

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (IMFINZI®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Durvalumab zur Behandlung des kleinzelligen
Lungenkarzinoms bei Erwachsenen im nicht
fortgeschrittenen Stadium (limited-stage small cell lung
cancer, LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer
platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	21
4.2.1 Fragestellung.....	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	26
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	36
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	38
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	38
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	40
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	43
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	45
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	47
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	47
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	49
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	59
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	60
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	61
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	113
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	145

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	145
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	145
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	145
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	146
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	146
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	149
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	149
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	149
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	150
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	151
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	153
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	153
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	153
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	154
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	154
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	155
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	155
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	155
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	156
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	161
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	162
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	162
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	162
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	162
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	162
4.6	Referenzliste.....	164
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		170
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		173
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		175
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		176
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		239
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		254

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	17
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	23
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-11: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben	64
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Endpunkt progressionsfreies Überleben	67
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt patientenberichtete Morbidität.....	71
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75

Tabelle 4-22: Rücklaufquoten für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS und PGIS – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-23: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-24: Ergebnisse für EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-25: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS – Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-26: Ergebnisse für PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Wirkstoff	82
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	83
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	85
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit.....	86
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades (nach SOC und PT bei mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (nach SOC und PT bei mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	102
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: SUE (nach SOC und PT bei mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	103
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: UESI jeglichen Schweregrades nach GT aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	104
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) nach GT aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	107
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Schwerwiegende UESI nach GT aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	109
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	111
Tabelle 4-40: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	115
Tabelle 4-41: Ergebnis (1.Teil) des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die ADRIATIC-Studie	117

Tabelle 4-42: Ergebnis (2.Teil) des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die ADRIATIC-Studie	125
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Subgruppe TNM-Stadium basierend auf eCRF je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	133
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Subgruppe Erhalt einer PCI basierend auf IVRS je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	133
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Subgruppe Erhalt einer PCI basierend auf eCRF je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	134
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Subgruppe Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	135
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Subgruppe Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	136
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Subgruppe vorherige Strahlentherapie je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	137
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Subgruppe Bestes Ansprechen auf cCRT je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	138
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Subgruppe Geschlecht je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	140
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Subgruppe Alter bei Randomisierung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	141
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Subgruppe PD-L1-Status je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	142
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Subgruppe Raucherstatus je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	142
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Subgruppe Abstammung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	143
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Subgruppe WHO/ECOG-Leistungsstatus (ECOG-PS) bei Studienbeginn je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	144
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	146
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	147
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	147
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	148
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	148

Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	150
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	151
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	151
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	152
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	154
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	161
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADRIATIC	239
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für ADRIATIC-Studie	255

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zu Verschlechterung der Schmerzen in Arm oder in der Schulter (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UESI gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUESI gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, SOC: Endokrine Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, SOC: Endokrine Erkrankungen fallende PT: Hyperthyreose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, SOC: Endokrine Erkrankungen fallende PT: Hypothyreose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes fallende PT: Pruritus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, SOC: Herzerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	101
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UESI nach GT: Hyperthyreose Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UESI nach GT: Hypothyreose Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UESI nach GT: Pneumonitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) nach GT: Durchfall/Colitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwerwiegende UESI nach GT: Pneumonitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Abbildung 24: Flow-Chart der ADRIATIC-Studie	253

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Arzneimittel-Antikörper (<i>Anti-Drug Antibody</i>)
ADAAS	<i>Anti-Drug Antibody Analysis Set</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
BICR	Zentrales, verblindetes unabhängiges Komitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>)
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BSC	<i>Best-Supportive-Care</i>
CAS	<i>Combination Analysis Set</i>
cCRT	Simultane Radiochemotherapie (<i>concurrent Chemoradiotherapy</i>)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CrCL	Kreatinin-Clearance (<i>Creatinine Clearance</i>)
CRT	Radiochemotherapie
CSAS	<i>Combination Safety Analysis Set</i>
CSP	Studienprotokoll (<i>Clinical Study Protocol</i>)
CSR	Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CT	Computertomografie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ctDNA	<i>Circulating Tumor DNA</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocytes-Associated Antigen-4</i>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DoR	Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>)

Abkürzung	Bedeutung
ECOG	<i>European Cooperative Oncology Group</i>
ECOG-PS	<i>ECOG-Leistungsstatus (ECOG Performance Status)</i>
eCRF	<i>Electronic Case Report Form</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i>
ES	Fortgeschrittenes Stadium (<i>Extensive Stage</i>)
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
EudraCT	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FNA	Feinnadelaspirat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GT	Kategorie (<i>Grouped Term</i>)
Gy	Gray
HBsAg	Hepatitis B-Oberflächenantigen (<i>Hepatitis B surface Antigen</i>)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health-Related Quality of Life</i>)
IA	Interimanalyse
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IC	Immunzelle (<i>Immune Cell</i>)
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICF	Patienteninformation und Einwilligungserklärung (<i>Informed Consent Form</i>)
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>

Abkürzung	Bedeutung
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (<i>Interstitial Lung Disease</i>)
IP	Prüfpräparat (<i>Investigational Product</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irRECIST	<i>Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
ITT	<i>Intention To Treat</i>
i.v.	Intravenös
IVRS/IWRS	<i>Interactive Voice/Web Response System</i>
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meier
LS-SCLC	Begrenztes Stadium (<i>Limited Stage</i>)
Max	Maximum
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (<i>Minimal Important Difference</i>)
Min	Minimum
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
NA	<i>Not Available</i>
N.B.	Nicht berechenbar
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
ORR	Allgemeine Ansprechrate (<i>Overall Response Rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
OS24/36	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>) nach 24 bzw. 36 Monaten
PCI	Prophylaktische Schädelbestrahlung (<i>Prophylactic Cranial Irradiation</i>)
PD-1	<i>Programmed Cell Death 1</i>
PD-L1/2	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1/2</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)

Abkürzung	Bedeutung
PFS18/24	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>) nach 18 bzw. 24 Monaten
PFS2	Progressionsfreies Überleben 2 (<i>Second Progression-Free Survival</i>)
PGIS	<i>Patient's Global Impression of Severity</i>
PK	Pharmakokinetik
PKAS	<i>Pharmacokinetic Analysis Set</i>
PR	Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-Reported Outcome</i>)
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>) nach MedDRA
Q4W	Alle vier Wochen
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
QLQ-LC13	<i>Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13</i>
QTcF	QT-Intervall, korrigiert nach Fredericia (<i>corrected QT interval [Fridericia]</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)
RT	Radiotherapie
SAG	<i>Scientific Advisory Group for Oncology</i>
SAP	Statistischer Analyseplan (<i>Statistical Analysis Plan</i>)
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Small Cell Lung Cancer</i>)
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUESI	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Abkürzung	Bedeutung
TC	Tumorzelle (<i>Tumor Cell</i>)
TMB	<i>Tumor Mutational Burden</i>
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (<i>Tumor-Node-Metastasis</i>)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTDM	Zeit bis zum Tod oder einer Fernmetastase (<i>Time to Death or Distant Metastasis</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEPI	Unerwünschtes Ereignis von potenziellem Interesse
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obere Normgrenze (<i>Upper Limit of Normal</i>)
VAS	Visuelle Analogskala (<i>Visual Analog Scale</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans* und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

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- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Durvalumab als Monotherapie zur Behandlung von Patient:innen mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (*limited-stage small cell lung cancer*, LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best-Supportive-Care* (BSC) bestimmt.

Datenquellen

Die für die Beantwortung der Fragestellungen herangezogenen Studien wurden gemäß den Vorgaben unter Abschnitt 4.2.3 durch Recherchen in medizinischen Datenbanken sowie auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) identifiziert.

Mittels der in Abschnitt 4.3.1 dokumentierten Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die zulassungsrelevante, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie ADRIATIC (D933QC00001) als einzige bewertungsrelevante Studie für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert. Es handelt sich um eine internationale Studie, in der Durvalumab oder Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab als Erhaltungstherapie in Patient:innen mit LS-SCLC untersucht wurde, deren Erkrankung nach einer simultanen Radiochemotherapie (*concurrent Chemoradiotherapy*, cCRT) nicht progredient ist. Für das vorliegende Dossier wurde der für die Zulassung relevante Studienarm Durvalumab Monotherapie herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um für die Nutzenbewertung geeignete Evidenz mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren, wurde nach Studienberichten, Vollpublikationen und relevanten Ergebnissen aus Studienregistereinträgen gesucht, die den Kriterien des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-*Statements* (siehe Anhang 4-E) genügen und für die Beantwortung der Fragestellung relevante Primärdaten enthielten. Die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Durvalumab im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, patientenberichtete Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F.

Jeder der betrachteten Endpunkte wurde als valide und direkt patientenrelevant eingestuft (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Bei der ADRIATIC-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie. Diese gemäß *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP)* durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial, RCT*) der Phase-III entspricht grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe für eine RCT.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Tabelle 4-1 zeigt die Ergebnisse der ADRIATIC-Studie, die zur Ableitung der Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264) ^a		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
Mortalität						
Gesamtüberleben	115 (43,6)	55,9 [37,3; NA]	146 (54,9)	33,4 [25,5; 39,9]	0,72 [0,56; 0,92] 0,0075	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben	139 (52,7)	16,6 [10,2; 28,2]	169 (63,5)	9,2 [7,4; 12,9]	0,76 [0,61; 0,95] 0,0161	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Patientenberichtete Morbidität ^b – EORTC QLQ-LC13						
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Schmerzen im Arm oder in der Schulter	125 (47,3)	8,3 [5,6; 14,7]	143 (53,8)	4,5 [1,8; 6,4]	0,70 [0,55; 0,89] 0,0036	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264) ^a		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
Sicherheit ^c						
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	69 (26,3)	NA [NA; NA]	68 (25,7)	NA [NA; NA]	0,97 [0,70; 1,36] 0,8786	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	78 (29,8)	NA [NA; NA]	64 (24,2)	NA [NA; NA]	1,20 [0,86; 1,67] 0,2864	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	43 (16,4)	NA [NA; NA]	28 (10,6)	NA [NA; NA]	1,49 [0,93; 2,43] 0,0982	
UESI gesamt	134 (51,1)	9,0 [5,7; 13,2]	73 (27,5)	NA [NA; NA]	2,13 [1,60; 2,84] <0,0001	
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3)	16 (6,1)	NA [NA; NA]	4 (1,5)	NA [NA; NA]	3,86 [1,41; 13,47] 0,0093	
SUESI	25 (9,5)	NA [NA; NA]	8 (3,0)	NA [NA; NA]	3,15 [1,49; 7,47] 0,0029	
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) a: Für alle Analysen zur Mortalität, Morbidität, Morbidität, patientenberichteten Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das FAS herangezogen (Durvalumab-Arm N=264, BSC-Arm N=266). Für die Sicherheit wird das SAS herangezogen (Durvalumab-Arm N=262, BSC-Arm N=265). b: Es werden ausschließlich statistisch signifikante Analysen dargestellt, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. c: Die Ableitung des Zusatznutzens/Schaden für die Sicherheit basiert ausschließlich auf den Gesamtraten. Alle weiteren Ergebnisse sind dem Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G						

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung von grundlegender Bedeutung für die Patient:innen (1-3).

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 28% reduziert (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall [KI]]: 0,72 [0,56; 0,92] p=0,0075). Es zeigt sich ein deutlicher und klinisch relevanter Rückgang der Sterblichkeit. Die mediane Überlebenszeit betrug im Durvalumab-Arm 55,9 Monate, im BSC-Arm waren es 33,4 Monate. Somit war das mediane Überleben im Durvalumab-Arm um 22,5 Monate verlängert.

Es zeigt sich eine bisher nicht erreichte beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für Patient:innen mit einem LS-SCLC besteht ein kurativer Therapieanspruch. Ein Fortschreiten der Erkrankung ist mit einer weiteren Einschränkung der bestehenden Therapieoptionen verbunden, sodass ein Hinauszögern der Progression als unmittelbar patientenrelevant anzusehen ist (4-7).

Das Risiko einer Progression oder zu versterben war unter Durvalumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 24% reduziert (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,95] $p=0,0161$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug im Durvalumab-Arm 16,6 Monate und im BSC-Arm 9,2 Monate. Somit war das mediane progressionsfreie Überleben im Durvalumab-Arm um 7,4 Monate verlängert.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Patientenberichtete Morbidität

Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13

Der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13* (EORTC QLQ-LC13) wurde speziell für das Lungenkarzinom entwickelt und ist validiert (8). Die unmittelbare Patientenrelevanz wurde bereits vom G-BA bestätigt (9).

Bei Betrachtung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen im Arm oder in der Schulter ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 0,70 [0,55; 0,89] $p=0,0036$). Die mediane Ereigniszeit betrug im Durvalumab-Arm 8,3 Monate und im BSC-Arm 4,5 Monate. Somit war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Durvalumab-Arm um 3,8 Monate verlängert.

Für die Endpunktkategorie patientenberichtete Morbidität zeigt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von unerwünschten Ereignissen (UE) ist unbestritten und wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung von klinischen Studien und die Berichterstattung über klinische Studien gemäß ICH unterstrichen (10, 11).

Hinsichtlich der Gesamtraten zeigte sich weder bei den schweren noch bei den schwerwiegenden UE ein Unterschied zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies ist insbesondere deshalb relevant, da in der ADRIATIC-Studie eine aktive Substanz mit BSC

verglichen wird. Nur bezüglich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Durvalumab. Diese bezogen sich lediglich auf die Kategorien Hyperthyreose und Hypothyreose als Teil der UESI jeglichen Schweregrades, auf Pneumonitis als Teil der UESI jeglichen Schweregrades bzw. der schwerwiegenden UESI sowie auf Durchfall/Colitis als Teil der schweren UESI (Tabelle 4-36, Tabelle 4-37 sowie Tabelle 4-38).

Bei diesen Ereignissen handelt es sich ausschließlich um endokrinologische, respiratorische und gastrointestinale Ereignisse, die aus der langjährigen Erfahrung in der Anwendung von Durvalumab bekannt sind und von fachkundigen Ärzt:innen überwiegend gut behandelt werden können. Zudem ist ein vermehrtes Auftreten von UESI im Interventionsarm bei einem Vergleich mit dem BSC-Vergleichsarm, in dem keine Studienintervention verabreicht wurde, erwartbar.

Hervorzuheben bleibt weiterhin, dass das Nebenwirkungsprofil, trotz eines Vergleiches der aktiven Substanz Durvalumab mit BSC, keinen negativen Einfluss auf die patientenberichtete Lebensqualität zeigt.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie Sicherheit **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit der ADRIATIC-Studie liegen Ergebnisse der Evidenzstufe 1b vor, die aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene und der methodischen Qualität eine hohe Aussagesicherheit aufweisen. Durvalumab zeigte hier gegenüber BSC signifikante, patientenrelevante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und patientenberichtete Morbidität und stellt den ersten relevanten Fortschritt in der systemischen Therapie des LS-SCLC seit 30 Jahren dar (12).

Dies führte außerdem dazu, dass Durvalumab für Patient:innen im Stadium LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist, als neue Standardtherapie in die aktuelle S3-Leitlinie aufgenommen wurde (5). Insbesondere die bisher nicht erreichte beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einer Reduzierung des Risikos zu versterben um 28% unterstreicht die hohe Wirksamkeit der Therapie mit Durvalumab bei Patient:innen im Anwendungsgebiet. In der Endpunktkategorie Sicherheit wurden für Durvalumab keine neuen UE beobachtet, sondern ausschließlich bereits bekannte und größtenteils gut behandelbare. Dies ist vor dem Hintergrund des Vergleiches einer aktiven Therapie mit BSC sowie der Tatsache, dass sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten, besonders hervorzuheben.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ergibt sich in der betrachteten Population der Patient:innen für Durvalumab gegenüber BSC 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.

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 (d. h. nicht nur solche, die ggf. 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.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Durvalumab als Monotherapie zur Behandlung von Patient:innen mit LS-SCLC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bestimmt.

Patientenpopulation

Patient:innen mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (*limited-stage small cell lung cancer*, LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist.

Intervention

Durvalumab wird als Monotherapie in einer Dosierung von 1.500 mg intravenös (i.v.) alle vier Wochen (Q4W) gegeben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA definierte als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet BSC.

In der ADRIATIC-Studie war eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte und unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen für alle Patient:innen möglich. AstraZeneca sieht deshalb die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC im Vergleichsarm als umgesetzt an.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung erfolgt auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu den laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 2 Abs. 3 und 4 patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, EORTC *Quality of Life Questionnaire-Core 30* [QLQ-C30], EORTC QLQ-LC13, *European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version* [EQ-5D-5L] Visuelle Analogskala [Visual Analog Scale, VAS], *Patient's Global Impression of Severity* [PGIS]), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und Sicherheit (UE).

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung werden die Daten der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ADRIATIC (D933QC00001) herangezogen, im Speziellen der Vergleich des relevanten Studienarms Durvalumab Monotherapie mit dem BSC-Vergleichsarm. Die Darstellung des Studienarms Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab entfällt für das vorliegende Dossier. Wenn nachfolgend von Durvalumab gesprochen wird, so ist immer die Monotherapie gemeint.

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 (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um relevante Studien zur Beantwortung der Fragestellung im Abschnitt 4.2.1 zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Durchführung systematischer Recherchen definiert. Diese werden nachfolgend tabellarisch aufgeführt.

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

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium ^a	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit kleinzelligem Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium (<i>limited-stage small cell lung cancer</i> , LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	Abweichende Studienpopulation
2	Intervention	Durvalumab als Monotherapie 1.500 mg i.v. alle 4 Wochen	Abweichende Behandlung
3	Vergleichstherapie	<i>Best-Supportive-Care</i> (BSC)	Abweichende Behandlung
4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidität (z. B. progressionsfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) UE (z. B. Gesamtrate UE)	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
5	Studientyp	RCT	Keine RCT
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-
7	Publikationstyp^b	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	<i>Reviews</i> ; Nachrichtenartikel; <i>Meeting-Abstracts</i> oder -Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc.
8	Sprache	Deutsch oder Englisch	Nicht in Deutsch oder Englisch verfügbar
a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss. b: In der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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).

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 Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche 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 Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) 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 ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. 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 Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde in allen vorgegebenen Datenbanken nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit dem Datum der Suche erfolgt in Anhang 4-A. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wird in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen werden in Anhang 4-C aufgeführt.

