrapulmonary Neuroendocrine Cancer. 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07328490	A5
150.	NCT07339059	Bindu R Potugari. Phase II Study of Sacituzumab Govitecan With Atezolizumab/Durvalumab as Maintenance Therapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07339059j	A5
151.	NCT07359404	YING FAN. A Phase II Clinical Study of Sacituzumab Govitecan Combined With Bevacizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07359404	A5
152.	NCT07367178	MedSIR. Phase II Study to Improve Sacituzumab Govitecan Tolerance With Atropine in Patients With Advanced Triple-Negative and Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Breast Cancer. 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07367178	A5
153.	NCT07368543	Fudan University. Sequencing Sacituzumab Govitecan vs. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-LOw/TROP2-High Metastatic Breast Cancer: A Randomized Phase II Study. 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07368543	A5
154.	NCT07371910	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter Phase III Study of Fluorizoparib in Combination With Apatinib Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Patients With HRD-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer. 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07371910	A2

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
155.	NCT073 93555	SWOG Cancer Research Network. A Randomized Phase II Study of Sacituzumab Govitecan Alone, Ivonescimab Alone, or Sacituzumab Govitecan and Ivonescimab in Participants With Previously-Treated Actionable Genomic Alteration Positive Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (Lung-MAP Sub-Study). 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07393555	A1
156.	NCT073 94218	Fudan University. Study on ctDNA-guided Treatment Decision-making for HER2-negative Metastatic Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07394218	A3
157.	NCT074 38600	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. A Single-center, Phase II Clinical Study of Sacituzumab Tirumotecan Combined With Toripalimab as Neoadjuvant Therapy for Resectable Stage II-IIIB NSCLC. 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07438600	A1
158.	NCT074 61454	MediLink Therapeutics (Suzhou) Co., Ltd. A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study of YL202 Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Unresectable Locally Advanced, Recurrent or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer Who Had Failed at Least One Line of Chemotherapy. 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07461454	A1
159.	NCT074 71776	Fudan University. Study on Using TROP2-PET and 18F-FDG PET to Predict the Efficacy of Anti TROP2 ADC Treatment in Advanced Breast Cancer. 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07471776	A5
160.	NCT074 74558	Jules Bordet Institute. SCALp Cooling for pReventing aLopecia With nEw anTibody-drug Conjugates. 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07474558	A2
161.	NCT074 92914	West China Hospital. A Single-Arm, Phase II Prospective Study Of Lucanoximab Combined With Tagolimab As Neoadjuvant Therapy For Resectable Head And Neck Squamous Cell Carcinoma. 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07492914	A1
162.	NCT075 04588	National Cancer Institute (NCI). A Randomized Phase II Trial of Sacituzumab Govitecan (SG) and Bevacizumab Versus Standard of Care Carboplatin, Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) and Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07504588	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		Ovarian Cancer That Has Progressed on Prior Maintenance PARP Inhibitor Therapy. 2026		
163.	NCT07533123	Jiangsu Alphamab Biopharmaceuticals Co., Ltd A Randomized, Controlled, Open-Label Study of JSKN016 Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Unresectable Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who Have Failed at Least Two Lines of Prior Systemic Therapy. 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07533123	A2
164.	NCT07551050	Fudan University. A Real-world, Multicenter, Prospective Study to Evaluate the Patient-reported Outcome in Chinese Patients Who Received Sacituzumab Govitecan or Chemotherapy of the Physician's Choice for Metastatic Breast Cancer Progressing on First-line Treatment. 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07551050	A5
165.	NCT07561463	Chinese Academy of Medical Sciences Cancer Institute and Hospital. A Phase II Trial of Sacituzumab Tirumotecan for Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07561463	A1
166.	NCT07582887	Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biomédica Andalucía Oriental. Impact of Genetic Variants on the Toxicity of Antibody-Drug Conjugates in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: The Role of the UGT1A1 Gene as a Predictive Biomarker of Therapeutic Response. 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07582887	A3
167.	NCT07610616	Guangzhou Institute of Respiratory Disease. Study on the Mechanism of ADC Drug Evaluation Based on Immune Co-culture of Lung Cancer Organoids. 2026	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07610616	A1
EU-CTR				
1.	2017-001267-21	F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001267-21	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		WITH METASTATIC NON-SMALL CEL. 2018		
2.	2017-002038-21	F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATI. 2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002038-21	A2
3.	2017-003019-21	Immunomedics, Inc. An International, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Phase III Trial of Sacituzumab Govitecan versus Treatment of Physician Choice in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Who R. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003019-21	A1
4.	2017-004634-28	F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN CISPLATIN-INELIGIBLE PATIENTS WITH LOC. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004634-28	A1
5.	2018-001167-23	Immunomedics Inc. A Phase II Open Label, Study of IMMU-132 in Metastatic Urothelial Cancer After Failure of Platinum-Based Regimen or Anti-PD-1/ PD-L1 Based Immunotherapy. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001167-23	A1
6.	2018-004201-33	Immunomedics, Inc. Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in subjects with Hormonal Receptor-Positive (HR+) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Nega. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004201-33	A1
7.	2019-000579-18	Gilead Sciences, Inc. A Phase 2 Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Subjects with Metastatic Solid Tumors. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000579-18	A5
8.	2019-004100-35	GBG Forschungs GmbH. Phase III postneoadjuvant study evaluating Sacituzumab Govitecan, an Antibody Drug Conjugate in primary HER2-negative breast cancer patients with	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004100-35	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		high relapse risk after standard neoadjuvant treat. 2020		
9.	2019-004706-10	Dragonfly Therapeutics, Inc. A Phase I/II, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF1001 in Patient. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004706-10	A5
10.	2019-004868-22	Immunomedics, Inc. Open-label Rollover Study to Evaluate Long-Term Safety in Subjects with Metastatic Solid Tumors that are Benefiting from Continuation of Therapy with Sacituzumab Govitecan. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004868-22	A5
11.	2020-002964-29	Gilead Sciences, Inc. A Randomized Open-Label Phase III Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Urothelial Cancer. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002964-29	A1
12.	2020-004844-27	OSPEDALE SAN RAFFAELE. SURE-01_An open label, single-arm, phase 2 study of neoadjuvant sacituzumab govitecan, before radical cystectomy, for patients with muscle-invasive bladder cancer who cannot receive or refuse cispl. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004844-27	A5
13.	2020-004876-16	OSPEDALE SAN RAFFAELE. SURE-02_An open label, single-arm, phase 2 study of perioperative pembrolizumab plus sacituzumab govitecan for patients with muscle-invasive bladder cancer who cannot receive or refuse cisplatin-ba. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004876-16	A1
14.	2021-003578-30	Gilead Sciences, Inc. Open-Label, Global, Multicenter, Randomized, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Docetaxel in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progression on o. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003578-30	A1
15.	2021-003669-36	Merck Healthcare KGaA. A Phase II, Multicenter, Randomized, Open Label, Parallel-Arm, Umbrella Study of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Other Anti-Tumor Agents as a Maintenance Treatment in Participants with L. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003669-36	A2

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
16.	2021-004280-27	Gilead Sciences, Inc. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non−Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004280-27	A1
17.	2021-005742-14	Gilead Sciences, Inc. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced I. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005742-14	A1
18.	2021-006804-34	Cytovation ASA. A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of CyPep-1 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety of CyPep-1 in Patients With Advanced or Metastatic Head and Neck Squam. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006804-34	A1
19.	2022-000836-49	Merck Sharp, Dohme LLC. An Open-label, Multicenter, Phase 3 Randomized, Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Sacituzumab Govitecan Versus MK-3475 Monotherapy as First. 2023	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000836-49	A1
20.	2022-001397-61	Medica Scientia Innovation Research SL. Multicenter, Open-label,Single arm,Phase II Clinical Trial to Improve Sacituzumab Govitecan Tolerance in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer.–The PRIMED Study–. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001397-61	A5
CTIS				
1.	2022-501508-82-00	Gilead Sciences, Inc. A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine an Appropriate Starting Dose of Sacituzumab Govitecan in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumor and Moderate Liver Impairment. 2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-501508-82-00?lang=en	A1
2.	2022-502369-10-00	Unicancer. ISIdE: Open label, multicentric, single-arm phase IIIB trial to evaluate the safety and efficacy of sacituzumab govitecan in triple negative metastatic breast cancer	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502369-10-00?lang=en	A5

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		patients with a biomarker analysis. 2023		
3.	2022-502593-17-00	Gilead Sciences, Inc. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HER2?) (HER2 IHC0 or HER2-low IHC 1+, IHC 2+/ISH?) Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Breast Cancer and Have Received Endocrine Therapy. 2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502593-17-00?lang=en	A1
4.	2023-503291-24-00	Dragonfly Therapeutics, Inc. A Phase I/II, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF1001 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications. 2021	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503291-24-00?lang=en	A5
5.	2023-503501-11-00	Merck Sharp & Dohme LLC. An Open-label, Multicenter, Phase 3 Randomized, Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Sacituzumab Govitecan Versus MK-3475 Monotherapy as First-line Treatment in Participants With PD L1 TPS Greater than or Equal to 50% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (KEYNOTED46/EVOKE-03). 2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503501-11-00?lang=en	A1
6.	2023-503629-20-00	F. Hoffmann-La Roche AG. A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients with Metastatic Breast Cancer (MORPHEUS-panBC). 2018	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503629-20-00?lang=en	A1
7.	2023-504194-21-00	Gilead Sciences, Inc. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Whose Tumors Express PD-L1. 2022	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504194-21-00?lang=en	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
8.	2023-504420-26-00	Cantabria Fundacion Para El Progreso De La Oncologia En. An open label, single-arm, phase 2 study of perioperative sacituzumab govitecan in combination with zimberelimab and domvanalimab for patients with muscle invasive bladder cancer ineligible for cisplatin-based chemotherapy. (PeRioperative Immunotherapy combined with Sacituzumab govitecan in Muscle invasive blAdder cancer). 2025	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504420-26-00?lang=en	A1
9.	2023-504898-20-00	Grupo Espanol De Tumores Neuroendocrinos. A multicenter, open label, two cohort, single arm, phase II study to evaluate the efficacy and safety of the anti-TROP-2 antibody-drug conjugate sacituzumab govitecan in patients with advanced differentiated and anaplastic thyroid neoplasms. 2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504898-20-00?lang=en	A1
10.	2023-505257-40-00	Institut fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH. A phase Ib/II single-arm, multicenter study of sacituzumab-govitecan, a TROP-2 targeting antibody linked with SN38, for patients with metastatic esophagogastric adenocarcinoma. 2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505257-40-00?lang=en	A5
11.	2023-505336-34-00	Gilead Sciences, Inc. Open-label Rollover Study to Evaluate Long-Term Safety in Subjects with Metastatic Solid Tumors that are Benefiting from Continuation of Therapy with Sacituzumab Govitecan. 2020	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505336-34-00?lang=en	A5
12.	2023-505385-28-00	Group Solti. Prospective biomarker analysis in HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer patients treated with sacituzumab govitecan (ACROSS-TROP2). 2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505385-28-00?lang=en	A5
13.	2023-508302-24-00	Gilead Sciences, Inc. A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Unresectable Locally Advanced/Metastatic Urothelial Cancer. 2019	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508302-24-00?lang=en	A1
14.	2023-508787-29-00	W. S. G. Westdeutsche Studiengruppe GmbH. NeoAdjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing sacituzumab govitecan versus sacituzumab govitecan+pembrolizumab in low-risk, triple-negative early breast cancer (ADAPT-TN-III). 2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508787-29-00?lang=en	A3

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
15.	2023-509598-22-01	Champalimaud Clinical Centre Rita Fior Rita Fior. zAvatar test-guided therapeutic decision vs standard of care, in relapsed ovarian cancer and in metastatic breast cancer - A multicentric randomized clinical study with intervention. 2025	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509598-22-01?lang=en	A1
16.	2023-509771-17-00	Universitaetsklinikum Heidelberg AöR. A randomized, open label, multicenter phase II/III trial of sacituzumab govitecan compared to standard of care in metastatic, refractory colorectal cancer patients (TROPHIT1). 2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509771-17-00?lang=en	A1
17.	2023-510390-33-00	GBG Forschungs GmbH. Phase III postneoadjuvant study evaluating Sacituzumab Govitecan, an Antibody Drug Conjugate in primary HER2-negative breast cancer patients with high relapse risk after standard neoadjuvant treatment - SASCIA. 2020	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510390-33-00?lang=en	A1
18.	2024-511957-23-00	Gilead Sciences, Inc. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Endometrial Cancer Who Have Received Prior Platinum-Based Chemotherapy and Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy. 2025	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511957-23-00?lang=en	A1
19.	2024-512148-50-00	Gilead Sciences, Inc. Open-Label, Global, Multicenter, Randomized, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Docetaxel in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progression on or After Platinum-Based Chemotherapy and Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy. 2022	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512148-50-00?lang=en	A1
20.	2024-512279-10-00	Gilead Sciences, Inc. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Adjuvant Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Triple Negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease After Surgery and Neoadjuvant Therapy. 2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512279-10-00?lang=en	A1
21.	2024-512960-75-00	Gecp Fundacion. A phase III clinical trial of adjuvant treatment with Sacituzumab and Zimberelimab for stage IB-IIIA-IIIB (N2) previously resected (R0) non-small cell lung	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512960-75-00?lang=en	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
		cancer (NSCLC) patients that did not achieve pathological complete response after neoadjuvant treatment (ARIAN). 2025		
22.	2024-513225-23-00	Gilead Sciences, Inc. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non?Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations. 2022	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513225-23-00?lang=en	A1
23.	2024-513611-28-00	Gilead Sciences, Inc. A Phase 2 Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Subjects with Metastatic Solid Tumors. 2022	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513611-28-00?lang=en	A5
24.	2024-513870-23-00	Gilead Sciences, Inc. Randomized Open-Label Phase III Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Urothelial Cancer. 2021	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513870-23-00?lang=en	A1
25.	2024-514060-10-00	Medica Scientia Innovation Research S.L. Multicenter, Open-label, Single arm, Phase II Clinical Trial to Improve Sacituzumab Govitecan Tolerance in Patients with Metastatic Triple-Negative or Luminal Breast Cancer. – The PRIMED Study –. 2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514060-10-00?lang=en	A5
26.	2024-514066-40-00	Maastricht Academisch Ziekenhuis. A single arm phase II study evaluating intracranial efficacy of Sacituzumab govitecan (SG) with bevacizumab in patients with asymptomatic brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). 2025	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514066-40-00?lang=en	A5
27.	2024-514569-20-00	Ospedale San Raffaele S.r.l. SURE-02_An open label, single-arm, phase 2 study of perioperative pembrolizumab plus sacituzumab govitecan, and bladder-saving approach, for patients with muscle-invasive bladder cancer who cannot receive or refuse cisplatin-based chemotherapy. 2022	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514569-20-00?lang=en	A1
28.	2024-515301-26-00	Ospedale San Raffaele S.r.l. An open label, single-arm, phase 2 study of neoadjuvant sacituzumab govitecan, before radical cystectomy, for patients with muscle-invasive bladder cancer who cannot receive or refuse cisplatin-based chemotherapy. 2022	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515301-26-00?lang=en	A1

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
29.	2024-515884-69-00	Gilead Sciences, Inc. A Global, Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Standard of Care (SOC) in Participants With Previously Treated Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). 2025	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515884-69-00?lang=en	A1
30.	2024-516322-60-00	Medica Scientia Innovation Research S.L. Phase Ib/Ii Study to Evaluate Safety and Efficacy of Debio 0123 and Sacituzumab Govitecan in Tnbc or Hr+/Her2- Advanced/ Metastatic Breast Cancer (Win-B). 2025	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516322-60-00?lang=en	A1
31.	2024-516734-35-00	W. S. G. Westdeutsche Studiengruppe GmbH. NeoAdjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing sacituzumab govitecan+pembrolizumab vs. SoC chemotherapy in clinical stage II-III, triple-negative early breast cancer (ADAPT-TN-IV). 2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516734-35-00?lang=en	A2
32.	2024-516943-14-01	Irccs Istituto Nazionale Dei Tumori Fondazione. Bladder Preservation with Sacituzumab Govitecan + Zimberelimab for MuscleInvasive Bladder cancer in cisplatin-unfit and unwilling for cystectomy patients: phase II trial (preSAVE trial). 2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516943-14-01?lang=en	A1
33.	2024-517561-16-00	A. IO-Studien gGmbH. A multicenter phase II study of neoadjuvant sacituzumab govitecan plus zimberelimab followed by adjuvant zimberelimab with or without sacituzumab govitecan in patients with resectable non-small cell lung cancer (NeoTRACE) without IMPD-Q. 2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-517561-16-00?lang=en	A1
34.	2024-518486-10-00	A. La Recerca Oncologica Associacio Per. A phase II prospective, open-label, multi-centre, single arm study of sasanlimab plus sacituzumab govitecan in BCG (Bacillus Calmette-Guérin)-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) patients. 2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-518486-10-00?lang=en	A1
35.	2025-521489-80-00	Medica Scientia Innovation Research S.L. A Phase Ii Trial Evaluating the Safety and Efficacy of the Combination of Zimberelimab, Domvanalimab, and Sacituzumab Govitecan as First-Line Therapy for Pd-L1 Positive Advanced Triple-Negative Breast Cancer. 2025	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2025-521489-80-00?lang=en	A5