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 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche 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 (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Studienregistersuche wurde in den Datenbanken *Clinicaltrials.gov* und *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt. Auf die Suche im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) wurde gemäß dem Hinweis des G-BA verzichtet (13). Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit Datum und Trefferzahl erfolgt in Anhang 4-B. Das Ergebnis der systematischen Suche in den Studienregistern wird in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die ausgeschlossenen Registereinträge werden im Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 G-BA Internetseite immer

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

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 (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 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 G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde die Internetseite des G-BA nach Einträgen zu den zuvor identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien durchsucht. Als Suchbegriffe wurden, sofern verfügbar, die *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database* (EudraCT)-Nummer, *National Clinical Trial* (NCT)-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die im Zuge der systematischen Recherchen identifizierten Publikationen bzw. Einträge wurden anhand des Abstracts bzw. des Registereintrags von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Hierbei wurden jeweils die in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt. Potenziell relevante Publikationen wurden anschließend im Volltext gesichtet und entsprechend dem Studienpool zugewiesen oder unter Angabe eines Ausschlussgrunds verworfen. Identifizierte Mehrfachnennungen wurden jeweils auf einen Treffer reduziert. Diskrepanzen hinsichtlich der Relevanz einzelner Publikationen oder Registereinträge wurden im Konsens durch Diskussion oder durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst. Nach weiteren Informationen zu identifizierten Studien wurde anschließend auch in den Studienregistern der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) und des Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) sowie auf der Internetseite des G-BA gesucht.

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 bzw. 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.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte sowie des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene für die ADRIATIC-Studie. Hierzu wurden, sofern möglich, Angaben des Studienprotokolls, des statistischen Analyseplans, des Studienberichts, des Registerberichts und der Publikation herangezogen (12, 14-18). Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (19, 20). Die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Informationen zum Design und der Methodik wurden aus dem Studienprotokoll, dem statistischen Analyseplan und dem Studienbericht der ADRIATIC-Studie entnommen (14-16).

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

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

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

Die Beschreibung erfolgte anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements und ist inklusive der Darstellung des Patientenflusses in Anhang 4-E hinterlegt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. 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 ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert für alle Wirksamkeitsendpunkte auf der Population des *Full Analysis Set* (FAS) der randomisierten Phase-III-Studie ADRIATIC. Die Auswertung der Sicherheit basiert auf der Population des *Safety Analysis Set* (SAS).

Folgende Patientencharakteristika wurden zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Patient:innen herangezogen:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Altersgruppen
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnizität

- Größe
- Gewicht
- *Body-Mass-Index* (BMI)
- Raucherstatus

Krankheitscharakteristika

- *European Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Leistungsstatus (*Performance Status*, PS)
- *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) Stadieneinteilung
- *Programmed Cell Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expressionsstatus
- Ausmaß der Krankheit bei Studienbeginn
- Anzahl der Chemotherapiezyklen
- Chemotherapie
- Radiotherapie
- Ansprechen auf cCRT

Stratifizierungsfaktoren

- Tumor-Lymphknoten-Metastasen (*Tumor-Node-Metastasis*, TNM)-Klassifikation
- Erhalt einer prophylaktischen Schädelbestrahlung (*Prophylactic Cranial Irradiation*, PCI)

Im Rahmen der Patientencharakteristika wurden 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 wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben.

Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Dossier wurden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit für die Studienarme Durvalumab sowie BSC berichtet. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der ADRIATIC-Studie berücksichtigt:

Mortalität

- Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS)
- Symptomatik und Gesundheitszustand
 - EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome

- EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen
- EQ-5D-5L VAS
- PGIS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE) (unabhängig vom Schweregrad):
 - Gesamt
 - Nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und bevorzugtem Begriff (*Preferred Term*, PT) mit einer Häufigkeit von mindestens zehn Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm
- Schwere unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Gesamt
 - Nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens zehn Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Gesamt
 - Nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens zehn Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm
- Therapieabbruch aufgrund von UE
 - Gesamt
 - Nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI):
 - Gesamt UESI
 - UESI nach Kategorie (*Grouped Term*, GT)
 - Gesamt schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) nach GT
 - Gesamt schwerwiegende UESI (SUESI)
 - SUESI nach GT

Auf die Darstellung der präspezifizierten unerwünschten Ereignisse von potenziellem Interesse (UEPI) wird im Rahmen dieses Dokuments verzichtet. Die Darstellung der UESI erfolgt entsprechend der Modulvorlage. Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen/anaphylaktische Reaktionen werden nicht als UESI gezählt.

Patientenrelevanz und Operationalisierung der Endpunkte

Die Patientenrelevanz und die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte sowie die Validierung der Messinstrumente werden im Folgenden dargestellt.

Gesamtüberleben*Operationalisierung und Validität*

In der ADRIATIC-Studie wurde der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund, unabhängig davon, ob Patient:innen die randomisierte Therapie abgebrochen oder eine andere Krebstherapie erhalten haben. Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, zu dem sie noch am Leben waren. Die Erhebung erfolgte verblindet durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt.

Die Interpretation dieses Endpunkts ist objektiv durchführbar und die Validität des Endpunkts ist gegeben.

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben ist unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung ein herausragendes Therapieziel mit grundlegender Bedeutung für die Patient:innen (1-3). Aufgrund der eindeutigen Definition, der objektiven Erhebung und der guten Messbarkeit, vor allem aber aufgrund der unmittelbaren Patientenrelevanz wird das Gesamtüberleben häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen (21).

Morbidität: Progressionsfreies Überleben*Operationalisierung und Validität*

In der ADRIATIC-Studie wurde der Endpunkt progressionsfreies Überleben definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod (aus jeglichen Gründen).

Progressionsfreies Überleben ist objektiv und eindeutig unter Anwendung definierter Beurteilungskriterien quantifizierbar und erfasst das Fortschreiten der Tumorerkrankung. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell verzerren, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss. Das progressionsfreie Überleben wird häufig als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet (22). Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt das progressionsfreie Überleben als klinisch- und patientenrelevanten Endpunkt an, da dieser auch bei kleinen Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht (6, 23).

Patientenrelevanz

Für Patient:innen mit einem LS-SCLC besteht ein kurativer Therapieanspruch. Das SCLC ist charakterisiert durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsprogredienz, dies führt zu einer frühen Disseminierung und hohen Rezidivraten (6). Das Fortschreiten der Grunderkrankung ist für die Patient:innen immer ein einschneidendes Ereignis, denn es kann

sowohl eine Verschlechterung der Symptomatik als auch weitere Einschränkungen der Lebensqualität bedeuten (5, 24-26). Ein Fortschreiten der Erkrankung in ein metastasiertes Stadium der Erkrankung (Stadium IV bzw. *Extensive Stage* [ES]-SCLC) führt dazu, dass die Patient:innen oftmals nur mehr palliativ behandelt werden können (4-6). Ein Hinauszögern dieser Ereignisse ist damit aus Sicht der *Scientific Advisory Group for Oncology* (SAG) als unmittelbar patientenrelevant anzusehen (7).

Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand/Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Operationalisierung und Validität

Die Symptomatik der Erkrankung und der Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen können in klinischen Studien anhand von Fragebögen erfasst werden. In der ADRIATIC-Studie wurde die patientenberichtete Symptomatik anhand der validierten Fragebögen QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) und QLQ-LC13 (Symptomskalen), die beide von der EORTC entwickelt wurden, erfasst. Die Messung des Gesundheitszustands erfolgte über die VAS des validierten Fragebogens EQ-5D-5L der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL sowie anhand des PGIS, einem etablierten und validierten Fragebogen zur Bewertung der Krankheitsschwere. Die gesundheitsbezogene patientenberichtete Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des QLQ-C30 bewertet.

EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-LC13

Der EORTC QLQ-C30 ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient:innen (27). Er wurde unter anderem für das Lungenkarzinom validiert (28, 29) und dort vielfach zur Erhebung von Symptomen und der Lebensqualität eingesetzt (30, 31). In der ADRIATIC-Studie wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet.

Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, welche die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen. Der Fragebogen ist in fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen, fünf einzelne Symptome, in die Erfassung der finanziellen Auswirkung der Erkrankung sowie der allgemeinen Gesundheit und Lebensqualität gegliedert.

Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus.

Der EORTC QLQ-LC13 wurde speziell für das Lungenkarzinom entwickelt und in diesem Anwendungsgebiet validiert (8). Er umfasst 13 Fragen zu lungenkarzinomspezifischen und behandlungsbedingten Symptomen sowie zur Schmerzmedikation. Niedrigere Werte stehen auch hier für eine weniger ausgeprägte Symptomatik.

Die Auswertung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfolgt jeweils durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0-100 Punkten übertragen (32). Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im Vergleich zum Ausgangswert wird für beide Fragebögen als klinisch relevant angesehen (minimale klinisch relevante Veränderung [*Minimal Important Difference*, MID]) (33-36).

EQ-5D-5L VAS

Der Fragebogen EQ-5D ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Er wurde von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickelt und stellt ein in onkologischen Studien weit verbreitetes und valides Instrument zur Messung des patientenberichteten Gesundheitszustands dar (37-39). Der EQ-5D ist für die deutsche Bevölkerung validiert (40). In der Vergangenheit wurde dieser Fragebogen bereits in zahlreichen Studien mit Krebspatient:innen sowie speziell bei Patient:innen mit Lungenkarzinom eingesetzt (31, 41). In der ADRIATIC-Studie wurde die Version EQ-5D-5L verwendet (37).

Der EQ-5D-5L besteht aus der VAS und einem deskriptiven System. Anhand der VAS beurteilen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). In einer Studie von Pickard et al. wurde für die EQ-5D-5L VAS bei onkologischen Patient:innen, einschließlich Patient:innen mit Lungenkarzinom, eine MID von 7 oder 10 bestimmt (42). Das deskriptive System des EQ-5D-5L beinhaltet fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus, welche zusammengefasst als Nutzwert für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden können. Im vorliegenden Dossier wurden nur die Ergebnisse der VAS dargestellt.

PGIS

Der PGIS ist Bestandteil eines indikationsübergreifenden Fragebogens, welcher zur Bewertung der Krankheitsschwere bei Patient:innen eingesetzt wird. Beim PGIS handelt es sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument (43-46), welches vom G-BA im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren bereits akzeptiert wurde (47-50).

Patientenrelevanz

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst frühe Stadien des SCLC, die in den meisten Fällen noch keine ausgeprägte Symptomatik zeigen. Entsprechend sind die Patient:innen hier nur geringen Einschränkungen durch unspezifische Symptome ausgesetzt, viele gelten gar als symptomfrei (6, 51). Insofern werden im Zusammenhang der patientenberichteten Einschätzung der Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13, vor allem die Auswirkungen des Nebenwirkungsprofils der verabreichten Therapien erfasst. Der G-BA bestätigt regelhaft die unmittelbare Patientenrelevanz der Morbidität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 (9, 52). Die VAS des EQ-5D gibt hingegen den allgemeinen patientenberichteten Gesundheitszustand wieder. Es handelt sich also um den individuellen, von der Patientin bzw. dem Patienten direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand, der gesamtheitlich unter Einbeziehung aller Faktoren

betrachtet wird. Daher wird der Endpunkt EQ-5D VAS auch vom G-BA als patientenrelevant im Rahmen der patientenberichteten Morbidität angesehen (9, 52, 53). Mit Hilfe des PGIS kann eine Verbesserung der Schwere der Erkrankung und ein damit einhergehender Erhalt der Lebensqualität der Patient:innen erfasst werden. Es handelt sich hierbei um die von den Patient:innen selbst getroffene Einschätzung hinsichtlich der Krankheitsschwere; somit ist der Endpunkt PGIS patientenrelevant. In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde PGIS vom G-BA bereits akzeptiert (47-50).

Die Verhinderung einer höheren Symptomlast wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus und ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (54).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

In der ADRIATIC-Studie wurden alle UE erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 26.1. Der Schweregrad der UE wurde anhand CTCAE (Version 4.03) eingestuft. Die Erfassung der UE erfolgte in der ADRIATIC-Studie nach internationalem Standard sowie detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

Zusätzlich wurden die Therapieabbrüche aufgrund von UE erhoben.

Die Darstellung der UE erfolgte sowohl in der Gesamtschau als auch auf der Ebene einzelner MedDRA-SOC und -PT (unter Beachtung der geforderten Mindestschwellen) bzw. nach GT.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz von UE ist unbestritten und wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung von klinischen Studien und die Berichterstattung über klinische Studien gemäß ICH unterstrichen (10, 11). Eine detaillierte Erfassung von UE ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. UE können zum Beispiel zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und damit zu einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patient:innen führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden UE als patientenrelevant erachtet (20).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu

begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 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 z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse 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 Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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 statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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.

Nicht zutreffend.

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 (z. B. 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- bzw. 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 Meta-Analysen 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 bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 bzw. 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.

Die Darstellung von Subgruppenanalysen erfolgt für folgende präspezifizierten Subgruppen:

- TNM-Stadium basierend auf *Interactive Voice Response System* (IVRS)
- TNM-Stadium basierend auf *electronic Case Report Form* (eCRF)
- Erhalt einer PCI basierend auf IVRS
- Erhalt einer PCI basierend auf eCRF
- Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung
- Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung
- Vorherige Platin-Chemotherapie
- Vorherige Strahlentherapie
- Bestes Ansprechen auf cCRT
- Geschlecht
- Alter bei Randomisierung
- PD-L1-Status
- Raucherstatus
- Abstammung
- Geografische Region
- Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO)/ECOG-Leistungsstatus (ECOG-PS) bei Studienbeginn

Eine mögliche Effektmodifikation wurde mittels Interaktionstest bewertet. Detailergebnisse für Subgruppen, deren Interaktionstest mit einem p-Wert $<0,05$ (Beleg) statistisch signifikant unterschiedliche Effekte zeigten, sowie die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle anderen Subgruppenanalysen, die wegen eines nicht statistisch signifikanten Interaktionstests nicht für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sind, sind ergänzend in Anhang 4-G abgelegt.

Subgruppenanalysen werden nur bei ausreichend großer Fallzahl und Anzahl an Patient:innen durchgeführt. Aus diesem Grund wurden lediglich Interaktionstests durchgeführt, wenn mindestens zehn Patient:innen pro Subgruppe vorlagen und für binäre Endpunkte mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren.

Für alle Ereigniszeitanalysen basierten die p-Werte der Interaktionstests auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm $\text{Behandlung} \times \text{Subgruppenmerkmal}$ als Kovariablen. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.

Für die im Anhang 4-G ergänzend dargestellten Endpunkte wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

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 nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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 ggf. 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.*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

- *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 (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

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

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ADRIATIC (D933QC00001)	ja	ja	laufend	<u>Studienzeitraum:</u> 27. September 2018 bis heute <u>Datenschnitte:</u> 06. Juni 2023 (PK, ADA) 15. Januar 2024 (progressions-freies Überleben, Gesamtüberleben)	<u>Arm 1:</u> Durvalumab 1.500 mg i.v. in Kombination mit Placebo i.v. alle 4 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von Durvalumab, 1.500 mg i.v. alle 4 Wochen <u>Arm 2:</u> Placebo i.v. in Kombination mit einem 2. Placebo i.v. alle 4 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von Placebo i.v. alle 4 Wochen <u>Arm 3^a:</u> Durvalumab 1.500 mg i.v. in Kombination mit Tremelimumab, 75 mg i.v. alle 4 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von Durvalumab, 1.500 mg i.v. alle 4 Wochen
a: Der Therapiearm Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab wird nicht im vorliegenden Dossier dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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

Die Informationen in der Tabelle 4-3 haben den Stand vom 27. Mai 2025.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

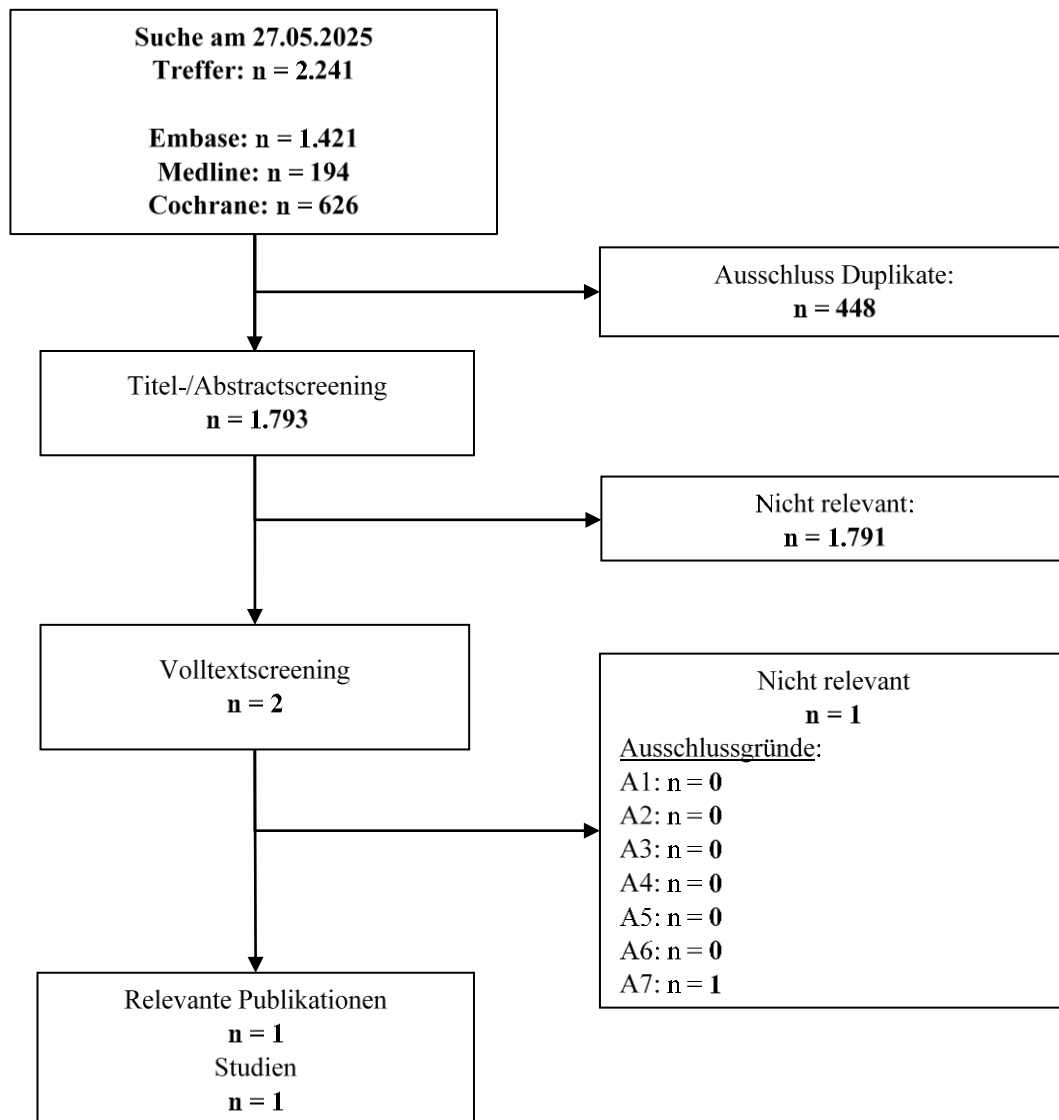


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 27. Mai 2025 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 2.241 Treffer, die nach Ausschluss der Duplikate zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Dabei wurden 1.791 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden zwei Treffer (12, 55) wurden im Volltext gesichtet. Es wurde eine Publikation ausgeschlossen, somit verblieb eine relevante Publikation von Cheng et al., 2024 (12).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ADRIATIC	ClinicalTrials.gov (17) EU-CTR (18)	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. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-5 hat den Stand vom 27. Mai 2025.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-6 hat den Stand vom 27. Mai 2025.