#	Register -Nr.	Sponsor,Titel, Jahr	URL	Ausschluss-grund
36.	2025-521909-40-00	Unicancer. ALTER: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-label trial assessing sacituzumab-govitecan and trastuzumab-deruxtecan combinaison in an ALTERnating regimen for patients with metastatic or locally advanced Her2-low triple-negative breast Cancer. 2025	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2025-521909-40-00?lang=en	A3

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-85 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 4-85 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 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASCENT-03

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel** Vergleich der Wirksamkeit von SG und einer TPC unter der Auswahl von Paclitaxel, nab-Paclitaxel und Carboplatin+Gemcitabin, gemessen anhand des PFS nach BICR-Bewertung bei Patient/-innen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, die bisher keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben und nicht für eine Behandlung mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren infrage kommen. **Sekundäres Ziel** Vergleich von SG und TPC hinsichtlich • OS • Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) und Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR) nach BICR-Beurteilung • Symptomatik und Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ-C30 • Sicherheit und Verträglichkeit **Hypothesen** Die Typ-I-Fehlerrate wird streng auf ein einseitiges Alpha von 2,5 % (entspricht einem zweiseitigen Alpha von 5 %) kontrolliert. Die Analyse des primären Endpunkts PFS nach BICR fungiert als vorrangige Prüfgröße für die Analysen der sekundären Endpunkte und wird mit einem einseitigen Alpha von 2,5 % getestet. Falls die primäre PFS-Analyse positiv ausfällt, wird ein nominales einseitiges Alpha von 0,005 % (entspricht einem zweiseitigen Alpha von 0,01 %) verwendet.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, internationale Phase 3-Studie mit 1:1 Randomisierung, stratifiziert nach • De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der kurativen Behandlung vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der kurativen Behandlung o Das Intervall der kurativen Behandlung ist definiert als Zeitraum zwischen der letzten systemischen (neo-)adjuvanten Brustkrebstherapie oder Operation (je nachdem, was zuletzt erfolgte) und dem ersten lokalen oder Fernrezidiv. Eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		adjuvante Strahlentherapie ist nicht in das 6-Monats-Intervall eingeschlossen. • Geografische Region: USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der sechs Änderungen des ursprünglichen CSP vom 27. Oktober 2021: **Amendment 1, 31. Januar 2022:** • „Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands/der Lebensqualität, Schmerzen und Erschöpfung“ wurde ersetzt durch „Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der körperlichen Funktionsfähigkeit. • Die Stratifizierung nach geografischer Region wurde von „USA/Kanada vs. Rest der Welt“ zu „USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt“ aktualisiert, um die unterschiedlichen Behandlungspraxen und -ergebnisse zwischen den Regionen sowie deren jeweilige Beiträge zum Studienplan genauer abzubilden. • Administrative, redaktionelle und formatbezogene Aktualisierungen, Änderungen, Korrekturen und Klarstellungen wurden im gesamten Dokument vorgenommen, einschließlich Abschnittsnummerierung und Verweisen. • Änderungen im Hauptteil des Protokolls wurden auch in der Synopsis sowie in den Tabellen zu den Studienabläufen entsprechend übernommen. **Amendment 1.1 (Niederlande), 14. Dezember 2022:** • Länderspezifische Anforderungen für die Niederlande wurden in das Protokoll aufgenommen. **Amendment 1.1 (China), 24. Mai 2023:** • Länderspezifische Anforderungen für die Erhebung von Biomarkern und UGT1A1 in Studienzentren in China hinzugefügt, um die aktuellen Vorgaben zur Biomarker-Erhebung in China zu erfüllen. • Änderungen aus dem administrativen Amendment 1 wurden übernommen. • Korrektur von typografischen Fehlern und Klarstellungen bei Inkonsistenzen im Text **Amendment 2, 30. August 2023:** • Länderspezifische Anforderungen für die Studienteilnahme in China, um die lokalen Empfehlungen für die Registrierung zu erfüllen. • Die Analyse des primären Endpunkts wurde überarbeitet: o Anpassung der Anzahl der PFS-Ereignisse auf 280, um eine Power von 95 % bei einem

		einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % unter Verwendung des Log-Rank-Tests zu erreichen. o Wechsel vom PFS-Analyseset zum ITT-Analyseset zur Erhaltung des ITT-Prinzips. • Anpassung der Anzahl der OS-Ereignisse in der deskriptiven Zusammenfassung zum Zeitpunkt der PFS-Analyse. • Der Zeitpunkt Woche 25 für die Domäne körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 wurde bei den sekundären Endpunkten spezifiziert, um einen klinisch relevanten Zeitraum für diese Patientengruppe abzubilden. • Vergleich der Zeit bis zur Verschlechterung der Erschöpfung, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde ergänzt. • Ergänzung einer Knochenszintigraphie als neue Studienprozedur, sofern klinisch indiziert. • Ergänzung der Einschlusskriterien um folgende Kriterien: o Patient/-innen mit einem Tumor-CPS ≥ 10 oder PD-L1-positivem Status beim Screening sind einschlussfähig, wenn sie aufgrund einer Komorbidität keine Behandlung mit einem Anti-PD-(L)1-Wirkstoff erhalten können. o Patient/-innen mit PD-L1-positivem mTNBC, die aufgrund von Komorbiditäten nicht mit Anti-PD-(L)1-Wirkstoffen behandelt werden können, haben nur begrenzte Therapieoptionen. Das geänderte Kriterium ermöglicht die Aufnahme von Patient/-innen mit mTNBC, die für eine Behandlung mit Anti-PD-(L)1-Wirkstoffen in der Erstlinientherapie des metastasierten Settings nicht geeignet sind. • Die Ausschlusskriterien wurden angepasst und enthalten nun den Zusatz „(mit Ausnahme der endokrinen Therapie)“. • Die Obergrenze für den Anteil der Patient-/innen mit de novo metastasierten TNBC wurde von 25 % auf 35 % geändert, und eine Klarstellung zur Konsistenz mit der Studienübersicht wurde ergänzt. • Es wurde eine Formulierung für Fälle einer Behandlung über die initiale, durch BICR gemäß RECIST Version 1.1 bewertete Progression hinaus ergänzt, um Patient-/innen die Fortsetzung der Behandlung zu ermöglichen, sofern ein klinischer Nutzen erkennbar ist. • Es wurde eine Formulierung ergänzt, um Flexibilität bei der Dosierung gemäß den lokalen Gegebenheiten der Prüfzentren zu ermöglichen.

		• Es wurde eine Formulierung ergänzt, um Klarheit hinsichtlich des Zeitpunkts (d. h. vor Screening und zum Screening) sowie der Anweisungen (d. h. papierbasiert und elektronisch) für die Meldung von UEs und SUEs zu schaffen. • Die NCT-Nummer NCT05382299 wurde ergänzt. • Der Kurztitel sowie das Studienakronym wurden ergänzt. • Klarstellung der Anweisungen zur Entnahme von Tumorblock-Proben. • Die Infusionszeit für SG wurde weiter präzisiert, indem „(± 15 Minuten)“ ergänzt wurde. • Korrektur von typografischen Fehlern und Klarstellung von Inkonsistenzen im Text. **Amendment 3, 14. Mai 2024:** • Die Datenreife wurde auf 65 % (352 von 540 PFS-Ereignisse) erhöht, um sicherzustellen, dass die PFS-Analyse nicht zu früh geplant wird und eine angemessene Nachbeobachtung zur Erfassung von PFS-Ereignissen in der vollständig eingeschlossenen Population ermöglicht wird. Der Zeitpunkt der ersten OS-Interimsanalyse wurde entsprechend angepasst, um einen ausreichenden Abstand zwischen der primären PFS-Analyse und der ersten OS-Interimsanalyse sicherzustellen. Der Text wurde zudem präzisiert, um die Szenarien zu erläutern, in denen PFS- und OS-Analysen gleichzeitig durchgeführt werden können. • Die Analyse der patientenberichteten Endpunkte wurde angepasst und erfolgt nun im ITT-Analyseset, im Einklang mit den Empfehlungen der Zulassungsbehörden. • Es wurde eine Formulierung ergänzt, um klarzustellen, dass bei Erreichen eines vollständigen Ansprechens eine Knochenszintigraphie nur erforderlich ist, wenn zu Studienbeginn Knochenläsionen vorlagen. • Geringfügige Änderungen zur Korrektur typografischer Fehler. **Amendment 4, 18. November 2024:** • Die EU-CT-Nummer wurde aktualisiert. • Aktualisierung zur Angleichung an die aktuelle Ausgabe der Prüferinformation: o Entfernung des Hinweises auf die beschleunigte Zulassung für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Urothelkarzinom in den USA. o Verstärkung der Empfehlungen zur Anwendung von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor für das Management der Neutropenie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ergänzung eines Abschnitts zur Beschreibung der im Rahmen der Studie verwendeten Hilfsarzneimittel zur Einhaltung der Anforderungen der EU-Verordnung über klinische Prüfungen • Der Abschnittstitel und die Informationen wurden aktualisiert zu „Risikoanalyse und Maßnahmenplan bei Katastrophen und gesundheitlichen Notlagen“, um die Vorgaben der Gilead-Vorlage einzuhalten. • Ergänzung, um klarzustellen, dass alle Anstrengungen unternommen werden, um Patient-/innen jeder ethnischen Zugehörigkeit, jedes Geschlechts und innerhalb des im Protokoll definierten Altersbereichs einzuschließen. Zudem wird erläutert, dass die Erhebung demografischer Daten die Analyse und Berichterstattung von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten nach demografischen Untergruppen ermöglicht, wie von bestimmten Zulassungsbehörden gefordert. • Klarstellung des Prozesses zur elektronischen Meldung von SUE. • Ergänzung, dass Einzelheiten zu Abweichungen vom ursprünglich geplanten statistischen Analyseverfahren im SAP bereitgestellt werden. • Ergänzung, dass die Studienergebnisse innerhalb von 1 Jahr (bei pädiatrischen Studien innerhalb von 6 Monaten) nach dem Studienabschlussdatum in der EU eingereicht werden, mit dem Vorbehalt, dass der Sponsor eine Begründung für eine spätere Einreichung liefern kann, falls die Studie in anderen Teilen der Welt noch läuft. • Ergänzung eines Abschnitts zum Datenschutz zur Einhaltung der EU-CTR-Vorgaben. • Neuer Anhang zum Zulassungsstatus hinzugefügt, um regulatorische Vorgaben zu erfüllen. • Typografische Anpassungen und Klarstellungen an RECIST Version 1.1 wurden vorgenommen. • Risikofaktoren für febrile Neutropenie gemäß der American Society of Clinical Oncology wurden aufgenommen, um Patient/-innen zu identifizieren, die von einer primären Prophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor profitieren könnten. • Geringfügige Änderungen zur Korrektur von typografischen Fehlern, Grammatik oder Formatierung sowie administrative Anpassungen.
4	Probanden / Patienten	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** 1. Weibliche oder männliche Patient/-innen, unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit oder Hautfarbe, die mindestens 18 Jahre alt sind und in der Lage sind, die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu verstehen und zu erteilen. 2. Patient/-innen mit aTNBC, die bisher keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben und deren Tumoren beim Screening PD-L1-negativ sind. Alternativ sind Patient/-innen mit PD-L1-positiven Tumoren beim Screening einschlussfähig, sofern sie zuvor einen Anti-PD-(L)1-Wirkstoff (z. B. Checkpoint-Inhibitor) im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting erhalten haben oder aufgrund einer Komorbidität nicht mit einem Anti-PD-(L)1-Wirkstoff behandelt werden können. a. Patient/-innen müssen die Behandlung eines Mammakarzinoms im Stadium I–III abgeschlossen haben, sofern indiziert, und es muss ein Zeitraum von mindestens 6 Monaten zwischen dem Abschluss der kurativen Behandlung (z. B. Datum der primären Brustkrebsoperation oder Datum der letzten (neo-)adjuvanten Chemotherapie [einschließlich Anti-PD-(L)1-Behandlung], je nachdem, was zuletzt erfolgte) und dem ersten dokumentierten lokalen oder Fernrezidiv liegen. Daten der postoperativen Strahlentherapie werden bei dieser Berechnung nicht berücksichtigt. i. Patient/-innen, die im (neo-)adjuvanten Setting Taxane, Gemcitabin oder Platinpräparate erhalten haben, können erneut mit derselben Wirkstoffklasse (Taxan oder Carboplatin+Gemcitabin) behandelt werden, sofern mindestens 12 Monate zwischen dem Abschluss der kurativen Behandlung (z. B. Datum der primären Brustkrebsoperation oder Datum der letzten (neo-)adjuvanten Chemotherapie, je nachdem, was zuletzt erfolgte) und dem ersten dokumentierten lokalen oder Fernrezidiv vergangen sind. ii. Patient/-innen müssen im (neo-)adjuvanten Setting zuvor eine Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten haben oder vom

		behandelnden Arzt als nicht geeignet für Anthrazykline eingestuft werden. b. Patient/-innen mit de novo mTNBC sind für diese Studie einschlussfähig. c. Der TNBC-Status und der Tumor-PD-L1-CPS werden zentral anhand einer aktuellen oder archivierten Tumorprobe bestätigt. Patient/-innen müssen ein histologisch oder zytologisch gesichertes TNBC gemäß den aktuellen ASCO/CAP-Kriterien aufweisen, definiert als HR- und HER2-. Patient/-innen, die ursprünglich mit hormonrezeptor-positivem oder HER2-positivem Mammakarzinom diagnostiziert wurden, müssen vor Studieneinschluss eine zentrale Bestätigung des TNBC-Status anhand einer Tumorbiopsie aus einem lokalen Rezidiv oder einer Fernmetastase erhalten. Für die Einschlussfähigkeit ist ein Tumor CPS < 10 gemäß PD-L1-IHC-22C3-Assay erforderlich. Alternativ sind Patient/-innen mit einem Tumor-CPS ≥ 10 einschlussfähig, sofern sie zuvor einen Anti-PD-(L)1-Wirkstoff (d. h. Checkpoint-Inhibitor) im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting erhalten haben oder aufgrund einer Komorbidität nicht mit einem Anti-PD-(L)1-Wirkstoff behandelt werden können. d. Patient/-innen müssen eine messbare Erkrankung gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 aufweisen, bewertet mittels CT oder MRT und lokal beurteilt. Tumorläsionen in einem zuvor bestrahlten Bereich gelten als messbar, sofern seit der Bestrahlung eine eindeutige Progression dieser Läsionen dokumentiert wurde. 3. Es muss ein repräsentatives, formalinfixiertes, paraffineingebettetes Tumorpräparat in Blöcken (bevorzugt) oder mindestens 20 bis 25 frisch geschnittene, ungefärbte Schnittpräparate aus einer frischen Biopsie (bevorzugt) oder einem archivierten Gewebeblock für die zentrale Testung von Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, HER2 und PD-L1 sowie zusätzliche Biomarkeranalysen bereitgestellt werden. Falls kein Archivmaterial verfügbar ist, ist eine Baseline-Biopsie erforderlich; diese muss vor der ersten Gabe der Studienmedikation und nach schriftlicher Einwilligung der Patient/-innen durchgeführt werden. Feinnadelaspirate und Knochenbiopsien sind nicht als geeignete Proben zugelassen. **Hinweis:** Die Qualität des Tumorgewebes muss durch das zentrale Labor bestätigt werden. Falls die bereitgestellte Probe nicht für die Auswertung geeignet ist, kann die Einreichung einer weiteren Tumorprobe erforderlich sein. Liegen nur 15 bis 19