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. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
ADRIATIC	ja	ja	nein	ja (16)	ja (17, 18)	ja (12)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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.

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ADRIATIC	RCT, doppelblind, placebo-kontrollierte, multizentrische, internationale Phase- III-Studie	Patient:innen mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	FAS^a Durvalumab (n=264) BSC (n=266) SAS^a Durvalumab (n=262) BSC (n=265)	Bei der Therapie mit Durvalumab/BSC waren Dosisverschiebungen erlaubt (wurden protokolliert); Dosisreduktionen waren nicht erlaubt. Nicht erlaubte Begleitmedikamente sind Tabelle 4-9 zu entnehmen. Die radiologischen Erstuntersuchungen des Tumors sind nach der cCRT innerhalb von 42 Tagen vor der Randomisierung und dem Beginn der Studienbehandlung durchzuführen. Die Tumoruntersuchungen werden dann alle 8 Wochen (± 1 Woche) während der ersten 72 Wochen durchgeführt, danach alle 12 Wochen (± 1 Woche) bis zu 96 Wochen und danach alle 24 Wochen (± 1 Woche) bis zu einem	164 Zentren in 19 Ländern: Argentinien, Belgien, China, Deutschland, Indien, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Vereinigte Staaten von Amerika, Vereinigtes Königreich und Vietnam durchgeführt Zeitraum Einschluss der ersten Patientin/des ersten Patienten: 27. September 2018 Einschluss der letzten Patientin/des letzten Patienten: 18. August 2021; laufende Studie	Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS, PGIS, UE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				nach RECIST 1.1 definierten radiologischen Fortschreiten. Zusätzlich folgt eine Nachuntersuchung frühestens 4 Wochen später und nicht später als bei der nächsten regulär geplanten Bildgebungsvisite. Alle Zeitangaben beziehen sich auf das Datum der Randomisierung. Datenschnitte 06. Dezember 2023 (für PK und ADA) 15. Januar 2024 (für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben)		
a: Zusätzlich zum Durvalumab-Arm und dem BSC-Arm gab es innerhalb der ADRIATIC-Studie auch den Kombinationsarm Durvalumab und Tremelimumab, auf dessen Darstellung hier verzichtet wird (siehe Abschnitt 4.2.1). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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

Studie	Durvalumab	BSC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ADRIATIC	Durvalumab 1.500 mg i.v. Q4W und Placebo i.v. Q4W für 4 Zyklen. Danach gefolgt von Durvalumab 1.500 mg i.v. Q4W für bis zu 24 Monate, wenn nicht wegen Progression oder nicht tolerierbarer Toxizität abgebrochen wird.	Placebo i.v. Q4W und Placebo i.v. Q4W für 4 Zyklen. Danach gefolgt von Placebo i.v. Q4W für bis zu 24 Monate, wenn nicht wegen Progression oder nicht tolerierbarer Toxizität abgebrochen wird.	Bei der Therapie mit Durvalumab/Placebo waren Dosisverschiebungen erlaubt (wurden protokolliert); Dosisreduktionen waren nicht erlaubt. Nicht erlaubte Begleitmedikamente: • Andere Krebsmedikamente als die in dieser Studie untersuchten • Andere als die in dieser Studie untersuchten monoklonalen Antikörper gegen CTLA-4, PD-1 oder PD-L1 • Gleichzeitige Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung mit Ausnahme der in dieser Studie untersuchten Therapien • Attenuierte Lebendimpfstoffe • Immunsuppressive Medikamente, einschließlich, aber nicht beschränkt auf systemische Kortikosteroide in Dosen von mehr als 10 mg/Tag Prednison oder äquivalent, Methotrexat, Azathioprin und Tumornekrosefaktor α-Blocker • Arzneimittel mit abführenden Eigenschaften und pflanzliche oder natürliche Heilmittel gegen Verstopfung • Sunitinib • EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren • Pflanzliche und natürliche Heilmittel, die immunmodulatorische Wirkungen haben können
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Merkmal	FAS-Population	
	Durvalumab (N=264)	BSC (N=266)
Angaben zur Demografie		
Alter (in Jahren)		
MW (SD)	61,8 (8,93)	61,2 (9,40)
Median (Min; Max)	62,0 (28; 84)	62,0 (28; 79)
Altersgruppen (in Jahren), n (%)		
<50 Jahre	21 (8,0)	26 (9,8)
≥50 - <65 Jahre	139 (52,7)	136 (51,1)
≥65 - <75 Jahre	89 (33,7)	86 (32,3)
≥75 Jahre	15 (5,7)	18 (6,8)
<65 Jahre	160 (60,6)	162 (60,9)
≥65 Jahre	104 (39,4)	104 (39,1)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	178 (67,4)	188 (70,7)
Weiblich	86 (32,6)	78 (29,3)
Abstammung, n (%)		
Weiß	130 (49,2)	137 (51,5)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (0,4)	3 (1,1)
Asiatisch	131 (49,6)	121 (45,5)
Andere	2 (0,8)	5 (1,9)
Ethnizität, n (%)		
Nicht hispanisch oder Latino	255 (96,6)	249 (93,6)
Hispanisch oder Latino	8 (3,0)	14 (5,3)
Fehlend	1 (0,4)	3 (1,1)
Größe		
MW (SD)	167,3 (8,90)	167,9 (8,25)
Median (Min; Max)	168,0 (140; 191)	168,0 (148; 200)
Gewicht		
MW (SD)	71,7 (15,07)	72,6 (15,13)
Median (Min; Max)	69,8 (33; 119)	71,2 (46; 129)

Merkmal	FAS-Population	
	Durvalumab (N=264)	BSC (N=266)
BMI		
MW (SD)	25,4 (4,20)	25,7 (4,62)
Median (Min; Max)	24,8 (15; 44)	25,2 (16; 44)
Raucherstatus, n (%)		
Nichtraucher:innen	23 (8,7)	26 (9,8)
Raucher:innen	241 (91,3)	240 (90,2)
Ehemalige Raucher:innen	178 (67,4)	185 (69,5)
Aktive Raucher:innen	63 (23,9)	55 (20,7)
Krankheitscharakteristika		
WHO/ECOG-PS: n (%)		
0: Normale Aktivität	132 (50,0)	126 (47,4)
1: Eingeschränkte Aktivität	132 (50,0)	140 (52,6)
AJCC Stadieneinteilung		
I	8 (3,0)	11 (4,1)
II	25 (9,5)	23 (8,6)
III	231 (87,5)	232 (87,2)
PD-L1-Status		
TC und IC <1%	78 (29,5)	73 (27,4)
TC oder IC ≥1%	84 (31,8)	98 (36,8)
Fehlend	102 (38,6)	95 (35,7)
Ausmaß der Krankheit bei Studienbeginn		
Keine Symptome der Erkrankung	32 (12,1)	34 (12,8)
Lokal fortgeschritten (insgesamt)	232 (87,9)	232 (87,2)
Atemwege	199 (75,4)	209 (78,6)
Lymphknoten	167 (63,3)	148 (55,6)
Anzahl der Chemotherapiezyklen		
2	0 (0)	1 (0,4)
3	29 (11,0)	31 (11,7)
4	234 (88,6)	234 (88,0)
6	1 (0,4)	0 (0)

Merkmal	FAS-Population	
	Durvalumab (N=264)	BSC (N=266)
Chemotherapie		
Cisplatin und Etoposid	173 (65,5)	178 (66,9)
Carboplatin und Etoposid	91 (34,5)	88 (33,1)
Radiotherapie		
Einmal täglich	195 (73,9)	187 (70,3)
<57 Gy	8 (3,0)	2 (0,8)
≥60 Gy - ≤66 Gy	175 (66,3)	178 (66,9)
≥57 Gy - ≤70 Gy (ohne ≥60 Gy - ≤66 Gy)	12 (4,5)	7 (2,6)
>70 Gy	0 (0)	0 (0)
Zweimal täglich	69 (26,1)	79 (29,7)
<42,75 Gy	0 (0)	0 (0)
45 Gy	67 (25,4)	76 (28,6)
≥42,75 Gy - ≤47,25 Gy (ohne 45 Gy)	1 (0,4)	0 (0)
>47,25 Gy	1 (0,4)	3 (1,1)
Ansprechen auf cCRT		
Vollständiges Ansprechen	31 (11,7)	34 (12,8)
Partielles Ansprechen	191 (72,3)	200 (75,2)
Stabile Erkrankung	42 (15,9)	32 (12,0)
TNM-Klassifikation basierend auf eCRF		
I/II	33 (12,5)	34 (12,8)
III	231 (87,5)	232 (87,2)
Erhalt einer PCI basierend auf eCRF		
Ja	142 (53,8)	143 (53,8)
Nein	122 (46,2)	123 (46,2)
Stratifizierungsfaktoren		
TNM-Klassifikation basierend auf IVRS		
I/II	36 (13,6)	37 (13,9)
III	228 (86,4)	229 (86,1)
Erhalt einer PCI basierend auf IVRS		
Ja	142 (53,8)	144 (54,1)
Nein	122 (46,2)	122 (45,9)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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. 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 (d.h. 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.

Studiendesign

Die ADRIATIC-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab gegenüber BSC. Die Studienpopulation besteht aus erwachsenen Patient:innen mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist. Das LS-SCLC (Stadium I-III SCLC [T beliebig, N beliebig, M0] gemäß AJCC oder *International Association for the Study of Lung Cancer* [IASLC]) musste histologisch oder zytologisch dokumentiert und Patient:innen im Stadium I oder II mussten nach Feststellung der Prüffärztin oder des Prüfarztes medizinisch nicht resezierbar sein. Die Bestimmung nach TNM-Klassifikation sowie der Status über eine erfolgte PCI musste gewährleistet sein.

Die Patient:innen wurden im Verhältnis von 1:1 den folgenden zwei Behandlungsarmen zugeteilt:

- Durvalumab
- BSC

Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte stratifiziert nach TNM-Klassifikation (I/II vs. III) basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI (ja vs. nein) basierend auf IVRS.

Die Patient:innen im Interventionsarm erhielten Durvalumab 1.500 mg i.v. Q4W. Die Patient:innen im Vergleichsarm erhielten Placebo i.v. Q4W.¹⁶ Die Behandlung wird bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unverträglichen Toxizität fortgesetzt oder bis maximal 24 Monate.

¹⁶ Die ADRIATIC-Studie hat einen weiteren Tremelimumab-Studienarm, weshalb die Beschreibung der Interventionsgabe in den Studiendokumenten sprachlich von der hier dargestellten Interventionsgabe abweicht.

Die dualen primären Endpunkte der Studie waren progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Es wurden außerdem die Endpunkte patientenberichtete Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erhoben.

Die im Dossier vorliegenden Analysen basieren auf dem präspezifizierten Datenschnitt vom 15. Januar 2024.

Die ADRIATIC-Studie wurde in 19 Ländern und in 164 Zentren durchgeführt. Die erste Patientin bzw. der erste Patient wurde am 27. September 2018 eingeschlossen, die letzte Patientin bzw. der letzte Patient wurde am 18. August 2021 eingeschlossen.

Studienpopulation

Insgesamt wurden 530 Patient:innen (FAS-Population) in die ADRIATIC-Studie randomisiert (264 Patient:innen in den Interventionsarm Durvalumab und 266 Patient:innen in den Vergleichsarm BSC). Die SAS-Population umfasst 527 Patient:innen (Durvalumab: 262 Patient:innen und BSC: 265 Patient:innen).

Hinsichtlich der demografischen Variablen Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnizität, Größe, Gewicht, BMI und Raucherstatus waren die Studienarme vergleichbar. In beiden Armen war die überwiegende Mehrheit der Patient:innen männlich. Im Durvalumab-Arm lag der Anteil bei 67,4% und im BSC-Arm bei 70,7%.

Die Krankheitscharakteristika ECOG-PS, AJCC-Stadium, PD-L1-Expressionsstatus sowie das Ausmaß der Krankheit bei Studienbeginn, Anzahl der Chemotherapiezyklen, Chemotherapie, Radiotherapie, Ansprechen auf cCRT, TNM-Klassifikation basierend auf dem eCRF und dem Erhalt einer PCI basierend auf eCRF waren zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Die für die Stratifizierung herangezogenen Variablen TNM-Klassifikation basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI basierend auf IVRS waren zwischen den Studienarmen ausgeglichen.

Alle Angaben zur Studienpopulation sind der Tabelle 4-10 zu entnehmen.

Beobachtungsdauer

In der ADRIATIC-Studie waren die Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Alle Angaben zur Beobachtungsdauer sind der Tabelle 4-11 zu entnehmen.

Tabelle 4-11: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ADRIATIC-Studie Endpunkt Population	Durvalumab	BSC
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben (Monate)^a		
n	264	266
Median	30,75	28,63
Min; Max	0,1; 60,2	0,7; 60,9
Beobachtungsdauer für PFS (Monate)^a		
n	264	266
Median	9,07	7,39
Min; Max	0,0; 55,4	0,0; 55,8
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30 (Monate)^a		
n	264	266
Median	12,94	10,12
Min; Max	0,0; 58,0	0,0; 58,8
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-LC13 (Monate)^a		
n	264	266
Median	12,94	10,12
Min; Max	0,0; 57,0	0,0; 58,8
Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS (Monate)^a		
n	264	266
Median	12,80	9,17
Min; Max	0,0; 57,0	0,0; 58,8
Beobachtungsdauer für PGIS (Monate)^a		
n	264	266
Median	12,81	9,17
Min; Max	0,0; 57,0	0,0; 58,8
Beobachtungsdauer für Sicherheit (Monate)^b		
n	262	265
Median	10,32	9,23
Min; Max	1,3; 26,9	1,1; 26,9
a: FAS-Population b: SAS-Population Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Mehrheit der in die ADRIATIC-Studie eingeschlossenen Patient:innen war in beiden Armen männlich (67,4% im Behandlungsarm Durvalumab und 70,7% im Vergleichsarm). In Deutschland erkrankten ebenfalls mehr Männer als Frauen an einem SCLC (6). Das mediane Alter in der ADRIATIC-Studie lag in beiden Studienarmen bei 62 Jahren und somit nur minimal unter dem medianen Erkrankungsalter in Deutschland von etwa 67 Jahren (6).

Der Großteil der eingeschlossenen Patient:innen in der ADRIATIC-Studie waren aktive und ehemalige Raucher:innen. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) ist Tabakrauchen der Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Lungenkarzinomen (56) und beim SCLC sind nahezu alle Patient:innen aktive oder ehemalige Raucher:innen (57).

Die Anteile der Krankheitsstadien I, II und III (3,0%, 9,5% bzw. 87,5% im Behandlungsarm und 4,1%, 8,6% bzw. 87,2% im Vergleichsarm) in der ADRIATIC-Studie entsprechen der Häufigkeitsverteilung bei SCLC-Patient:innen in der deutschen Versorgung. So befinden sich in Deutschland in der hier untersuchten Population der SCLC-Patient:innen 3,6% der Patient:innen zum Zeitpunkt der Diagnose in Stadium I, 7,1% im Stadium II und 89,3% im Stadium III (6).

Die Mehrzahl der Patient:innen in der ADRIATIC-Studie wiesen zu Studienbeginn Krankheitssymptome auf. Hierzu gehörten Symptome in den Atemwegen (75,4% im Behandlungsarm, 78,6% im Vergleichsarm) und Symptome, die die Lymphknoten betrafen (63,3% im Behandlungsarm, 55,6% im Vergleichsarm). Der Anteil der Patient:innen ohne Krankheitssymptome zu Studienbeginn war mit 12,1% im Behandlungsarm und 12,8% im Vergleichsarm eher gering. Dies entspricht auch den Angaben in der Leitlinie der DGHO, welche das klinische Bild des SCLC mit einer kurzen Anamnese und Symptomen vor allem in den zentralen Atemwegen (z. B. Dyspnoe oder Husten) beschreiben (6).

Die zugelassene Dosierung von Durvalumab für Patient:innen mit LS-SCLC beruht auf den Ergebnissen der ADRIATIC-Studie. Die Population der Studie ist bezüglich der epidemiologischen Charakteristika überwiegend mit den Patient:innen in der Indikation LS-SCLC in Deutschland vergleichbar. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ADRIATIC	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ADRIATIC-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte nach Randomisierungssequenz im Zuteilungsverhältnis 1:1¹⁷ mithilfe eines IVRS. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach TNM-Klassifikation und Erhalt einer PCI (beides jeweils basierend auf IVRS).

Eine Verblindung der Patient:innen und der behandelnden Personen war gegeben. Der Sponsor blieb während der Durchführung der Studie verblindet.

Da für die ADRIATIC-Studie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt 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.

¹⁷ In der ADRIATIC-Studie wurden die Patient:innen in drei Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Da die Darstellung von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab im Rahmen dieses Dokuments entfällt, wird auf die Informationen hierzu verzichtet.

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

Studie	Mortalität ^a	Morbidität		Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^d	Sicherheit
		PFS ^b	Patientenberichtete Morbidität ^c		
ADRIATIC	ja	ja	ja	ja	ja
a: Ergänzend Gesamtüberleben nach 24 und 36 Monaten b: Ergänzend progressionsfreies Überleben 2, Zeit bis zum Tod oder einer Fernmetastase, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Allgemeine Ansprechrate und Dauer des Ansprechens c: Anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L VAS; PGIS d: Anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 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 Meta-Analyse 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. 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 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 (z.B. 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 (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). 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 unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

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 System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. 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.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) 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, d.h. 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 bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. 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 (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben - RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ADRIATIC	Gesamtüberleben <u>Definition</u> Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund, unabhängig davon, ob Patient:innen die randomisierte Therapie abgebrochen oder eine andere Krebstherapie erhalten haben. Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, zu dem sie noch am Leben waren. <u>Erhebung</u> Die Erhebung erfolgte verblindet durch die Prüfer:innen oder den Prüfer. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunkts basiert auf der FAS-Population. <u>Analysemethode</u> Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: TNM-Klassifikation [Stadium I/II vs. Stadium III] basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI [ja vs. nein] basierend auf IVRS) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests berechnet (Stratifizierungsfaktoren: TNM-Klassifikation [Stadium I/II vs. Stadium III] basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI [ja vs. nein] basierend auf IVRS). Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. <u>Datenschnitt</u> 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Ergänzend im Anhang 4-G: Gesamtüberleben nach 24 Monaten Ergänzend im Anhang 4-G: Gesamtüberleben nach 36 Monaten
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADRIATIC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ADRIATIC-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf der FAS-Population durchgeführt. Das *Intention To Treat* (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamtüberleben	115 (43,6)	55,9 [37,3; NA]	146 (54,9)	33,4 [25,5; 39,9]	0,72 [0,56; 0,92] 0,0075
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 28% reduziert (HR [95%-KI]: 0,72 [0,56; 0,92] p=0,0075). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 43,6% der Patient:innen (115 Patient:innen) im Durvalumab-Arm im Vergleich zu 54,9% der Patient:innen (146 Patient:innen) im BSC-Arm verstorben. Es zeigt sich unter Durvalumab ein deutlicher Rückgang der Sterblichkeit. Die mediane Überlebenszeit betrug im Durvalumab-Arm 55,9 Monate, im BSC-Arm waren es 33,4 Monate. Somit war das mediane Überleben im Durvalumab-Arm im Vergleich zum BSC-Arm um 22,5 Monate verlängert.

In der folgenden Abbildung 2 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben dargestellt.

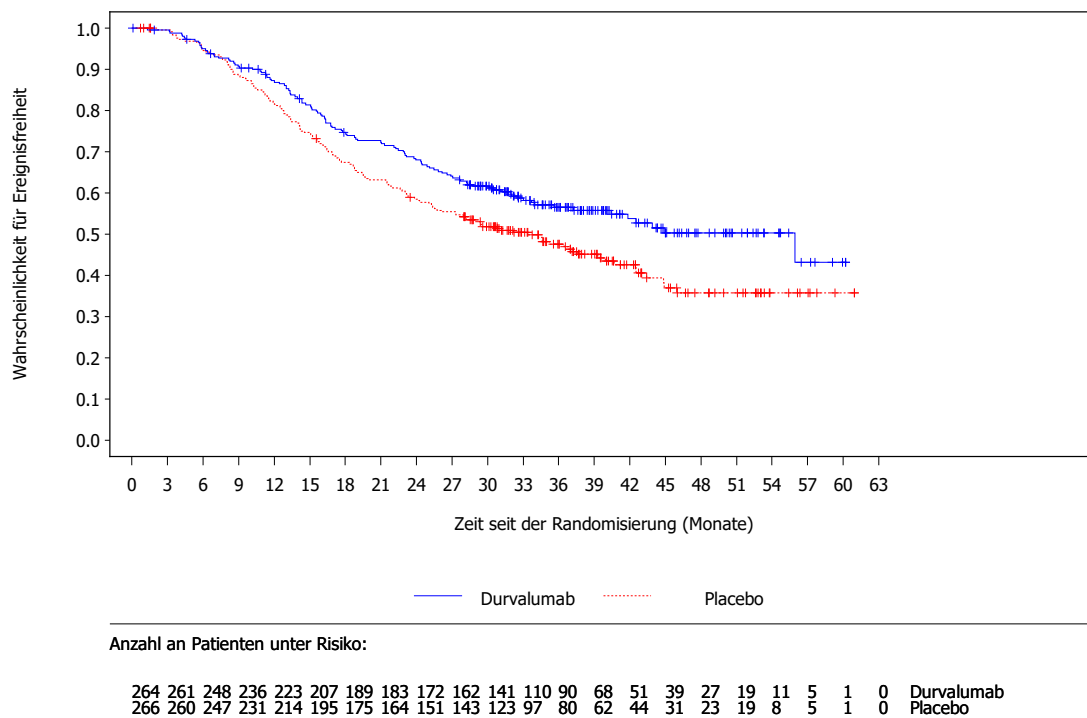


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Endpunkt progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
ADRIATIC	Progressionsfreies Überleben <u>Definition</u>

Studie	Operationalisierung
	Progressionsfreies Überleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod (aus jeglichen Gründen). Patient:innen, die am Leben waren und bei denen kein Krankheitsfortschritt zu beobachten war, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert, an dem sie am Leben waren. Wenn die Patient:innen jedoch nach 2 oder mehr aufeinander folgenden versäumten Visiten eine Krankheitsprogression erfuhren oder verstarben, wurden die Patient:innen zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung der Krankheitsprogression vor den beiden versäumten Visiten zensiert. Die Zensierung erfolgte demnach zum spätesten Datum der Beurteilung der Krankheitsprogression, wenn die Patient:innen keine Krankheitsprogression erlitten hatten oder verstorben waren. <u>Erhebung</u> Die Tumorbeurteilungen im Rahmen der Studie erfolgen alle 8 Wochen (± 1 Woche) während der ersten 72 Wochen (bezogen auf das Datum der Randomisierung), gefolgt von allen 12 Wochen (± 1 Woche) bis zu 96 Wochen und dann alle 24 Wochen (± 1 Woche) bis zur RECIST 1.1-definierten radiologischen Progression, plus einem <i>Follow-up</i> frühestens 4 Wochen später und nicht später als bei der nächsten regulär geplanten bildgebenden Untersuchung. Alle Angaben zu den Wochen beziehen sich auf das Datum der Randomisierung. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunkts basiert auf der FAS-Population. <u>Analysemethode</u> Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: TNM-Klassifikation [Stadium I/II vs. Stadium III] basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI [ja vs. nein] basierend auf IVRS) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests (Stratifizierungsfaktoren: TNM-Klassifikation [Stadium I/II vs. Stadium III] basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI [ja vs. nein] basierend auf IVRS) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. <u>Datenschnitt</u> 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Ergänzend im Anhang 4-G: Progressionsfreies Überleben 2 Ergänzend im Anhang 4-G: Zeit bis zum Tod oder einer Fernmetastase Ergänzend im Anhang 4-G: Zeit bis zur ersten Folgetherapie Ergänzend im Anhang 4-G: Allgemeine Ansprechrate Ergänzend im Anhang 4-G: Dauer des Ansprechens
	Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADRIATIC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ADRIATIC-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde basierend auf der FAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts progressionsfreies Überleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Progressionsfreies Überleben	139 (52,7)	16,6 [10,2; 28,2]	169 (63,5)	9,2 [7,4; 12,9]	0,76 [0,61; 0,95] 0,0161
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 52,7% der Patient:innen (139 Patient:innen) im Durvalumab-Arm eine Progression oder waren verstorben, im Vergleich zu 63,5% der Patient:innen (169 Patient:innen) im BSC-Arm. Damit ist das Risiko einer Progression oder zu versterben unter Durvalumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 24% reduziert (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,95] $p=0,0161$). Die mediane Ereigniszeit betrug im Durvalumab-Arm 16,6 Monate und im BSC-Arm 9,2 Monate. Somit war das mediane progressionsfreie Überleben im Durvalumab-Arm im Vergleich zum BSC-Arm um 7,4 Monate verlängert.

In der folgenden Abbildung 3 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben dargestellt.

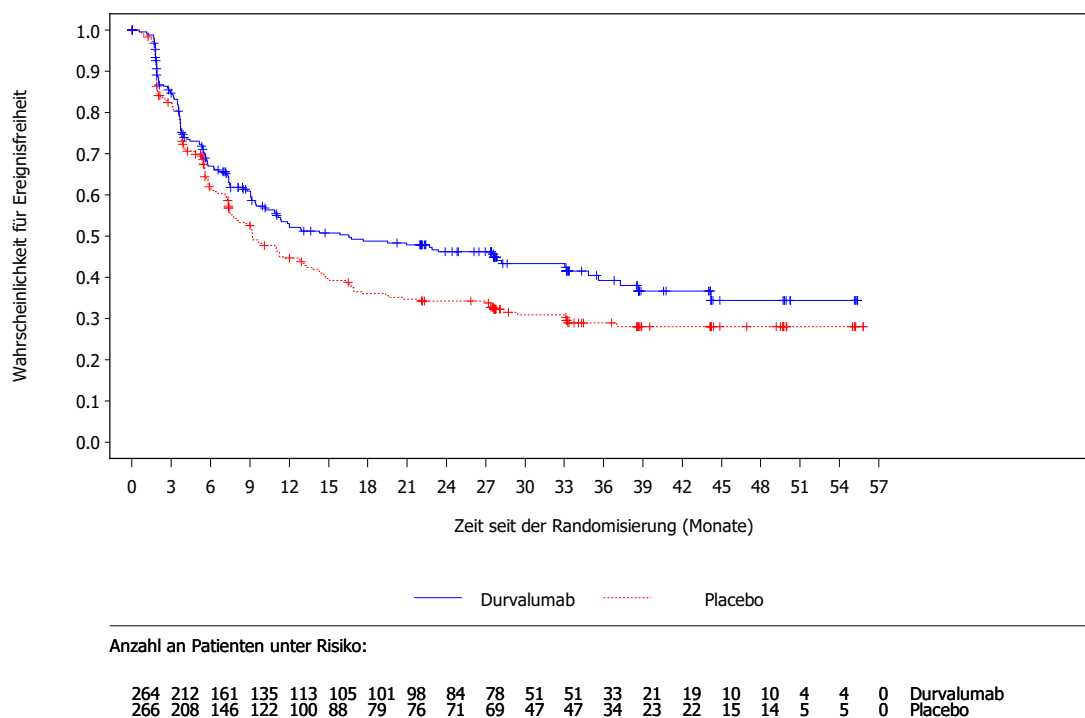


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Patientenberichtete Morbidität

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt patientenberichtete Morbidität

Studie	Operationalisierung
ADRIATIC	EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome <u>Definition</u> Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu 5 Funktionsskalen, 3 Symptomskalen sowie 5 Einzelsymptomen und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung, sowie zu einem globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden können. Die Auswertung der Fragen erfolgt gemäß <i>EORTC-Scoring Manual</i>. Die Skalen werden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome bedeuten höhere Werte eine ausgeprägtere Symptomatik. <u>Erhebung</u> Der EORTC QLQ-C30 wurde alle 4 Wochen (± 3 Tage in Bezug auf die Randomisierung) bis zum Studienende, progressionsfreien Überleben bis zur 2. Progression oder Tod (je nachdem was zuerst eintrat) erhoben. Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt. Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet: Symptomskalen: • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen Einzelsymptome: • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitverlust • Verstopfung, • Diarrhö Sowie zusätzlich: • Finanzielle Schwierigkeiten <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunkts basiert auf der FAS-Population. <u>Analysemethode</u> Für die oben genannten Symptomskalen und Einzelsymptome wurden folgende Analysen durchgeführt: • Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um mindestens 10 Punkte (entspricht einer Abnahme um ≥ 10 Punkte). Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: TNM-Klassifikation)

Studie	Operationalisierung
	[Stadium I/II vs. Stadium III] basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI [ja vs. nein] basierend auf IVRS) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet (Stratifizierungsfaktoren: TNM-Klassifikation [Stadium I/II vs. Stadium III] basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI [ja vs. nein] basierend auf IVRS). Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für nicht statistisch signifikante Ergebnisse sind die Kaplan-Meier-Kurven dem Anhang 4-G zu entnehmen. Patient:innen, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 zensiert. Patient:innen, die zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und am Leben waren oder die mehr als 2 Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zur letzten auswertbaren Bewertung zensiert. Patient:innen, für die eine Bewertung zu Baseline vorlag, die bis zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und die innerhalb von 2 Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patient:innen mit 2 oder mehr verpassten PRO-Bewertungsvisiten wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren PRO-Bewertung vor den 2 verpassten Visiten zensiert, unabhängig davon, ob danach eine Verschlechterung oder der Tod eintrat. <u>Datenschnitt</u> 15. Januar 2024 (präspezifiziert)
	EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen <u>Definition</u> Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Lungenkarzinom-spezifisches Modul des EORTC und umfasst 13 Fragen zur Erfassung von Symptomen sowie behandlungsbedingter Symptome und Schmerzmedikation. <u>Erhebung</u> Der EORTC QLQ-LC13 wurde wöchentlich (± 1 Tag in den Wochen 1, 2, 3, 5, 6 und 7 sowie ± 3 Tage in den Wochen 4 und 8) für die ersten 8 Wochen (nach Randomisierung) erhoben. Danach wurde der EORTC QLQ-LC13 alle 4 Wochen (± 3 Tage) (in Bezug auf die Randomisierung) erhoben, bis zum Studienende, progressionsfreien Überleben bis zur 2. Progression oder Tod (je nachdem was zuerst eintrat). Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt. Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Symptome betrachtet: • Husten • Hämoptoe • Dyspnoe • Schmerzen in der Brust • Schmerzen im Arm oder in der Schulter • Schmerzen an anderen Stellen des Körpers • Wunden Mund • Dysphagie • Periphere Neuropathie • Alopezie Mit Ausnahme einer mehrstufigen Skala für Dyspnoe handelt es sich bei den anderen Symptomen um einzelne Items. Die Dyspnoe-Skala wird nur verwendet, wenn alle 3 Items ausgewertet wurden, andernfalls werden die Items als Einzelitems behandelt.

Studie	Operationalisierung
	<u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunkts basiert auf der FAS-Population. <u>Analysemethode</u> Für die oben genannten Symptome wurden Analysen und Zensierung analog zu den Analysen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt: • Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um mindestens 10 Punkte (entspricht einer Zunahme um ≥ 10 Punkte). Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: TNM-Klassifikation [Stadium I/II vs. Stadium III] basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI [ja vs. nein] basierend auf IVRS) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet (Stratifizierungsfaktoren: TNM-Klassifikation [Stadium I/II vs. Stadium III] basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI [ja vs. nein] basierend auf IVRS). Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für nicht statistisch signifikante Ergebnisse sind die Kaplan-Meier-Kurven dem Anhang 4-G zu entnehmen. <u>Datenschnitt</u> 15. Januar 2024 (präspezifiziert)
	EQ-5D-5L VAS <u>Definition</u> Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes, generisches sowie krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Der EQ-5D-5L besteht aus einem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (EQ-5D-5L VAS). Die Werte der VAS reichen von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand), dabei spiegelt die VAS des EQ-5D-5L den aktuellen Gesundheitszustand der Patientin oder des Patienten wider. <u>Erhebung</u> Der EQ-5D-5L wurde alle 8 Wochen (± 3 Tage in Bezug auf die Randomisierung) bis zum Studienende, progressionsfreien Überleben bis zur 2. Progression oder Tod (je nachdem was zuerst eintrat) erhoben. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunkts basiert auf der FAS-Population. <u>Analysemethode</u> Für den EQ-5D-5L VAS wurde die Zensierung analog zum EORTC QLQ-C30 durchgeführt. Für die VAS wurden die folgenden Analysen durchgeführt: • Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte: Die Zeit bis zur Verschlechterung wird definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt einer Verschlechterung des jeweiligen Scores. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: TNM-Klassifikation [Stadium I/II vs. Stadium III] basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI [ja vs. nein] basierend auf IVRS) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet (Stratifizierungsfaktoren: TNM-Klassifikation [Stadium I/II vs.

Studie	Operationalisierung
	Stadium III] basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI [ja vs. nein] basierend auf IVRS). Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für nicht statistisch signifikante Ergebnisse sind die Kaplan-Meier-Kurven dem Anhang 4-G zu entnehmen. <u>Datenschnitt</u> 15. Januar 2024 (präspezifiziert)
	PGIS <u>Definition</u> Der PGIS basiert auf einer 6-Punkte-Skala und gibt die Einschätzung der Patientin oder des Patienten hinsichtlich des Gesamteindrucks vom Schweregrad der Symptome zum Zeitpunkt der Erhebung an: • Keine Symptome (1) • Sehr mild (2) • Mild (3) • Moderat (4) • Schwer (5) • Sehr schwer (6) <u>Erhebung</u> Der PGIS wurde alle 8 Wochen (± 3 Tage in Bezug auf die Randomisierung) bis zum Studienende, progressionsfreien Überleben bis zur 2. Progression oder Tod (je nachdem was zuerst eintrat) erhoben. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunkts basiert auf der FAS-Population. <u>Analysemethode</u> Für den PIGS wurde die Zensierung analog zum EORTC QLQ-C30 durchgeführt. Für den PGIS wurden die folgenden Analysen durchgeführt: • Zeit bis zur Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zum frühesten Datum der Verschlechterung der Skala um mindestens eine Skalenkategorie. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines Cox-Regressionsmodells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: TNM-Klassifikation [Stadium I/II vs. Stadium III] basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI [ja vs. nein] basierend auf IVRS) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet (Stratifizierungsfaktoren: TNM-Klassifikation [Stadium I/II vs. Stadium III] basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI [ja vs. nein] basierend auf IVRS). Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für nicht statistisch signifikante Ergebnisse sind die Kaplan-Meier-Kurven dem Anhang 4-G zu entnehmen. <u>Datenschnitt</u> 15. Januar 2024 (präspezifiziert)

Studie	Operationalisierung
	Ergänzend im Anhang 4-G: MMRM Analyse für EORTC QLQ-C30 Ergänzend im Anhang 4-G: MMRM Analyse für EORTC QLQ-LC13 Ergänzend im Anhang 4-G: MMRM Analyse für EQ-5D-5L VAS Ergänzend im Anhang 4-G: MMRM Analyse für PGIS • Mittlere Änderung der Symptome von Baseline bis zur Progression, zum Tod oder zu 24 Monaten. Dabei wurde ein MMRM-Modell verwendet, wobei Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (TNM-Stadium [Stadium I/II vs. III] und Erhalt einer PCI [ja vs. nein]), Visiten und die Interaktion zwischen Behandlung und Visiten als feste Faktoren sowie der Baseline-Score und die Interaktion zwischen Baseline-Score und Visiten als Kovariaten herangezogen wurden. Es wurde eine eingeschränkte Maximum-Likelihood-Schätzung verwendet. Am Signifikanzniveau für die Tests wurden keine Anpassungen vorgenommen. Zusätzlich erfolgte eine grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt patientenberichtete Morbidität 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
ADRIATIC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ADRIATIC-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Analyse der patientenberichteten Morbidität wurde basierend auf der FAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und

Auswertung des Endpunkts der patientenberichteten Morbidität waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Die nachfolgende Tabelle 4-22 zeigt eine zusammenfassende Übersicht der Rücklaufquoten. Eine detaillierte Auflistung ist dem Anhang 4-G zu entnehmen. Insgesamt sind die Rücklaufquoten zwischen den Visiten schwankend und bleiben im Schnitt bis Visite 24 bei einem Wert von etwa 70% sowie einer Abweichung zwischen den Behandlungsarmen von unter 15%.