		ungefärbte Schnittpräparate vor und ist eine neue Biopsie klinisch nicht durchführbar, ist eine Rücksprache mit dem medizinischen Studienleiter erforderlich. 4. ECOG-PS von 0 oder 1. 5. Lebenserwartung ≥ 3 Monate. 6. Patient/-innen müssen sich von größeren chirurgischen Eingriffen ≥ 2 Wochen erholt haben. 7. Adäquate Hämatologie ohne Unterstützung durch Transfusion und Wachstumsfaktoren (Hämoglobin > 9 g/dL, ANC > 1.500 Zellen/µL; Thrombozyten > 100.000 Zellen/µL). 8. Adäquate Leberfunktion (Bilirubin ≤ 1,5 x ULN; AST und ALT ≤ 2,5 x ULN oder ≤ 5 x ULN bei bekannten Lebermetastasen und Serumalbumin ≥ 3 g/dL). 9. Adäquate Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 30 mL/min nach Cockcroft-Gault-Gleichung) 10. INR/Prothrombinzeit und PTT/aPTT ≤ 1,5 × ULN, sofern die Patientin/der Patient nicht aktuell eine therapeutische Antikoagulation erhält. 11. Männliche Patienten sowie Patientinnen im gebärfähigen Alter, die heterosexuelle Kontakte haben, müssen sich verpflichten, die im Protokoll festgelegten Methoden zur Empfängnisverhütung anzuwenden. 12. Patient/-innen mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV) müssen eine antiretrovirale Therapie (ART) erhalten und eine gut kontrollierte HIV-Infektion/-Erkrankung aufweisen, definiert als: a. Patient/-innen unter ART müssen zum Zeitpunkt des Screenings eine $CD4^+$-T-Zellzahl von ≥ 350 Zellen/mm^3 aufweisen. b. Patient/-innen unter ART müssen eine virologische Suppression erreicht und aufrechterhalten haben, definiert als bestätigter HIV-RNA-Wert unter 50 Kopien/mL oder unterhalb der Nachweisgrenze gemäß lokal verfügbarem Assay zum Zeitpunkt des Screenings und für mindestens 12 Wochen vor dem Screening. c. Patient/-innen unter ART müssen sich seit mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss (Tag 1) auf einem stabilen Regime ohne Änderungen der Medikamente oder Dosisanpassungen befinden. d. Das kombinierte ART-Regime darf keine Medikamente enthalten, die den Metabolismus von SN-38 beeinträchtigen könnten. **Ausschlusskriterien** Patient/-innen, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen, sind nicht für die Teilnahme an dieser Studie geeignet (Ausnahmen von

		den Kriterien sind nicht zulässig und werden nicht gewährt): 1. Positiver Serum-Schwangerschaftstest oder Frauen, die stillen. 2. Bekannte oder schwere (≥ Grad 3) Überempfindlichkeit oder Allergie gegen SG und/oder das im Vergleichsarm gewählte Chemotherapieregime (z. B. nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Carboplatin+Gemcitabin), deren Metaboliten oder Hilfsstoffe der Formulierung. 3. Erfordernis einer fortlaufenden Therapie mit oder vorherige Anwendung von im Studienprotokoll als unzulässig aufgeführten Medikamenten. 4. Patient/-innen dürfen in den letzten 6 Monaten keine systemische Krebstherapie (mit Ausnahme einer endokrinen Therapie) erhalten haben und innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluss keine Strahlentherapie. Zum Zeitpunkt des Studieneintritts müssen sie sich von UE einer zuvor verabreichten Therapie erholt haben (> Grad 2 gilt als nicht erholt). o Hinweis: Patient/-innen mit Neuropathie (unabhängig vom Grad) oder Alopezie sind von diesem Kriterium ausgenommen und können in die Studie eingeschlossen werden. o Hinweis: Falls eine größere Operation durchgeführt wurde, müssen sich die Patient/-innen vor Beginn der Therapie ausreichend von der Toxizität und/oder den Komplikationen des Eingriffs erholt haben. 5. Patient/-innen dürfen innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung nicht an einer Studie mit einem Prüfpräparat oder einem Prüfgerät teilnehmen. Die Teilnahme an Beobachtungsstudien ist zulässig. 6. Vorherige Behandlung mit Topoisomerase-I-Inhibitoren oder ADC, die einen Topoisomerase-Inhibitor enthalten. 7. Patient/-innen mit aktiver Zweitmalignität. o Hinweis: Patient/-innen mit einer vollständig behandelten Malignität ohne Anzeichen einer aktiven Krebserkrankung in den letzten 3 Jahren vor Studieneinschluss oder Patient/-innen mit chirurgisch kurierter Tumorerkrankung mit geringem Rezidivrisiko (z. B. nicht-melanozytärer Hautkrebs, histologisch bestätigte vollständige Exzision eines Carcinoma in situ oder vergleichbare Befunde) können eingeschlossen werden. 8. Bekannte aktive Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöse Meningitis. Patient/-innen mit zuvor behandelten Hirnmetastasen können teilnehmen (mit Ausnahme derjenigen, die mit Chemotherapie behandelt wurden), sofern eine stabile ZNS-Erkrankung