Tabelle 4-22: Rücklaufquoten für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS und PGIS – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen/ Anzahl erwarteter Fragebögen		Rücklaufquote ^a in %	
	Durvalumab	BSC	Durvalumab	BSC
EORTC QLQ-C30				
Baseline	216/264	212/266	81,8	79,7
Woche 4	236/264	230/266	89,4	86,5
Woche 8	221/262	209/264	84,4	79,2
Woche 12	202/261	198/259	77,4	76,4
Woche 16	189/259	197/259	73,0	76,1
Woche 20	179/256	180/250	69,9	72,0
Woche 24	169/248	172/244	68,1	70,5
Woche 28	163/241	158/237	67,6	66,7
Woche 52	124/209	118/191	59,3	61,8
Woche 76	98/175	77/150	56,0	51,3
Woche 104	80/157	62/130	51,0	47,7
Woche 128	59/138	45/108	42,8	41,7
Woche 156	37/88	32/66	42,0	48,5
Woche 180	21/54	19/37	38,9	51,4
Woche 208	8/31	12/22	25,8	54,5
Woche 232	6/15	5/11	40,0	45,5
Woche 260	0/2	0/1	0	0
EORTC QLQ-LC13				
Baseline	217/264	215/266	82,2	80,8
Woche 1	208/264	209/266	78,8	78,6
Woche 2	203/263	212/266	77,2	79,7
Woche 3	205/263	204/266	77,9	76,7

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen/ Anzahl erwarteter Fragebögen		Rücklaufquote ^a in %	
	Durvalumab	BSC	Durvalumab	BSC
Woche 4	235/263	231/265	89,4	87,2
Woche 5	213/263	216/264	81,0	81,8
Woche 6	209/262	207/264	79,8	78,4
Woche 7	209/262	203/263	79,8	77,2
Woche 8	220/262	211/261	84,0	80,8
Woche 12	204/261	202/259	78,2	78,0
Woche 16	189/259	198/259	73,0	76,4
Woche 20	179/256	180/250	69,9	72,0
Woche 24	169/248	172/244	68,1	70,5
Woche 28	166/241	158/237	68,9	66,7
Woche 52	124/209	118/191	59,3	61,8
Woche 76	98/175	77/150	56,0	51,3
Woche 104	80/157	63/130	51,0	48,5
Woche 128	59/138	45/108	42,8	41,7
Woche 156	38/88	32/66	43,2	48,5
Woche 180	21/54	19/37	38,9	51,4
Woche 208	8/31	12/22	25,8	54,5
Woche 232	6/15	5/11	40,0	45,5
Woche 260	0/2	0/1	0	0
EQ-5D-5L VAS				
Baseline	215/264	211/266	81,4	79,3
Woche 8	221/264	204/266	83,7	76,7
Woche 16	188/261	191/259	72,0	73,7
Woche 24	166/251	170/248	66,1	68,5
Woche 48	122/220	118/197	55,5	59,9
Woche 72	99/182	86/158	54,4	54,4
Woche 104	79/159	60/132	49,7	45,5
Woche 128	59/141	45/112	41,8	40,2
Woche 152	41/97	33/74	42,3	44,6
Woche 176	23/64	21/44	35,9	47,7
Woche 208	8/32	11/22	25,0	50,0
Woche 232	6/17	5/14	35,3	35,7
Woche 256	0/3	1/2	0	50,0

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen/ Anzahl erwarteter Fragebögen		Rücklaufquote ^a in %	
	Durvalumab	BSC	Durvalumab	BSC
PGIS				
Baseline	219/264	214/266	83,0	80,5
Woche 8	227/264	216/266	86,0	81,2
Woche 16	190/261	197/259	72,8	76,1
Woche 24	169/251	172/248	67,3	69,4
Woche 48	122/220	119/197	55,5	60,4
Woche 72	101/182	88/158	55,5	55,7
Woche 104	80/159	62/132	50,3	47,0
Woche 128	59/141	45/112	41,8	40,2
Woche 152	41/97	33/74	42,3	44,6
Woche 176	23/64	21/44	35,9	47,7
Woche 208	8/32	12/22	25,0	54,5
Woche 232	6/17	5/14	35,3	35,7
Woche 256	0/3	1/2	0	50,0
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) a: Die Rücklaufquote ergibt sich aus der Anzahl der ausgewerteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen (x100) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G				

4.3.1.3.1.3.1 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome – RCT

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Fatigue	159 (60,2)	1,9 [1,8; 3,6]	153 (57,5)	2,7 [1,9; 3,6]	1,08 [0,86; 1,35] 0,5301
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Schmerzen	155 (58,7)	3,7 [2,9; 4,7]	154 (57,9)	2,8 [1,8; 5,5]	0,87 [0,70; 1,09] 0,2613

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	109 (41,3)	14,7 [8,3; 23,9]	96 (36,1)	16,6 [11,0; 28,6]	1,09 [0,83; 1,45] 0,5237
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	131 (49,6)	5,6 [3,7; 9,2]	115 (43,2)	7,4 [4,6; 11,9]	1,11 [0,86; 1,43] 0,4108
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Diarrhö	87 (33,0)	26,6 [14,7; 44,2]	82 (30,8)	22,0 [13,8; 32,2]	0,95 [0,70; 1,29] 0,7378
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	142 (53,8)	4,5 [2,8; 5,6]	125 (47,0)	7,3 [3,7; 9,1]	1,16 [0,91; 1,47] 0,2417
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	87 (33,0)	22,1 [13,7; NA]	84 (31,6)	34,1 [13,8; NA]	0,92 [0,68; 1,24] 0,5812
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	134 (50,8)	5,6 [4,5; 7,3]	114 (42,9)	8,3 [6,4; 12,9]	1,24 [0,97; 1,60] 0,0890
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Verstopfung	113 (42,8)	11,9 [5,6; 17,6]	105 (39,5)	9,3 [6,5; 16,5]	0,97 [0,75; 1,28] 0,8575
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Bei Betrachtung der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

4.3.1.3.1.3.2 EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen – RCT

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	184 (69,7)	1,1 [1,0; 1,4]	167 (62,8)	1,4 [0,9; 1,8]	1,16 [0,94; 1,43] 0,1766
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Alopecie	100 (37,9)	18,3 [12,8; 33,2]	87 (32,7)	22,2 [12,8; NA]	1,08 [0,81; 1,44] 0,6323
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Dysphagie	92 (34,8)	27,5 [15,7; NA]	84 (31,6)	31,3 [18,4; NA]	0,99 [0,73; 1,33] 0,9303
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe	60 (22,7)	NA [NA; NA]	47 (17,7)	NA [NA; NA]	1,13 [0,77; 1,67] 0,5270
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Husten	147 (55,7)	2,7 [1,6; 5,5]	128 (48,1)	4,6 [2,7; 9,1]	1,14 [0,90; 1,45] 0,2961
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie	127 (48,1)	6,5 [5,5; 10,1]	129 (48,5)	6,5 [4,5; 10,1]	0,89 [0,69; 1,14] 0,3564
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Schmerzen an anderen Stellen des Körpers	135 (51,1)	4,6 [3,6; 7,3]	136 (51,1)	2,8 [1,6; 6,4]	0,91 [0,72; 1,16] 0,4539
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Schmerzen im Arm oder in der Schulter	125 (47,3)	8,3 [5,6; 14,7]	143 (53,8)	4,5 [1,8; 6,4]	0,70 [0,55; 0,89] 0,0036
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in der Brust	129 (48,9)	5,6 [2,8; 11,0]	123 (46,2)	5,5 [1,7; 11,0]	0,90 [0,70; 1,15] 0,4202

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Wunder Mund	106 (40,2)	15,6 [8,3; 29,4]	100 (37,6)	18,5 [8,2; 30,3]	0,97 [0,74; 1,28] 0,8407
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Bei Betrachtung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen im Arm oder in der Schulter ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 0,70 [0,55; 0,89] p=0,0036). Alle weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

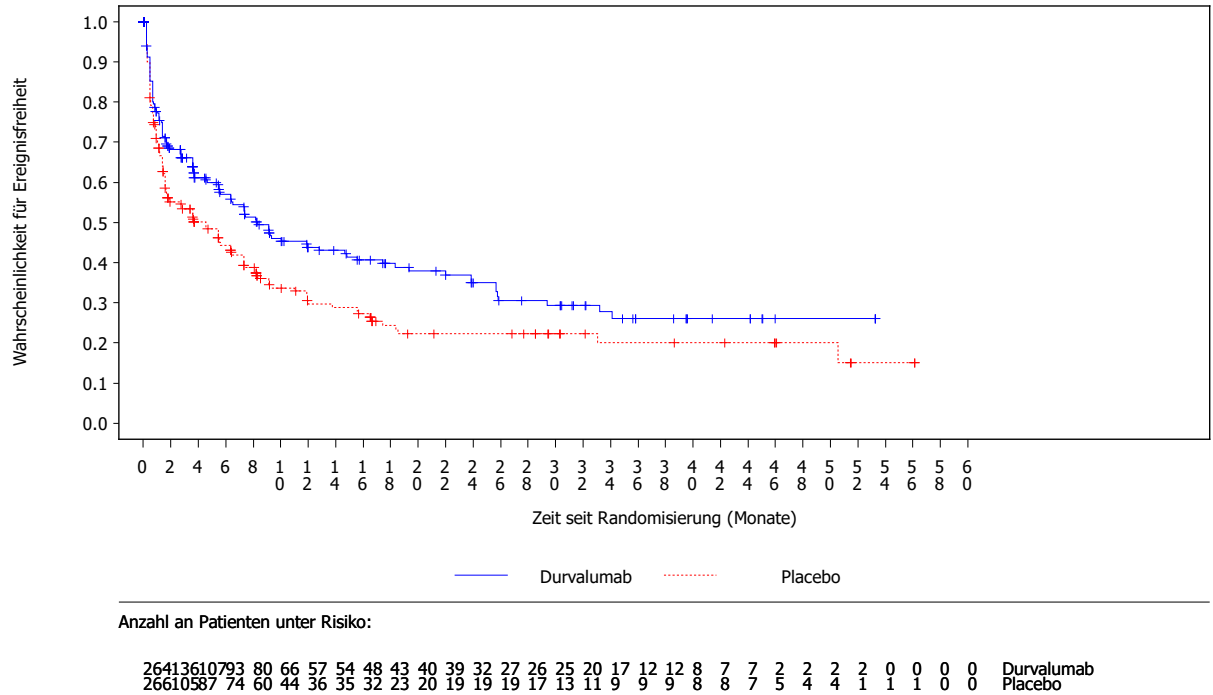


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zu Verschlechterung der Schmerzen in Arm oder in der Schulter (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.1.3.3 EQ-5D-5L VAS – Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS – Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung EQ-5D VAS	111 (42,0)	11,0 [9,1; 16,5]	90 (33,8)	18,3 [7,4; 31,2]	1,17 [0,88; 1,55] 0,2945
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Bei Betrachtung der EQ-5D-5L VAS – Gesundheitszustand lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

4.3.1.3.1.3.4 PGIS – RCT

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung PGIS	132 (50,0)	3,7 [1,9; 7,3]	127 (47,7)	5,5 [3,6; 5,5]	1,09 [0,85; 1,39] 0,5688
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Bei Betrachtung des PGIS lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
ADRIATIC	EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen <u>Definition</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität resultiert aus Auswertungen des EORTC QLQ-C30. Aufbau und Auswertung können Tabelle 4-20 entnommen werden. <u>Erhebung</u> Erhebungszeiträume und -bedingungen können Tabelle 4-20 entnommen werden. Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde zum einen der globale Gesundheitsstatus und zum anderen die folgenden Funktionsskalen betrachtet: • Körperfunktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion Analog zur Auswertung für die patientenberichtete Morbidität werden die Skalen so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Hier bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunkts basiert auf der FAS-Population. <u>Analysemethode</u> Für die oben genannten Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus wurde die Zensierung analog zum EORTC QLQ-C30 patientenberichtete Morbidität durchgeführt. Es wurden folgende Analysen durchgeführt: • Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten bestätigten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (entspricht einer Abnahme um ≥ 10 Punkte). Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: TNM-Klassifikation [Stadium I/II vs. Stadium III] basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI [ja vs. nein] basierend auf IVRS) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur

Studie	Operationalisierung
	Bindungskorrektur. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet (Stratifizierungsfaktoren: TNM-Klassifikation [Stadium I/II vs. Stadium III] basierend auf IVRS und Erhalt einer PCI [ja vs. nein] basierend auf IVRS). Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für nicht statistisch signifikante Ergebnisse sind die Kaplan-Meier-Kurven dem Anhang 4-G zu entnehmen. <u>Datenschnitt</u> 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Ergänzend im Anhang 4-G: MMRM Analyse für EORTC QLQ-C30 • Mittlere Änderung der Symptome von Baseline bis zur Progression, zum Tod oder zu 24 Monaten. Dabei wurde ein MMRM-Modell verwendet, wobei Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (TNM-Stadium [Stadium I/II vs. III] und Erhalt einer PCI [ja vs. nein]), Visiten und die Interaktion zwischen Behandlung und Visiten als feste Faktoren sowie der Baseline-Score und die Interaktion zwischen Baseline-Score und Visiten als Kovariaten herangezogen wurden. Es wurde eine eingeschränkte Maximum-Likelihood-Schätzung verwendet. Am Signifikanzniveau für die Tests wurden keine Anpassungen vorgenommen. Zusätzlich erfolgte eine grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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
ADRIATIC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ADRIATIC-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Analyse der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität wurde basierend auf der FAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

4.3.1.3.1.4.1 EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	143 (54,2)	3,6 [2,7; 4,5]	130 (48,9)	4,5 [2,7; 8,2]	1,08 [0,85; 1,38] 0,4975
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	125 (47,3)	8,2 [5,5; 11,9]	124 (46,6)	7,3 [3,6; 10,2]	0,91 [0,70; 1,16] 0,4513
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	140 (53,0)	4,7 [3,6; 6,4]	136 (51,1)	5,5 [3,7; 8,2]	0,98 [0,77; 1,24] 0,8798
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Körperfunktion	134 (50,8)	5,5 [3,6; 7,4]	123 (46,2)	8,3 [5,5; 11,0]	1,17 [0,91; 1,49] 0,2281
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	138 (52,3)	4,7 [2,8; 7,4]	139 (52,3)	3,8 [2,7; 6,4]	0,83 [0,66; 1,06] 0,1424
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	140 (53,0)	4,6 [3,6; 7,3]	132 (49,6)	5,6 [3,7; 8,3]	1,03 [0,81; 1,31] 0,7920
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Bei Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit

Studie	Operationalisierung
ADRIATIC	Unerwünschte Ereignisse <u>Definition</u> In die Analyse gingen alle UE ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 26.1. Der Schweregrad der UE wurde anhand CTCAE Version 4.03 eingestuft. Ein SUE wurde definiert als ein UE, welches während jeder Phase der Studie auftreten kann und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Führt zum Tod • Ist unmittelbar lebensbedrohlich • Erfordert eine Hospitalisierung oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts • Führt zu anhaltender oder signifikanter Beeinträchtigung oder Invalidität • Führt zu kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern • Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das die Patientin oder den Patienten gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern <u>Erhebung</u> Die Erhebung erfolgte verblindet durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunkts basiert auf der SAS-Population. <u>Analysemethode</u> Zu UE wurden folgende Gesamtraten, SOC/PT und sonstige Kategorien in Anzahl und Anteil an Patient:innen mit mindestens einem Ereignis ausgewertet und dargestellt:

Studie	Operationalisierung
	• UE gesamt • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UESI^a (gesamt, schwer [CTCAE Grad ≥ 3], schwerwiegend) • UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) sowie SUE nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bzgl. der Mindesthäufigkeiten jeweils ab 10 Patient:innen und 1% in einem Studienarm • UESI^a (jegliche, schwer und schwerwiegend) nach GT gemäß den Vorgaben des G-BA Folgende statistische Analyse wurden für die obigen Endpunkte durchgeführt: • Zeit bis zum Auftreten eines UE: Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Für Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT erfolgte gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich eine deskriptive Darstellung ohne Anwendung von Mindesthäufigkeiten. <u>Datenschnitt</u> 15. Januar 2024 (präspezifiziert)
a: Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen/anaphylaktische Reaktionen werden nicht als UESI gezählt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ADRIATIC Unerwünschte Ereignisse	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Jegliche UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
Schwere UE/SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ADRIATIC-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Analyse der UE wurde basierend auf der SAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Sicherheit waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für jegliche UE als hoch und für schwere UE und SUE als niedrig bewertet, da es für UE mit CTCAE Grad ≥ 3 sowie SUE feste Kriterien zur Bewertung gibt, für nicht-schwere UE hingegen nicht.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
UE jeglichen Schweregrades gesamt	247 (94,3)	1,0 [0,9; 1,0]	234 (88,3)	1,0 [1,0; 1,2]	1,18 [0,99; 1,41] 0,0743
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	69 (26,3)	NA [NA; NA]	68 (25,7)	NA [NA; NA]	0,97 [0,70; 1,36] 0,8786
SUE	78 (29,8)	NA [NA; NA]	64 (24,2)	NA [NA; NA]	1,20 [0,86; 1,67] 0,2864
Therapieabbrüche aufgrund von UE	43 (16,4)	NA [NA; NA]	28 (10,6)	NA [NA; NA]	1,49 [0,93; 2,43] 0,0982
UESI jeglichen Schweregrades gesamt	134 (51,1)	9,0 [5,7; 13,2]	73 (27,5)	NA [NA; NA]	2,13 [1,60; 2,84] <0,0001
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) gesamt	16 (6,1)	NA [NA; NA]	4 (1,5)	NA [NA; NA]	3,86 [1,41; 13,47] 0,0093

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SUESI gesamt	25 (9,5)	NA [NA; NA]	8 (3,0)	NA [NA; NA]	3,15 [1,49; 7,47] 0,0029
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Das Risiko unter Durvalumab ein UE zu erleiden, ist gegenüber dem BSC-Arm nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Dies gilt sowohl für die UE jeglichen Schweregrades gesamt als auch die schweren und die schwerwiegenden. Auch die Therapieabbrüche aufgrund eines UE sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Hinsichtlich der UESI zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Durvalumab und BSC: Das Risiko eines UESI ist erhöht unter Durvalumab im Vergleich zu BSC (HR [95%-KI]: 2,13 [1,60; 2,84] $p < 0,0001$). Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 51,1% der Patient:innen (134 Patient:innen) im Durvalumab-Arm und 27,5% der Patient:innen (73 Patient:innen) im BSC-Arm ein UESI. Das erhöhte Risiko zeigt sich auch in den schweren UESI und SUESI.

In Abbildung 5 bis Abbildung 11 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten der UE dargestellt.

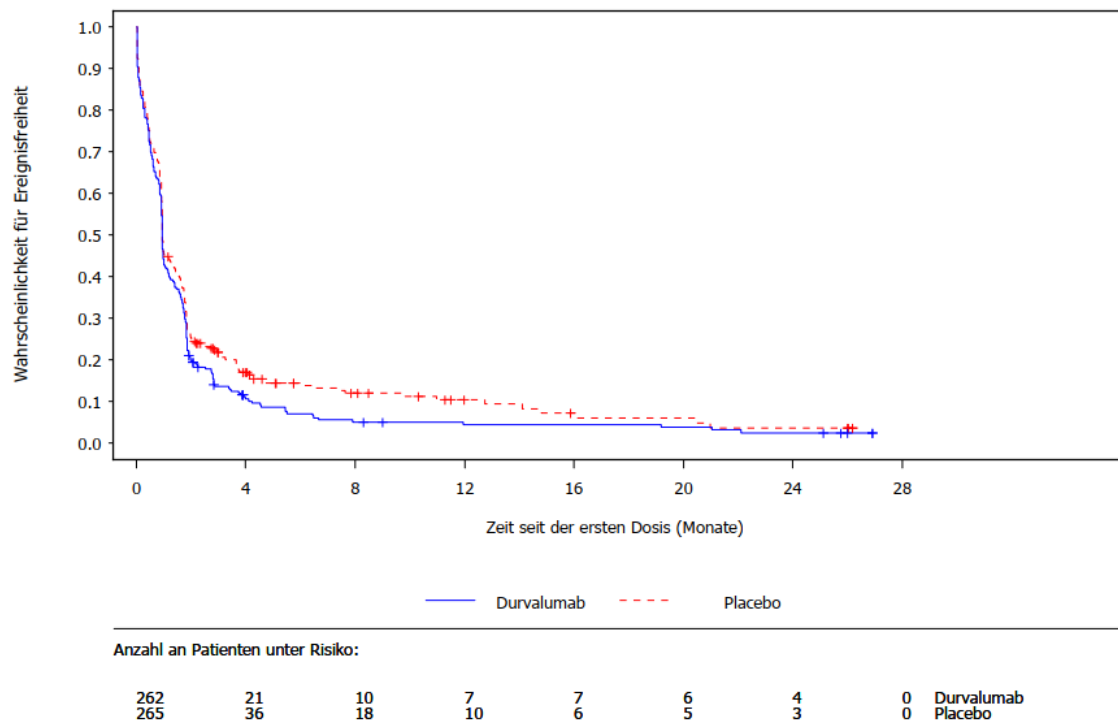


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

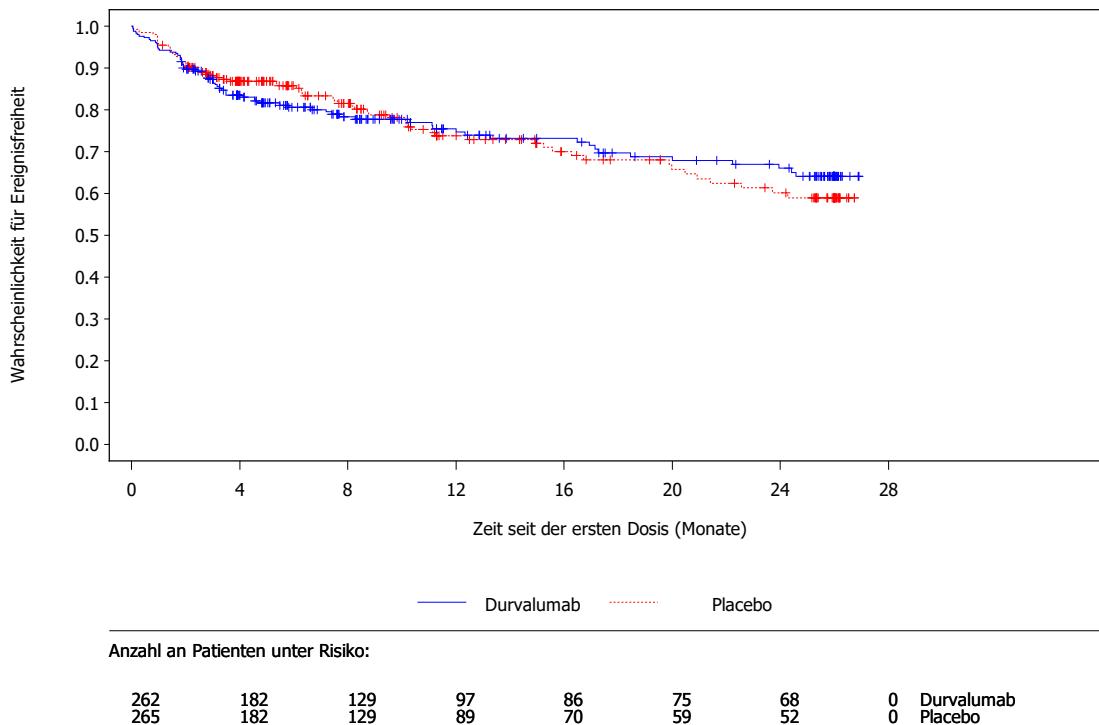


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

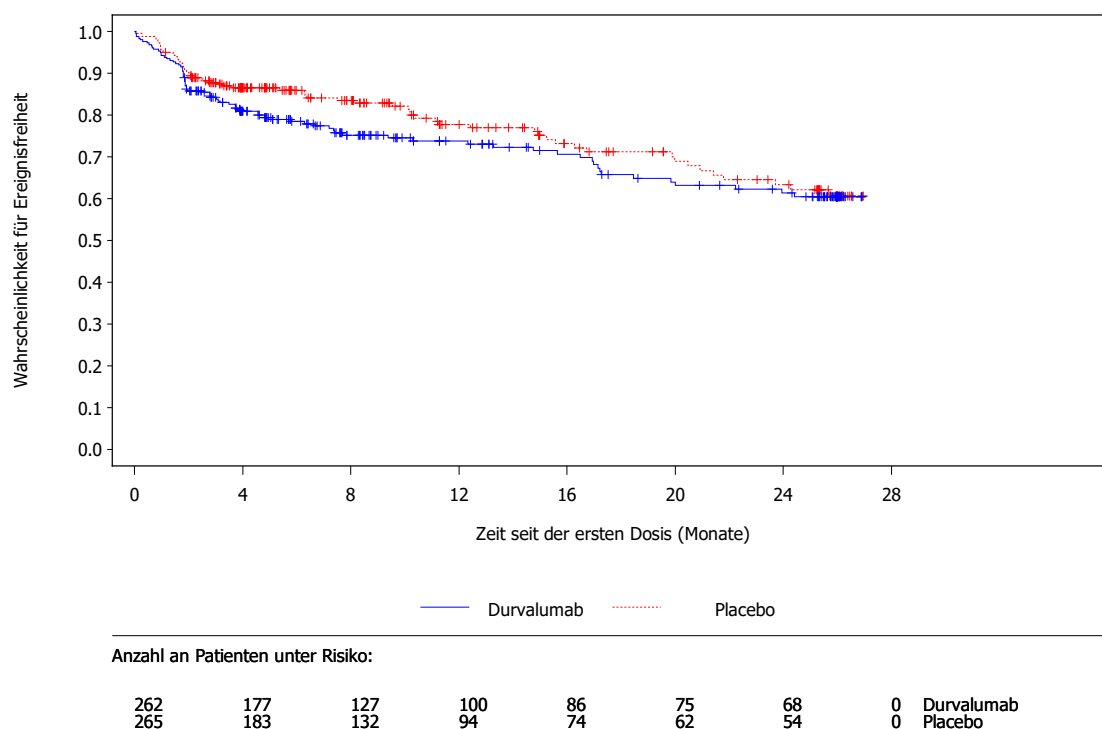


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

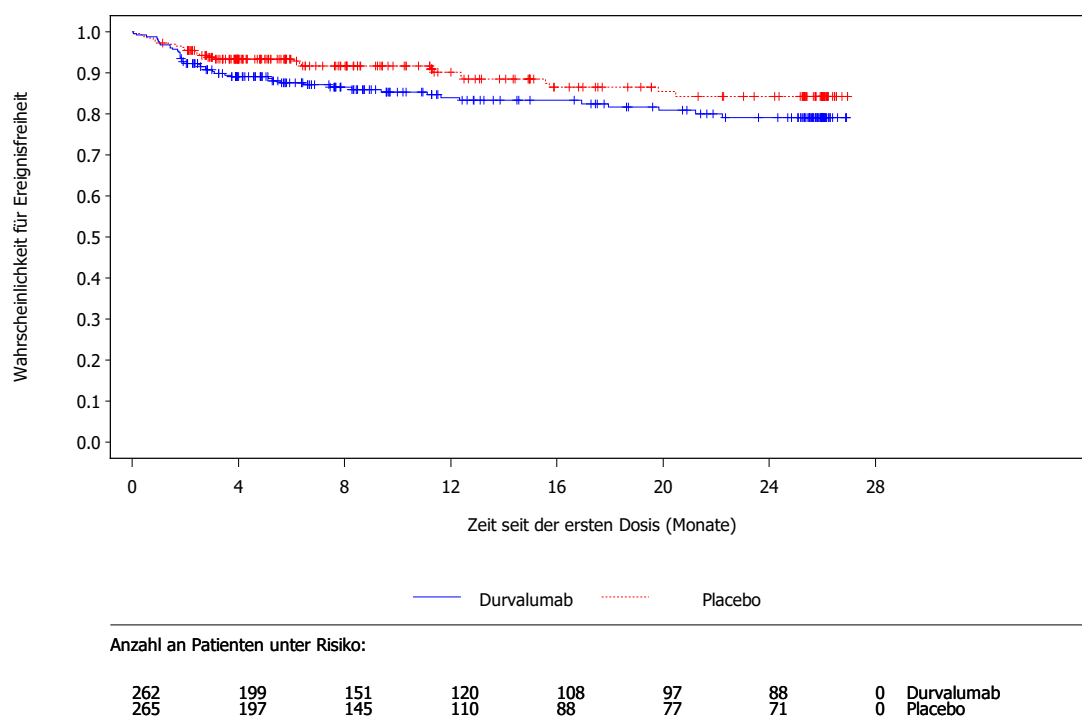


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

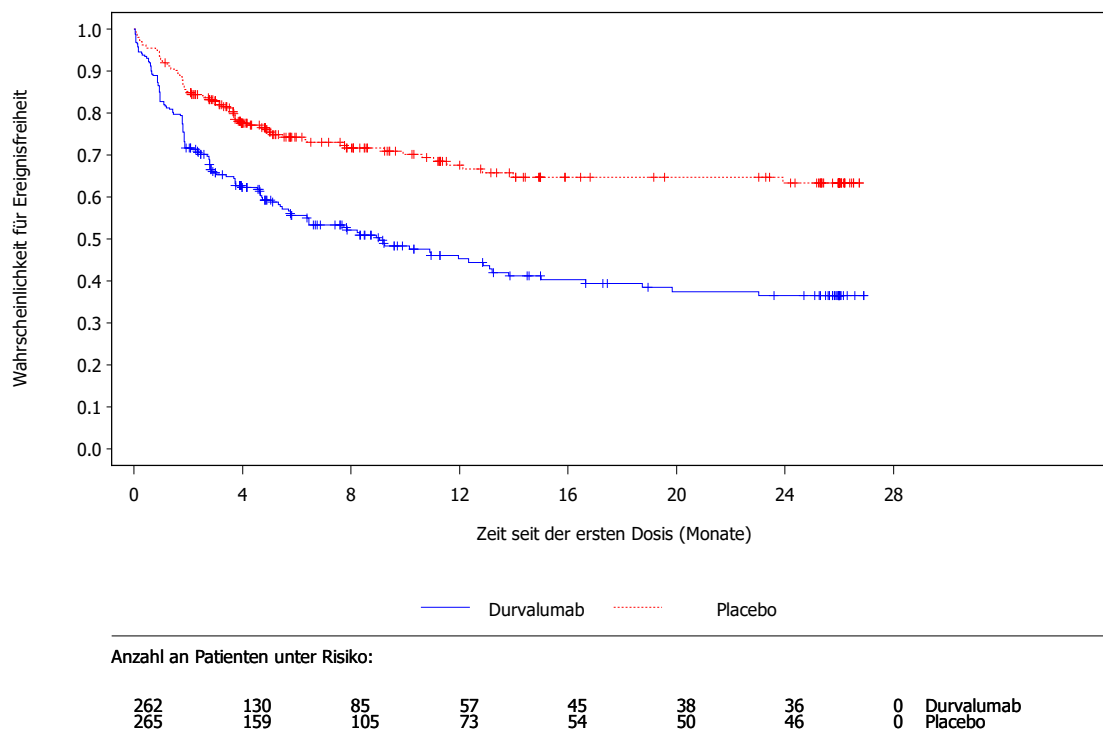


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UESI gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

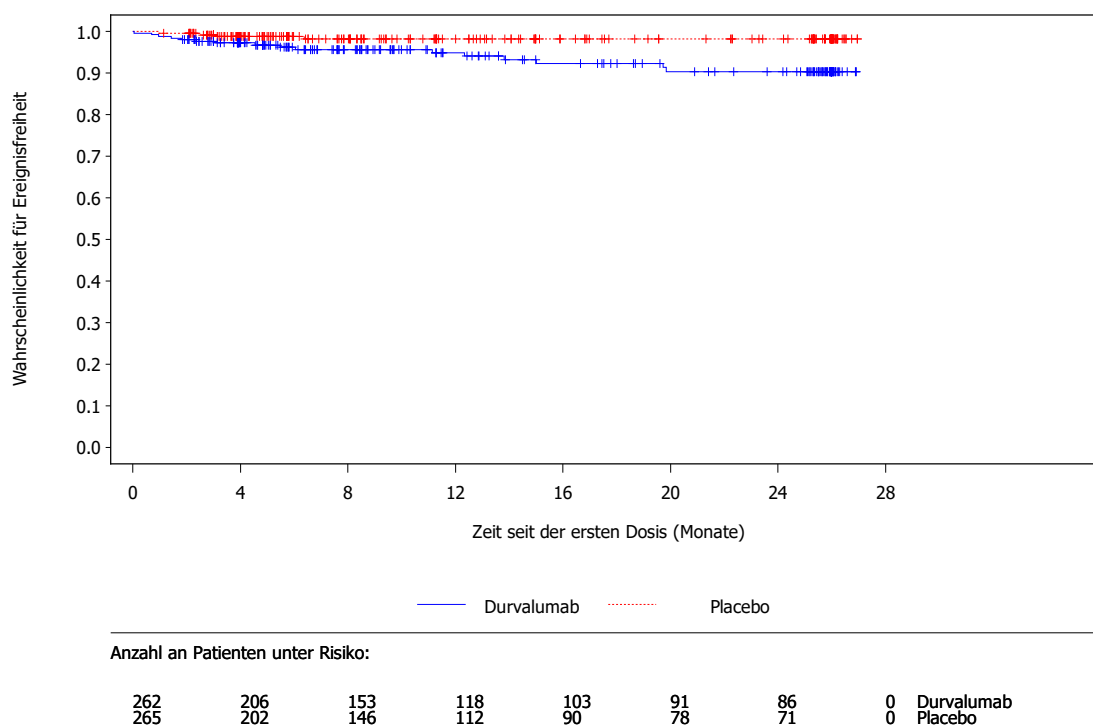


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

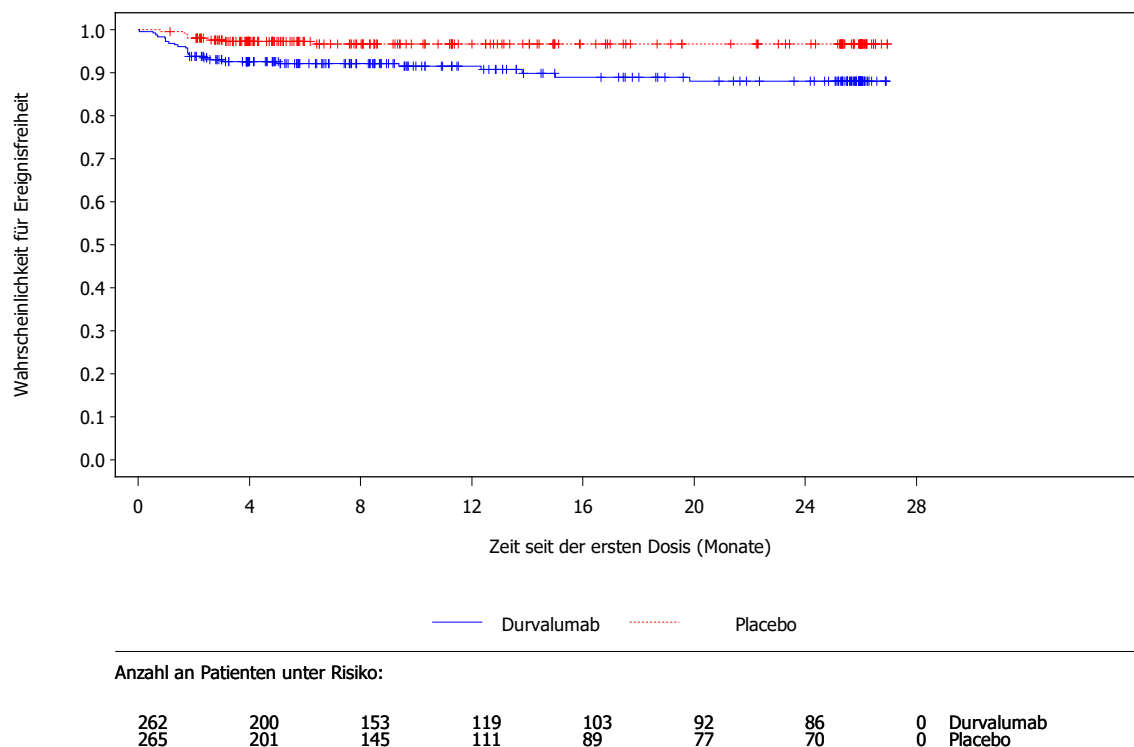


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUESI gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades (nach SOC und PT bei mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	89 (34,0)	NA [NA; NA]	84 (31,7)	NA [NA; NA]	1,06 [0,78; 1,42] 0,7232
PT: Asthenie	26 (9,9)	NA [NA; NA]	20 (7,5)	NA [NA; NA]	1,30 [0,73; 2,35] 0,3789
PT: Ermüdung	32 (12,2)	NA [NA; NA]	34 (12,8)	NA [NA; NA]	0,95 [0,58; 1,53] 0,8229
PT: Fieber	11 (4,2)	NA [NA; NA]	13 (4,9)	NA [NA; NA]	0,77 [0,34; 1,72] 0,5219