		vorliegt (definiert als radiologische Stabilität, nachgewiesen durch mindestens zwei posttherapeutische Bildgebungen, davon eine während des Screenings), für mindestens 4 Wochen vor Einschluss und alle neurologischen Symptome auf den Ausgangszustand zurückgekehrt sind, keine neuen oder wachsenden Hirnmetastasen vorliegen und die Patient/-innen klinisch mindestens 2 Wochen stabil sind unter ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent. Alle Patient/-innen mit karzinomatöser Meningitis sind unabhängig von der klinischen Stabilität ausgeschlossen. 9. Patient/-innen, die eines der folgenden Kriterien für Herzerkrankungen erfüllen: a. Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss. b. Anamnese einer schweren ventrikulären Arrhythmie (z. B. ventrikuläre Tachykardie oder ventrikuläres Flimmern), höhergradiger atrioventrikulärer Block oder andere Herzrhythmusstörungen, die eine antiarrhythmische Therapie erfordern (außer gut kontrolliertes Vorhofflimmern unter antiarrhythmischer Medikation); Anamnese einer QT-Intervallverlängerung. c. Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder höher oder bekannte linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %. 10. Patient/-innen mit chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) oder gastrointestinale Perforation innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss. 11. Patient/-innen mit Infektionen, die die Einnahme von Antibiotika erfordern. 12. Patient/-innen mit HIV-1- oder HIV-2-Infektion und einer Anamnese von Kaposi-Sarkom und/oder multizentrischer Castleman-Krankheit. 1. Patient/-innen mit aktiver Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion (definiert als positiver Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg]-Test) oder aktive Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. a. Bei Patient/-innen mit anamnestischer HBV-Infektion sollte beim Screening ein Test auf Hepatitis-B-Core-Antikörper durchgeführt werden. Bei positivem Ergebnis erfolgt eine HBV-DNA-Testung; wenn eine aktive HBV-Infektion ausgeschlossen wird, kann die Patientin / der Patient eingeschlossen werden. b. Patient/-innen mit positivem HCV-Antikörpertest und nicht nachweisbarer HCV-Viruslast können eingeschlossen werden. 2. Andere gleichzeitige medizinische oder psychiatrische Erkrankungen, die nach Meinung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Prüfärztin / des Prüfarztes die Interpretation der Studie beeinträchtigen oder die Durchführung der Studienverfahren und Nachuntersuchungen verhindern könnten. 3. Erhalt eines Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	229 Studienzentren in 31 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Schweiz, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**SG-Arm** • 10 mg/kg SG i.v. verabreicht an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus. SG darf nicht als i.v. Push oder Bolus verabreicht werden. **TPC-Arm** • 90 mg/m² Paclitaxel i.v. an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus. Wenn sich die Dosierung und das Regime gemäß den Richtlinien der Einrichtung unterscheiden, kann die Einrichtung ihre eigenen Richtlinien anwenden, sofern diese vom Sponsor oder dessen Beauftragten genehmigt sind. Die Dosierung nach mg/m² basiert auf der gemäß lokalem Standard berechneten Körperoberfläche. Paclitaxel wird gemäß den lokalen Richtlinien und Praktiken vorbereitet und verabreicht. Die Anwendung von Prämedikation (z. B. Antipyretika, H1-Blocker, H2-Blocker, Kortikosteroide) sowie Dosierungsverzögerungen/-anpassungen erfolgt gemäß lokalem Standard der Versorgung, entsprechend der lokal zugelassenen Fachinformation, den Richtlinien der Einrichtung oder globalen Leitlinien oder • 100 mg/m² nab-Paclitaxel i.v. an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus. Wenn sich die Dosierung und das Regime gemäß den Richtlinien der Einrichtung unterscheiden, kann die Einrichtung ihre eigenen Richtlinien anwenden, sofern diese vom Sponsor oder dessen Beauftragten genehmigt sind. Die Dosierung nach mg/m² basiert auf der gemäß lokalem Standard berechneten Körperoberfläche. nab-Paclitaxel wird gemäß den lokalen Richtlinien und Praktiken zubereitet und verabreicht. Die Anwendung von Prämedikation (z. B. Antipyretika, H1-Blocker, H2-Blocker, Kortikosteroide) sowie Dosierungsverzögerungen/-anpassungen erfolgt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gemäß lokalem Standard der Versorgung, entsprechend der lokal zugelassenen Fachinformation, den Richtlinien der Einrichtung oder globalen Leitlinien oder • AUC 2 mg×/min/ml Carboplatin zusammen mit 1.000 mg/m² KOF Gemcitabin i.v. an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus. Wenn sich die Dosierung und das Regime gemäß den Richtlinien der Einrichtung unterscheiden, kann die Einrichtung ihre eigenen Richtlinien anwenden, sofern diese vom Sponsor oder dessen Beauftragten genehmigt sind. Die Dosierung nach mg/m² für Gemcitabin basiert auf der gemäß lokalem Standard berechneten Körperoberfläche. Carboplatin und Gemcitabin werden gemäß den lokalen Richtlinien und Praktiken zubereitet und verabreicht. Die Anwendung von Prämedikation (z. B. Antipyretika, H1-Blocker, H2-Blocker, Kortikosteroide) sowie Dosierungsverzögerungen/-anpassungen erfolgt gemäß lokalem Standard der Versorgung, entsprechend der lokal zugelassenen Fachinformation, den Richtlinien der Einrichtung oder globalen Leitlinien.
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	**Primärer Endpunkt** • PFS, definiert als die Zeitspanne vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der objektiven Krankheitsprogression, bewertet durch BICR gemäß RECIST Version 1.1, oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. **Sekundäre Endpunkte** • OS, definiert als die Zeitspanne vom Datum der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. • ORR, definiert als der Anteil der Patient/-innen, die eine CR oder PR erreichen, die mindestens 4 Wochen nach der ersten Dokumentation des Therapieansprechens bestätigt wird, bewertet durch BICR gemäß RECIST Version 1.1. • DOR, definiert als die Zeitspanne von der ersten Dokumentation einer CR oder PR bis zum frühesten Zeitpunkt einer dokumentierten definitiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, bewertet durch BICR gemäß RECIST Version 1.1. • TTR, definiert als Zeitspanne vom Datum der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer CR oder PR, bewertet durch BICR gemäß RECIST Version 1.1. • Inzidenz von UEs und klinischen Laborauffälligkeiten. • Mittlere Änderung gegenüber Baseline der Domäne körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zu Woche 25. • Zeit bis Verschlechterung der Domäne Erschöpfung des EORTC QLQ-C30, definiert als die Zeitspanne zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der Bewertung, an dem eine Patientin oder ein Patient eine Verschlechterung erfährt (d. h. eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Baselinewert) oder bis zum Tod. **Explorative Endpunkte** • Korrelation des klinischen Ergebnisses (PFS, OS, ORR und DOR) mit der Tumor-Trop-2-Expression zu Baseline. • Korrelation des klinischen Ergebnisses (PFS, OS, ORR und DOR) mit Tumor-, Tumormikroumgebungs- und Blut-Biomarkern zu Baseline und nach SG-Behandlung. • Elimination zirkulierender Tumor-DNA unter SG-Behandlung. • Korrelation von UEs mit dem UGT1A1-Status. • Korrelation von Pharmakokinetik und Immunogenität von SG. • Zusätzliche Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfassen mittlere Veränderung gegenüber Baseline, Zeit bis zur Verschlechterung (zusätzlich zu den als sekundäre Endpunkte spezifizierten Subskalen), Zeit bis zur Verbesserung, Anteil verbessert und Anteil verschlechtert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde so konzipiert, dass eine ausreichende statistische Power für die Bewertung sowohl des primären Endpunkts PFS als auch des sekundären Endpunkts OS gewährleistet ist. Etwa 540 geeignete Patient/-innen werden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder SG oder TPC über einen geplanten, nicht gleichmäßigen Rekrutierungszeitraum von 20 Monaten zu erhalten. Die primäre Analyse des PFS wird durchgeführt, wenn etwa 352 PFS-Ereignisse (65 % Reifegrad), beurteilt durch BICR, eingetreten sind. Falls diese Ereignisse zum Zeitpunkt der ersten geplanten OS-Interimsanalyse noch nicht erreicht sind, kann der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sponsor die primäre PFS-Analyse gleichzeitig mit der ersten OS-Interimsanalyse durchführen. Liegt der Zeitpunkt der PFS-Analyse nahe an der ersten OS-Interimsanalyse, können beide Analysen mit einem gemeinsamen Datenschnitt durchgeführt werden. Mit 352 Ereignissen bietet die Studie eine Power von über 95 %, um die Überlegenheit von SG gegenüber TPC in Bezug auf das PFS bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % nachzuweisen, unter der Annahme proportionaler Risikoraten mit einem wahren HR von 0,65, einer medianen PFS-Zeit im TPC-Arm von 5,6 Monaten und einer jährlichen Abbruchrate von 30 %. Die Zielanzahl an Ereignissen wird voraussichtlich etwa 27,6 Monate nach Randomisierung der ersten Patientin/ des ersten Patienten (oder etwa 7,6 Monate nach vollständiger Rekrutierung) erreicht. Für die finale Analyse des sekundären Endpunkts OS sind 391 Ereignisse erforderlich, um einen durchschnittlichen HR von 0,75 mit einer Power von 80 % bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % mittels Log-Rank-Test nachzuweisen, unter Berücksichtigung von zwei Wirksamkeits-Interimsanalysen bei 70 % und 85 % Reifegrad. Unter der Annahme einer medianen OS-Zeit im TPC-Arm von 17,5 Monaten, einer Gesamtfallzahl von 540 Patient/-innen und einer jährlichen Abbruchrate von 5 % wird geschätzt, dass die finale OS-Analyse etwa 56 Monate nach Randomisierung der ersten Patientin/ des ersten Patienten erfolgt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein externes multidisziplinäres Datenüberwachungskomitee überprüft den Fortschritt der Studie und führt etwa alle 6 Monate nach Randomisierung der ersten Patientin/ des ersten Patienten Zwischenbewertungen der Sicherheitsdaten durch, um das Wohlergehen der Patient/-innen zu schützen und die Integrität der Studie zu wahren. Eine deskriptive, nicht vergleichende Analyse des OS wird zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse im ITT-Analysesatz durchgeführt. Um konservativ zu sein, wird ein nominales einseitiges Signifikanzniveau von 0,005 % verwendet, auch ohne formale Hypothesentestung. Die deskriptive OS-Zusammenfassung umfasst Kaplan-Meier-Schätzungen des medianen OS nach Behandlungsarmen sowie die HR zwischen den Armen. Es wird geschätzt, dass zu diesem Zeitpunkt etwa 218 OS-Ereignisse (~56 % Reifegrad der insgesamt 391 OS-Ereignisse) vorliegen. Die Studie sieht zwei Interimsanalyse zur Wirksamkeit des sekundären Endpunkts OS vor, die durchgeführt werden, wenn insgesamt etwa 274 (70 % Reifegrad bzw. 332 (85 % Reifegrad) Todesereignisse eingetreten sind. Die Interimsanalysen werden voraussichtlich etwa 34 Monate bzw. 43 Monate nach Randomisierung der ersten Patientin/ des ersten Patienten stattfinden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Für das PFS ist in dieser Studie keine Interimsanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zuteilung über ein interaktives Webdialogsystem (Interactive Web Response System, IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung der Randomisierung nach • De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der kurativen Behandlung vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der kurativen Behandlung o Das Intervall der kurativen Behandlung ist definiert als Zeitraum zwischen der letzten systemischen (neo-)adjuvanten Brustkrebstherapie oder Operation (je nachdem, was zuletzt erfolgte) und dem ersten lokalen oder Fernrezidiv. Eine adjuvante Strahlentherapie ist nicht in das 6-Monats-Intervall eingeschlossen. • Geografische Region: USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgt zentral über ein IWRS. Patient/-innen, die die Einschlusskriterien erfüllen, werden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder SG oder eine vom behandelnden Arzt gewählte Chemotherapie ab Tag 1 zu erhalten.
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?	Zuteilung über ein IWRS.
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) Nein b) Nein c) Ja, das Tumoransprechen wurde durch ein BICR beurteilt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen** • ITT-Population: umfasst alle Patient/-innen, die in der Studie randomisiert wurden. Die Analyse erfolgt entsprechend dem Behandlungsarm, in dem die Patient/-innen randomisiert wurden. Dies ist das primäre Analyseset für Wirksamkeitsanalysen, demografische Merkmale, Baseline-Bewertungen und Lebensqualitätsanalysen. • Safety-Population: umfasst alle Patient/-innen, die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhalten haben, wobei die Behandlung entsprechend der tatsächlich erhaltenen Therapie zugeordnet wird. Dies ist das primäre Analyseset für Sicherheitsanalysen. • Pharmakokinetik (PK)-Population: umfasst alle randomisierten Patient/-innen, die mindestens eine Dosis von SG gemäß Protokoll erhalten haben und mindestens eine messbare Serumkonzentration von SG nach der Behandlung aufweisen. Dies ist das primäre Analyseset für PK-Analysen. **Allgemeines Vorgehen** Analyseergebnisse werden unter Verwendung von deskriptiver Statistik dargestellt. Für kategoriale Variablen werden die Anzahl und der Prozentsatz der Patient/-innen in jeder Kategorie angegeben; für kontinuierliche Variablen werden die Patientenzahl, Mittelwert, Standardabweichung oder Standardfehler, Median, erstes Quartil, drittes Quartil, Minimum und Maximum angegeben. **Primärer Endpunkt: PFS** • Vergleich der PFS-Verteilungen der beiden Behandlungsgruppen mittels eines Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren für die ITT-Population. • Die Mediane sowie Q1 und Q3 der PFS-Verteilungen und der Anteil der Patient/-innen ohne Ereignis zu den Benchmark-Zeitpunkten 3, 6, 9, 12 und 18 Monate nach Randomisierung werden angegeben, jeweils mit den entsprechenden 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode. • Schätzung des Behandlungseffekts als HR zwischen den beiden Behandlungsgruppen und das zugehörige 95 %-KI mittels Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell mit Efron-Methode zur Bindungskorrektur geschätzt,

		stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. **OS** • Verwendung der Kaplan-Meier-Methode für die ITT-Population. • OS-Verteilung der beiden Behandlungsgruppen mittels eines Log-Rank-Tests verglichen, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. • Die Mediane sowie Q1 und Q3 und der Anteil der Patient/-innen, die 12, 18, 24, 30 und 36 Monate nach Randomisierung noch leben, zusammen mit den entsprechenden 95-%-Konfidenzintervallen werden angegeben. **ORR** • Bewertet durch BICR. • Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels eines Log-Rank-Tests, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. • Das ORR und das entsprechende 95-%-KI wird nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. **DOR** • Definiert als die Zeitspanne vom Datum der ersten CR oder PR bis zum frühesten Zeitpunkt einer dokumentierten definitiven Krankheitsprogression, bewertet durch BICR gemäß RECIST Version 1.1, oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache. • Die Analyse der DOR erfolgt für die Patient/-innen im ITT-Analyseset, die ein CR oder PR erreicht haben. **Zeit bis Ansprechen** • Definiert als die Zeitspanne vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der erstmaligen CR oder PR bewertet durch BICR. • Die Analyse erfolgt für die Patient/-innen im ITT-Analysesatz, die ein CR oder PR erreichen. **Änderung zu Baseline in der Domäne körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30** • Schätzung des Behandlungseffekts mittels MMRM auf Basis der ITT-Population. • Das Modell verwendet die Restricted Maximum Likelihood-Schätzmethode mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix als Varianzkomponente. Sollte das Modell nicht konvergieren, wird zunächst eine autoregressive Kovarianzstruktur und anschließend eine Komponentensymmetriestruktur verwendet. • Die Analyse berücksichtigt den Baselinewert, die Behandlung, die Visite als kategoriale Variable, die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sowie die Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte. • Aus diesem Modell wird die Behandlungsdifferenz von Baseline bis Woche 25 geschätzt, einschließlich des 95-%-KI und des zugehörigen p-Werts für die LS-Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungen in Woche 25. Darüber hinaus werden modellbasierte LS-Mittelwerte mit 95-%-KI für beide Behandlungsarme an allen Zeitpunkten nach Baseline angegeben. **Zeit bis zur Verschlechterung in der Domäne Erschöpfung des EORTC QLQ-C30** • Verwendung der Kaplan-Meier-Methode für die ITT-Population. • Verteilung der TTD zwischen beiden Behandlungsgruppen wird mittels eines Log-Rank-Tests verglichen, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung. • Die Mediane sowie Q1 und Q3 werden zusammen mit den entsprechenden 95-%-Konfidenzintervallen angegeben. • Zusätzliche Schätzung des Behandlungseffekts als HR zwischen den beiden Behandlungsgruppen und das zugehörige 95 %-KI mittels Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Sicherheit** Eine übergeordnete Zusammenfassung der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient/-innen, die mindestens ein UE in den unten beschriebenen Kategorien erfahren haben, wird nach SOC, PT und Behandlungsgruppe angegeben. • Basierend auf Safety-Population: o Jegliche UE o UE nach maximaler Schwere o UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 o SUE o UE, die zum Tod führen o UE, die die zu Dosisanpassungen eines Studienmedikaments führen o UE, die zur Unterbrechung eines Studienmedikaments führen o UE, die zum Absetzen eines Studienmedikaments führen **Sensitivitätsanalysen** • PFS: Zur Bewertung der Robustheit der primären PFS-Analyse werden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die auf

		folgenden modifizierten Definitionen von PFS basieren: o Sensitivitätsanalyse 1: Verwendet die gleiche Zensierungsregel wie die primäre PFS-Definition, jedoch werden objektiv dokumentierte Krankheitsprogressionen oder Todesfälle als Ereignisse gezählt, unabhängig von verpassten Studienvisiten oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie. o Sensitivitätsanalyse 2: Verwendet die gleiche Zensierungsregel wie die primäre PFS-Definition, berücksichtigt jedoch das Absetzen der Behandlung oder den Beginn einer alternativen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, als Krankheitsprogression für Patient/-innen, die in der Primäranalyse zensiert wurden. • OS: Um den Einfluss von Cross-Over auf das OS zu berücksichtigen, können folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, sofern die Daten, die für die jeweiligen Methoden erforderlichen Annahmen erfüllen: o Vereinfachte Zwei-Stufen-Methode o Rank-Preserving Structural Failure Time-Modell o Inverse Probability of Censoring Weighting-Methode • ORR: Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mithilfe des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Zusätzlich wird die Übereinstimmung bzw. Nicht-Übereinstimmung des besten Therapieansprechens, bewertet durch BICR und den Prüfarzt gemäß RECIST Version 1.1, in einer Häufigkeitstabelle zusammengefasst. **Subgruppenanalysen** Für den primären Endpunkt PFS sowie die sekundären Endpunkte OS und ORR werden folgende Subgruppen betrachtet. Die Behandlungseffekte in den einzelnen Subgruppen werden in Form von Forest-Plots dargestellt. • De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der kurativen Behandlung vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der kurativen Behandlung • Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt) • Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. andere) • Baseline ECOG-PS (0 vs. 1) • TPC (Taxane [Paclitaxel oder nab-Paclitaxel] vs. Gemicitabin/Carboplatin) vor Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Lebermetastasen (ja vs. nein) • Hirnmetastasen (ja vs. nein) • PD-L1-Status (CPS < 1 vs. 1 bis < 10 vs ≥ 10) • *BRCA1/2*-Status (Wildtyp vs. Mutation) • Menopausenstatus (nur Frauen: Prämenopausal vs. Postmenopausal)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**SG-Arm** a) 279 b) 275 c) 279 **TPC-Arm** a) 279 b) 276 c) 279
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening der ersten Patientin/des ersten Patienten: 13. September 2022 Datenschnitt für den primären Endpunkt: 02. April 2025
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010.		
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