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SOC: Augenerkrankungen	14 (5,3)	NA [NA; NA]	9 (3,4)	NA [NA; NA]	1,51 [0,66; 3,62] 0,3343
SOC: Endokrine Erkrankungen	65 (24,8)	NA [NA; NA]	15 (5,7)	NA [NA; NA]	4,91 [2,88; 8,94] <0,0001
<i>PT: Hyperthyreose</i>	27 (10,3)	NA [NA; NA]	4 (1,5)	NA [NA; NA]	7,07 [2,76; 23,92] <0,0001
<i>PT: Hypothyreose</i>	42 (16,0)	NA [NA; NA]	10 (3,8)	NA [NA; NA]	4,43 [2,32; 9,34] <0,0001
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	122 (46,6)	12,8 [8,3; 24,5]	87 (32,8)	NA [NA; NA]	1,45 [1,11; 1,92] 0,0075
<i>PT: Dyspnoe</i>	25 (9,5)	NA [NA; NA]	18 (6,8)	NA [NA; NA]	1,38 [0,76; 2,56] 0,2984
<i>PT: Husten</i>	40 (15,3)	NA [NA; NA]	32 (12,1)	NA [NA; NA]	1,23 [0,77; 1,97] 0,3809
<i>PT: Husten mit Auswurf</i>	12 (4,6)	NA [NA; NA]	8 (3,0)	NA [NA; NA]	1,47 [0,61; 3,75] 0,3981
<i>PT: Pneumonitis</i>	28 (10,7)	NA [NA; NA]	16 (6,0)	NA [NA; NA]	1,75 [0,96; 3,31] 0,0706
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	81 (30,9)	NA [NA; NA]	60 (22,6)	NA [NA; NA]	1,38 [0,99; 1,94] 0,0564
<i>PT: Ausschlag</i>	28 (10,7)	NA [NA; NA]	16 (6,0)	NA [NA; NA]	1,73 [0,95; 3,26] 0,0779
<i>PT: Pruritus</i>	34 (13,0)	NA [NA; NA]	19 (7,2)	NA [NA; NA]	1,80 [1,04; 3,22] 0,0377
<i>PT: Trockene Haut</i>	8 (3,1)	NA [NA; NA]	11 (4,2)	NA [NA; NA]	0,69 [0,27; 1,70] 0,4187
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (6,1)	NA [NA; NA]	16 (6,0)	NA [NA; NA]	0,98 [0,49; 1,97] 0,9494

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	30 (11,5)	NA [NA; NA]	24 (9,1)	NA [NA; NA]	1,19 [0,70; 2,06] 0,5172
<i>PT: Anämie</i>	23 (8,8)	NA [NA; NA]	16 (6,0)	NA [NA; NA]	1,37 [0,73; 2,64] 0,3304
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	111 (42,4)	18,5 [11,6; NA]	101 (38,1)	24,3 [14,0; NA]	1,13 [0,86; 1,48] 0,3898
<i>PT: Diarrhö</i>	29 (11,1)	NA [NA; NA]	22 (8,3)	NA [NA; NA]	1,28 [0,74; 2,25] 0,3830
<i>PT: Erbrechen</i>	12 (4,6)	NA [NA; NA]	18 (6,8)	NA [NA; NA]	0,65 [0,30; 1,33] 0,2427
<i>PT: Obstipation</i>	27 (10,3)	NA [NA; NA]	26 (9,8)	NA [NA; NA]	0,98 [0,57; 1,69] 0,9441
<i>PT: Übelkeit</i>	33 (12,6)	NA [NA; NA]	29 (10,9)	NA [NA; NA]	1,16 [0,70; 1,92] 0,5690
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	77 (29,4)	NA [NA; NA]	76 (28,7)	NA [NA; NA]	0,97 [0,70; 1,33] 0,8284
<i>PT: Kopfschmerzen</i>	24 (9,2)	NA [NA; NA]	35 (13,2)	NA [NA; NA]	0,64 [0,38; 1,07] 0,0928
<i>PT: Schwindelgefühl</i>	32 (12,2)	NA [NA; NA]	20 (7,5)	NA [NA; NA]	1,57 [0,90; 2,78] 0,1118
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	14 (5,3)	NA [NA; NA]	15 (5,7)	NA [NA; NA]	0,90 [0,43; 1,87] 0,7744
SOC: Gefäßerkrankungen	19 (7,3)	NA [NA; NA]	17 (6,4)	NA [NA; NA]	1,10 [0,57; 2,13] 0,7838
SOC: Herzerkrankungen	32 (12,2)	NA [NA; NA]	14 (5,3)	NA [NA; NA]	2,23 [1,22; 4,32] 0,0101

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	99 (37,8)	20,9 [17,9; 24,7]	87 (32,8)	21,2 [14,8; NA]	1,04 [0,78; 1,40] 0,7653
<i>PT: COVID-19</i>	18 (6,9)	NA [NA; NA]	17 (6,4)	NA [NA; NA]	0,89 [0,46; 1,74] 0,7275
<i>PT: Harnwegsinfektion</i>	10 (3,8)	NA [NA; NA]	7 (2,6)	NA [NA; NA]	1,39 [0,53; 3,82] 0,5058
<i>PT: Infektion der oberen Atemwege</i>	8 (3,1)	NA [NA; NA]	14 (5,3)	NA [NA; NA]	0,55 [0,22; 1,28] 0,1698
<i>PT: Pneumonie</i>	29 (11,1)	NA [NA; NA]	20 (7,5)	NA [NA; NA]	1,38 [0,79; 2,47] 0,2663
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	13 (5,0)	NA [NA; NA]	9 (3,4)	NA [NA; NA]	1,34 [0,58; 3,25] 0,4982
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	31 (11,8)	NA [NA; NA]	27 (10,2)	NA [NA; NA]	1,08 [0,65; 1,82] 0,7665
<i>PT: Schlaflosigkeit</i>	16 (6,1)	NA [NA; NA]	13 (4,9)	NA [NA; NA]	1,19 [0,57; 2,51] 0,6444
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	73 (27,9)	NA [NA; NA]	87 (32,8)	NA [NA; NA]	0,76 [0,56; 1,04] 0,0850
<i>PT: Arthralgie</i>	18 (6,9)	NA [NA; NA]	29 (10,9)	NA [NA; NA]	0,58 [0,32; 1,04] 0,0686
<i>PT: Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend</i>	4 (1,5)	NA [NA; NA]	10 (3,8)	NA [NA; NA]	0,40 [0,11; 1,19] 0,1065
<i>PT: Myalgie</i>	11 (4,2)	NA [NA; NA]	10 (3,8)	NA [NA; NA]	1,08 [0,46; 2,60] 0,8584
<i>PT: Rückenschmerzen</i>	17 (6,5)	NA [NA; NA]	20 (7,5)	NA [NA; NA]	0,80 [0,42; 1,54] 0,5077
<i>PT: Schmerz in einer Extremität</i>	12 (4,6)	NA [NA; NA]	13 (4,9)	NA [NA; NA]	0,85 [0,38; 1,87] 0,6835

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	88 (33,6)	NA [NA; NA]	66 (24,9)	NA [NA; NA]	1,40 [1,02; 1,93] 0,0379
<i>PT: Appetit vermindert</i>	44 (16,8)	NA [NA; NA]	34 (12,8)	NA [NA; NA]	1,33 [0,85; 2,10] 0,2087
<i>PT: Hyperglykämie</i>	11 (4,2)	NA [NA; NA]	10 (3,8)	NA [NA; NA]	1,05 [0,44; 2,53] 0,9046
<i>PT: Hyponatriämie</i>	11 (4,2)	NA [NA; NA]	9 (3,4)	NA [NA; NA]	1,20 [0,49; 2,97] 0,6915
SOC: Untersuchungen	73 (27,9)	NA [NA; NA]	56 (21,1)	NA [NA; NA]	1,34 [0,95; 1,91] 0,0986
<i>PT: Alaninaminotransferase erhöht</i>	15 (5,7)	NA [NA; NA]	13 (4,9)	NA [NA; NA]	1,09 [0,52; 2,33] 0,8157
<i>PT: Aspartataminotransferase erhöht</i>	10 (3,8)	NA [NA; NA]	8 (3,0)	NA [NA; NA]	1,20 [0,47; 3,15] 0,6984
<i>PT: Bilirubin im Blut erhöht</i>	6 (2,3)	NA [NA; NA]	10 (3,8)	NA [NA; NA]	0,57 [0,19; 1,52] 0,2633
<i>PT: Gewicht erniedrigt</i>	19 (7,3)	NA [NA; NA]	11 (4,2)	NA [NA; NA]	1,69 [0,82; 3,67] 0,1625
<i>PT: Kreatinin im Blut erhöht</i>	10 (3,8)	NA [NA; NA]	5 (1,9)	NA [NA; NA]	1,89 [0,67; 6,07] 0,2380
<i>PT: Leukozytenzahl erniedrigt</i>	18 (6,9)	NA [NA; NA]	11 (4,2)	NA [NA; NA]	1,61 [0,77; 3,52] 0,2089
<i>PT: Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	11 (4,2)	NA [NA; NA]	6 (2,3)	NA [NA; NA]	1,79 [0,68; 5,20] 0,2443
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	78 (29,8)	NA [NA; NA]	80 (30,2)	NA [NA; NA]	0,95 [0,69; 1,29] 0,7207

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Strahlenbedingte Pneumonitis	60 (22,9)	NA [NA; NA]	62 (23,4)	NA [NA; NA]	0,96 [0,67; 1,37] 0,8265
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Bei Betrachtung der häufigen UE jeglichen Schweregrades lagen bei folgenden SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor:

Für die SOC Endokrine Erkrankungen wurden unter Durvalumab für 24,8% der Patient:innen und unter BSC für 5,7% der Patient:innen Ereignisse berichtet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 4,91 [2,88; 8,94] $p < 0,0001$). Für den PT Hyperthyreose (SOC Endokrine Erkrankungen) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 7,07 [2,76; 23,92] $p < 0,0001$), für den PT Hypothyreose (SOC Endokrine Erkrankungen) zeigt sich ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 4,43 [2,32; 9,34] $p < 0,0001$).

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden unter Durvalumab für 46,6% der Patient:innen und unter BSC für 32,8% der Patient:innen Ereignisse berichtet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 1,45 [1,11; 1,92] $p = 0,0075$).

Für den unter die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes fallenden PT Pruritus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 1,80 [1,04; 3,22] $p = 0,0377$).

Für die SOC Herzerkrankungen wurden unter Durvalumab für 12,2% der Patient:innen und unter BSC für 5,3% der Patient:innen Ereignisse berichtet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 2,23 [1,22; 4,32] $p = 0,0101$).

Für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden unter Durvalumab für 33,6% der Patient:innen und unter BSC für 24,9% der Patient:innen Ereignisse berichtet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 1,40 [1,02; 1,93] $p = 0,0379$).

In Abbildung 12 bis Abbildung 18 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch signifikanten UE jeglichen Schweregrad nach SOC und PT dargestellt.

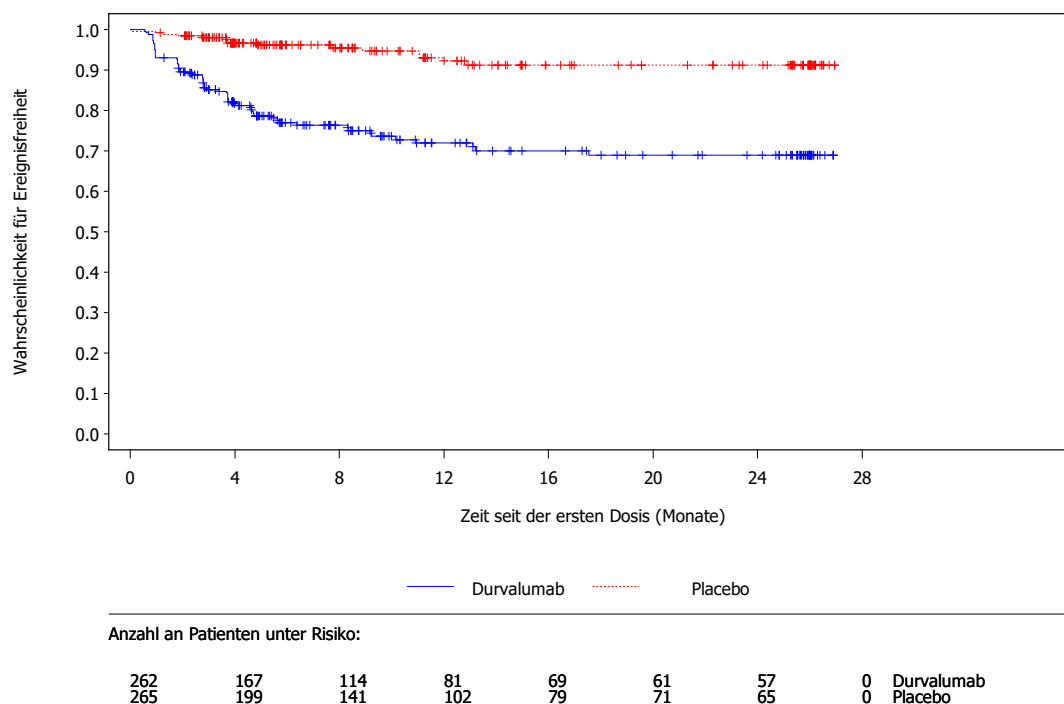


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, SOC: Endokrine Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

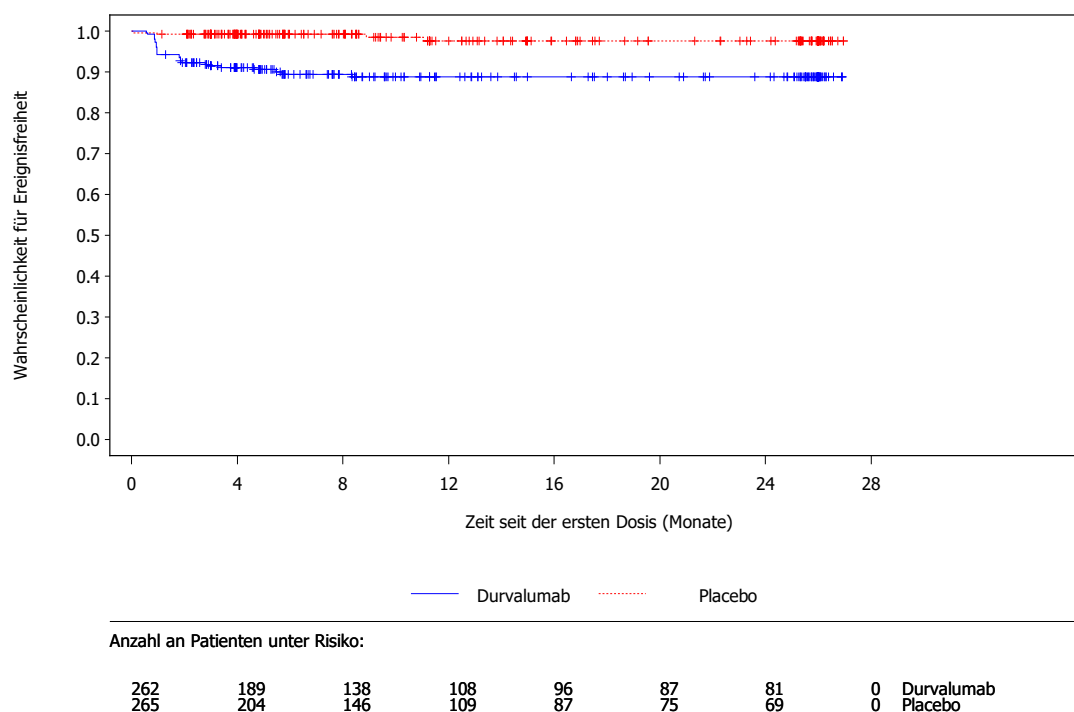


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, SOC: Endokrine Erkrankungen fallende PT: Hyperthyreose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

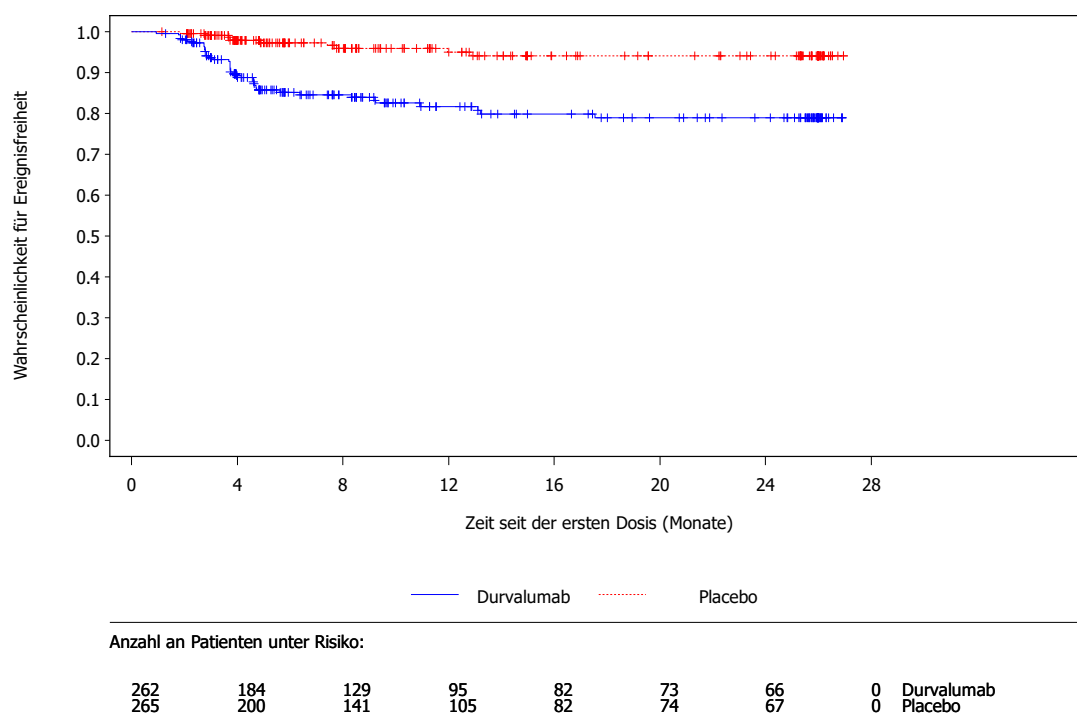


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, SOC: Endokrine Erkrankungen fallende PT: Hypothyreose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

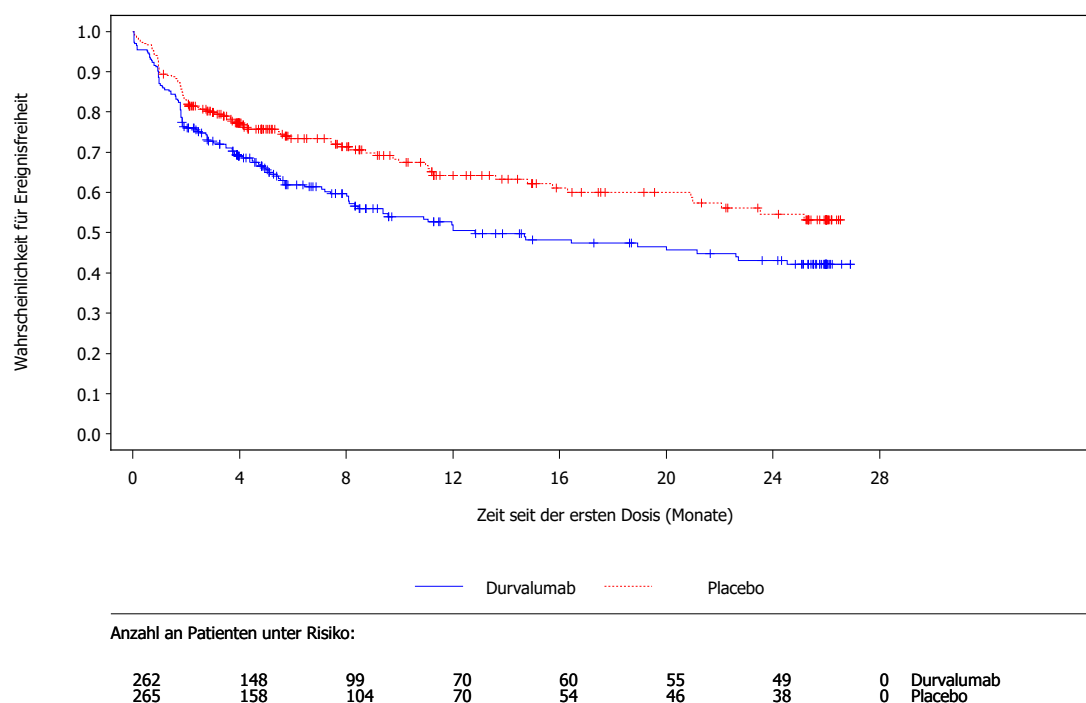


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

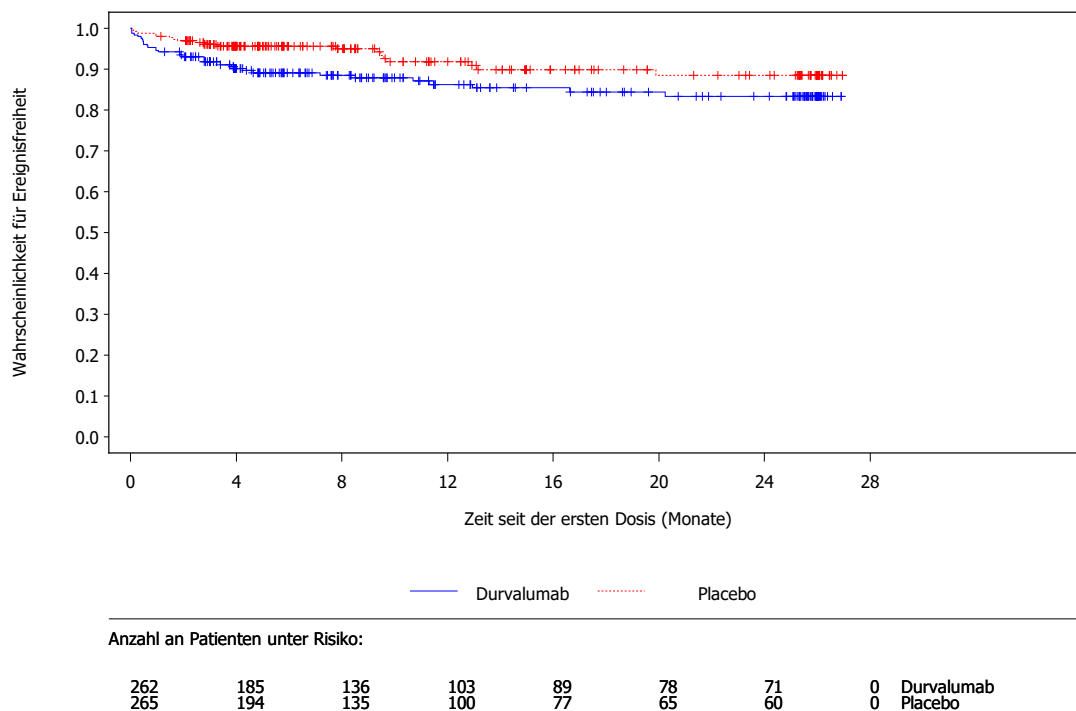


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes fallende PT: Pruritus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

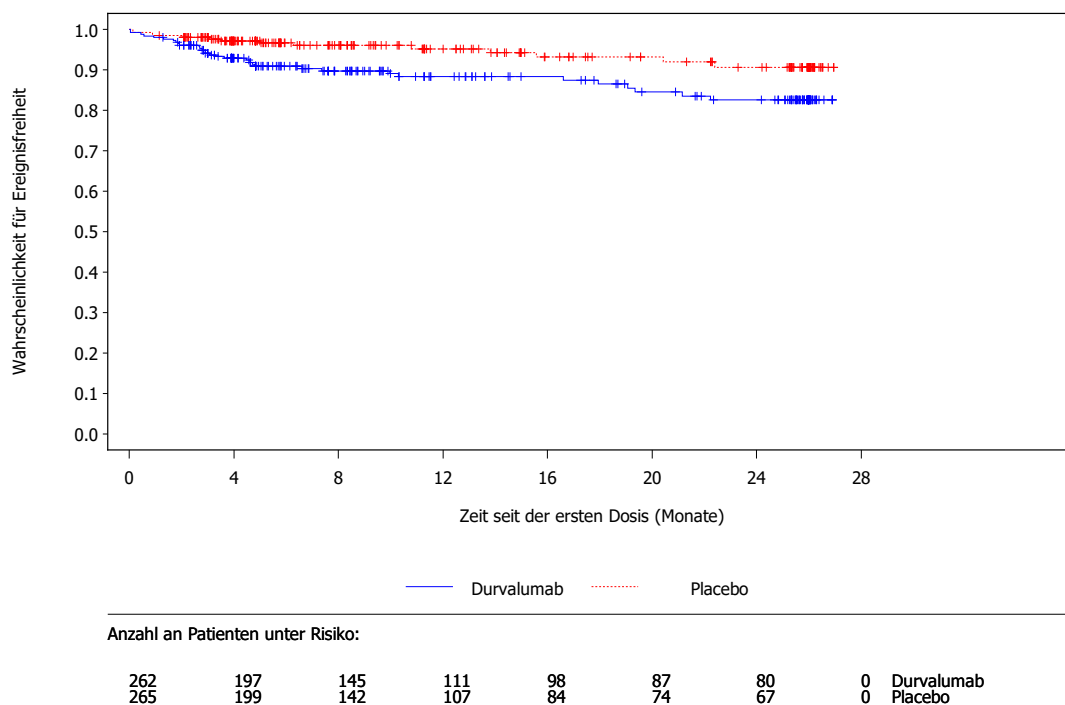


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, SOC: Herzerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

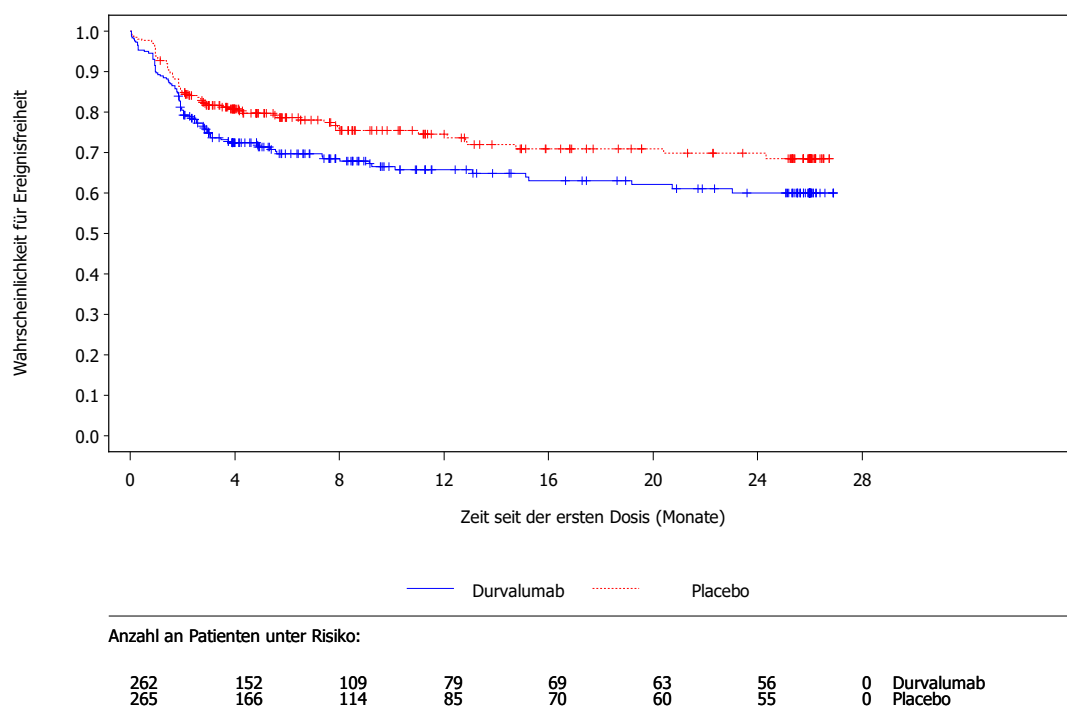


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (nach SOC und PT bei mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (5,3)	NA [NA; NA]	12 (4,5)	NA [NA; NA]	1,10 [0,51; 2,43] 0,8061
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (3,8)	NA [NA; NA]	4 (1,5)	NA [NA; NA]	2,40 [0,80; 8,76] 0,1263
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (5,7)	NA [NA; NA]	20 (7,5)	NA [NA; NA]	0,69 [0,35; 1,35] 0,2806
PT: Pneumonie	9 (3,4)	NA [NA; NA]	11 (4,2)	NA [NA; NA]	0,74 [0,30; 1,79] 0,5042

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SOC: Untersuchungen	10 (3,8)	NA [NA; NA]	6 (2,3)	NA [NA; NA]	1,55 [0,57; 4,55] 0,3956
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Bei Betrachtung der häufigen UE mit CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC oder PT (Häufigkeit von mindestens zehn Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: SUE (nach SOC und PT bei mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen) aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (9,2)	NA [NA; NA]	15 (5,7)	NA [NA; NA]	1,57 [0,83; 3,06] 0,1661
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (7,6)	NA [NA; NA]	19 (7,2)	NA [NA; NA]	0,96 [0,51; 1,82] 0,9109
PT: Pneumonie	12 (4,6)	NA [NA; NA]	10 (3,8)	NA [NA; NA]	1,10 [0,48; 2,61] 0,8201
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (6,5)	NA [NA; NA]	13 (4,9)	NA [NA; NA]	1,25 [0,61; 2,63] 0,5420
PT: Strahlenbedingte Pneumonitis	13 (5,0)	NA [NA; NA]	7 (2,6)	NA [NA; NA]	1,86 [0,76; 4,95] 0,1783
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Bei Betrachtung der häufigen SUE nach SOC oder PT (Häufigkeit von mindestens zehn Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: UESI jeglichen Schweregrades nach GT aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
GT: Andere seltene/verschiedene	3 (1,1)	NA [NA; NA]	2 (0,8)	NA [NA; NA]	1,46 [0,24; 11,07] 0,6779
GT: Dermatitis/ Hautausschlag	42 (16,0)	NA [NA; NA]	29 (10,9)	NA [NA; NA]	1,42 [0,89; 2,29] 0,1480
GT: Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3699
GT: Durchfall/Colitis	29 (11,1)	NA [NA; NA]	24 (9,1)	NA [NA; NA]	1,17 [0,68; 2,02] 0,5727
GT: Ereignisse der Bauchspeicheldrüse	1 (0,4)	NA [NA; NA]	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0,98 [0,04; 24,78] 0,9890
GT: Ereignisse der Nieren	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3145
GT: Hepatische Ereignisse	4 (1,5)	NA [NA; NA]	3 (1,1)	NA [NA; NA]	1,25 [0,28; 6,34] 0,7709
GT: Hyperthyreose Ereignisse	27 (10,3)	NA [NA; NA]	4 (1,5)	NA [NA; NA]	7,07 [2,76; 23,92] <0,0001
GT: Hypophysitis	2 (0,8)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,1614
GT: Hypothyreose Ereignisse	42 (16,0)	NA [NA; NA]	10 (3,8)	NA [NA; NA]	4,43 [2,32; 9,34] <0,0001
GT: Myokarditis	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3145
GT: Nebennieren- insuffizienz	3 (1,1)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0869

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
GT: Pneumonitis	43 (16,4)	NA [NA; NA]	17 (6,4)	NA [NA; NA]	2,59 [1,50; 4,66] 0,0006
GT: Thyreoiditis	3 (1,1)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0813
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Bei Betrachtung der häufigen UESI jeglichen Schweregrades nach GT wurden für die GT Hyperthyreose unter Durvalumab für 10,3% der Patient:innen und unter BSC für 1,5% der Patient:innen Ereignisse berichtet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 7,07 [2,76; 23,92] $p < 0,0001$).

Weiter wurden für die GT Hypothyreose unter Durvalumab für 16,0% der Patient:innen und unter BSC für 3,8% der Patient:innen Ereignisse berichtet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 4,43 [2,32; 9,34] $p < 0,0001$).

Für die GT Pneumonitis wurden unter Durvalumab für 16,4% der Patient:innen und unter BSC für 6,4% der Patient:innen Ereignisse berichtet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 2,59 [1,50; 4,66] $p = 0,0006$).

In Abbildung 19 bis Abbildung 21 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch signifikanten UESI jeglichen Schweregrades nach GT dargestellt.

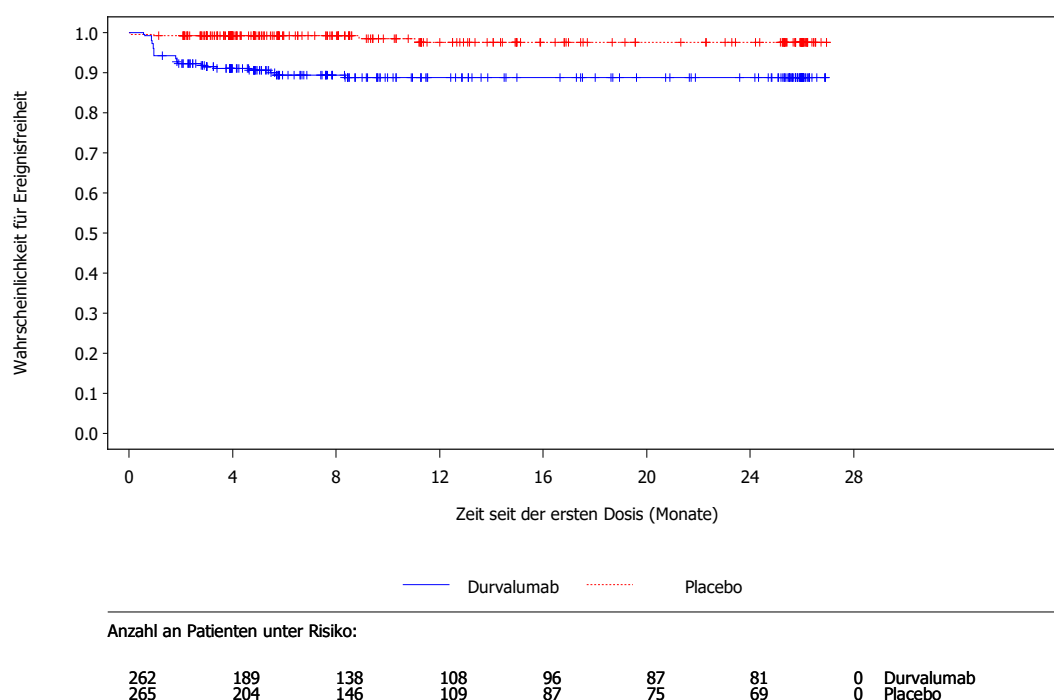


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UESI nach GT: Hyperthyreose Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