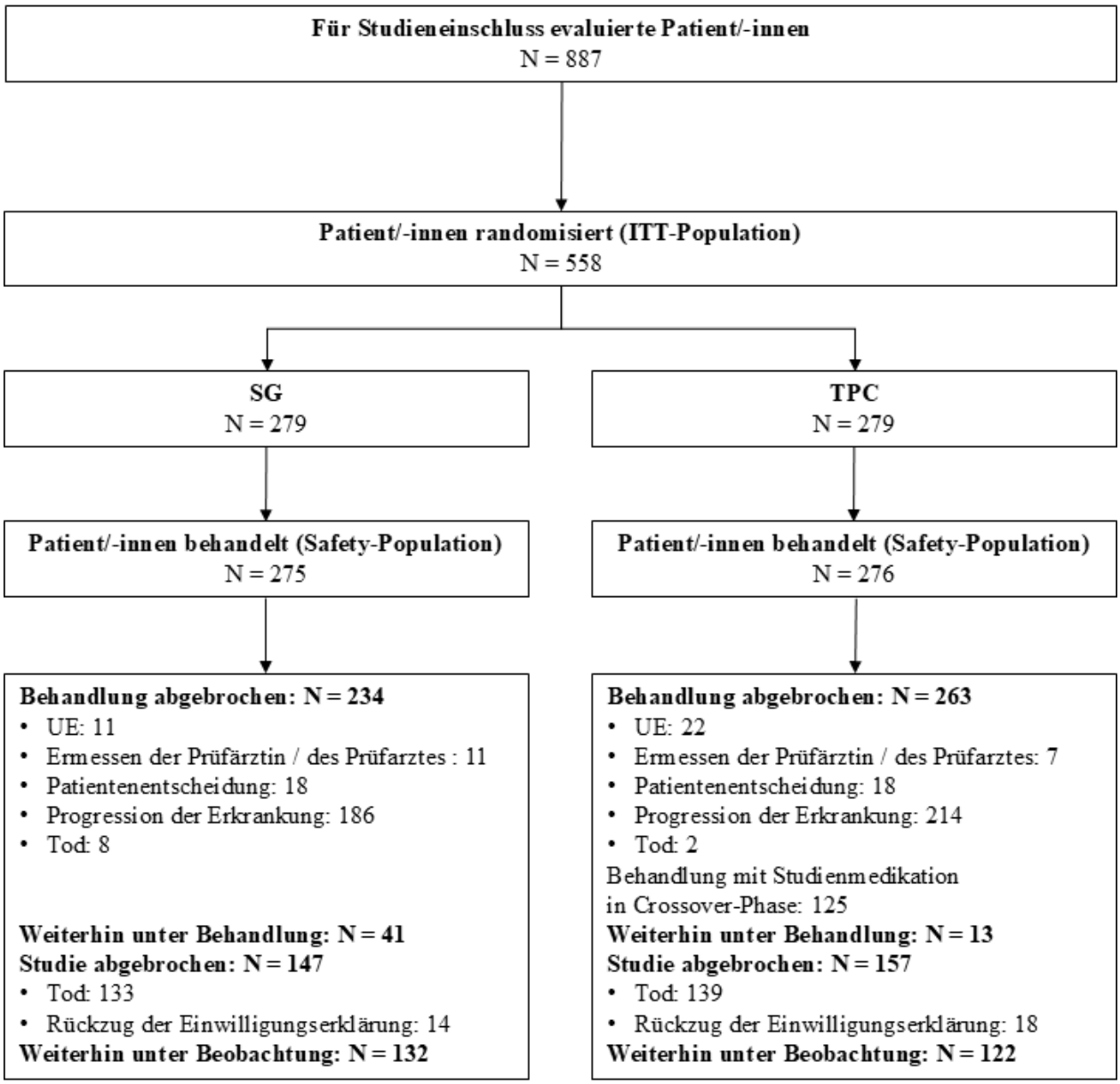


Abbildung 4-76: Flow-Chart für die Studie ASCENT-03, Datenschnitt 22. April 2026
Die verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCENT-03

Studie: ASCENT-03

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Gilead Sciences. ASCENT-03. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1 – Cinical Study Protocol Amendment 4. 2024.	CSP
Gilead Sciences. ASCENT-03. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1 – Statistical Analysis Plan Version 1.0. 2025.	SAP
Gilead Sciences. ASCENT-03. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1 – Statistical Analysis Plan for Patient Reported Outcomes (PRO) Version 2.0. 2025.	PRO-SAP
Gilead Sciences. ASCENT-03. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced, Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Whose Tumors Do Not Express PD-L1 or in Patients Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Agents in the Early Setting Whose Tumors Do Express PD-L1 – Clinical Study Report - Addendum 1. 2026	CSR

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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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:

Die pivotale Studie ASCENT-03 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, internationale Phase-III-Studie. Die Randomisierung und Gruppenzuteilung der Patient/-innen zu den Behandlungsarmen wurde mithilfe eines IWRS durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach krankheitsfreiem Intervall (De-novo-Erkrankung vs. Rezidiv innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting vs. Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Behandlung im kurativen Setting) und geografischer Region (USA/Kanada/Westeuropa vs. Rest der Welt). Es waren weder die Patient/-innen noch die Prüfärzt/-innen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patient/-innen verblindet. Dies führt jedoch nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrung führen können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie ASCENT-03 somit als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte: OS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich. Entsprechend der vom G-BA bestimmten zVT basiert die Auswertung auf den mITT-Analysesets (siehe Tabelle 4-2), welche alle Patient/-innen beinhalten, für die vor Randomisierung eine zVT-konforme TPC gewählt wurde. Da die Randomisierung stratifiziert nach Wahl der TPC erfolgte, hat der Ausschluss von Patient/-innen, für die nab-Paclitaxel gewählt wurde, und die Bildung klinisch relevanter Teilpopulationen keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Weiterhin können keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Während das Verzerrungspotenzial des OS insgesamt als niedrig eingestuft wird, ist hervorzuheben, dass die Ergebnisse der Studie ASCENT-03 zum OS aufgrund des Cross-Over im Vergleichsarm sowie der erheblichen Wirksamkeit von SG in der Zweitlinientherapie zum Nachteil von SG in der zu bewertenden Erstlinie verzerrt sind und der Behandlungseffekt gegenüber TPC im Ausmaß potenziell stark unterschätzt wird (siehe 4.3.1.2.1).

Endpunkte: PFS und PFS2 (ergänzend)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung des Endpunkts erfolgte durch ein verblindetes Komitee (BICR).

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**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber/-innen (BICR) waren verblindet. Entsprechend der vom G-BA bestimmten zVT basiert die Auswertung auf den mITT-Analysesets (siehe Tabelle 4-2), welche alle Patient/-innen beinhalten, für die vor Randomisierung eine zVT-konforme TPC gewählt wurde. Da die Randomisierung stratifiziert nach Wahl der TPC erfolgte, hat der Ausschluss von Patient/-innen, für die nab-Paclitaxel gewählt wurde, und die Bildung klinisch relevanter Teilpopulationen keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Weiterhin können keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts somit als niedrig eingestuft.

Endpunkte: TFST (ergänzend)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet, allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt unwahrscheinlich. Entsprechend der vom G-BA bestimmten zVT basiert die Auswertung auf den mITT-Analysesets (siehe Tabelle 4-2), welche alle Patient/-innen beinhalten, für die vor Randomisierung eine zVT-konforme TPC gewählt wurde. Da die Randomisierung stratifiziert nach Wahl der TPC erfolgte, hat der Ausschluss von Patient/-innen, für die nab-Paclitaxel gewählt wurde, und die Bildung klinisch relevanter Teilpopulationen keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Weiterhin können keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts somit als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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:

Die Rücklaufquoten sinken im Studienverlauf in mindestens einem der Behandlungsarme unter 70 % (siehe Anhang 4-G) und erfüllen somit nicht die Anforderungen gemäß IQWIG-Methodenpapier 8.0 [45].

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber/-innen und die Patient/-innen waren nicht verblindet, sodass für patientenberichtete Endpunkte aufgrund der subjektiven Beurteilung ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegt. Entsprechend der vom G-BA bestimmten zVT basiert die Auswertung auf den mITT-Analysesets (siehe Tabelle 4-2), welche alle Patient/-innen beinhalten, für die vor Randomisierung eine zVT-konforme TPC gewählt wurde. Da die Randomisierung stratifiziert nach Wahl der TPC erfolgte, hat der Ausschluss von Patient/-innen, für die nab-Paclitaxel gewählt wurde, und die Bildung klinisch relevanter Teilpopulationen keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Hinweise

auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Rücklaufquoten sinken im Studienverlauf in mindestens einem der Behandlungsarme unter 70 % (siehe Anhang 4-G) und erfüllen somit nicht die Anforderungen gemäß IQWIG-Methodenpapier 8.0 [45]. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts somit als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber/-innen waren nicht verblindet, allerdings wird aufgrund der standardisierten Erhebung mittels MedDRA eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen. Entsprechend der vom G-BA bestimmten zVT basiert die Auswertung auf den mSAF-Analysesets (siehe Tabelle 4-2), in denen alle randomisierten Patient/-innen eingeschlossen sind, für die vor Randomisierung eine zVT-konforme TPC gewählt

wurde und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wobei die Analyse entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung erfolgt. Die mSAF-Analysesets umfassen nahezu alle Patient/-innen der mITT-Analysesets, sodass diesbezüglich keine Verzerrung zu erwarten ist. Da die Randomisierung stratifiziert nach Wahl der TPC erfolgte, hat der Ausschluss von Patient/-innen, für die nab-Paclitaxel gewählt wurde, und die Bildung klinisch relevanter Teilpopulationen keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Weiterhin konnten keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts somit als niedrig eingestuft.

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:

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante 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: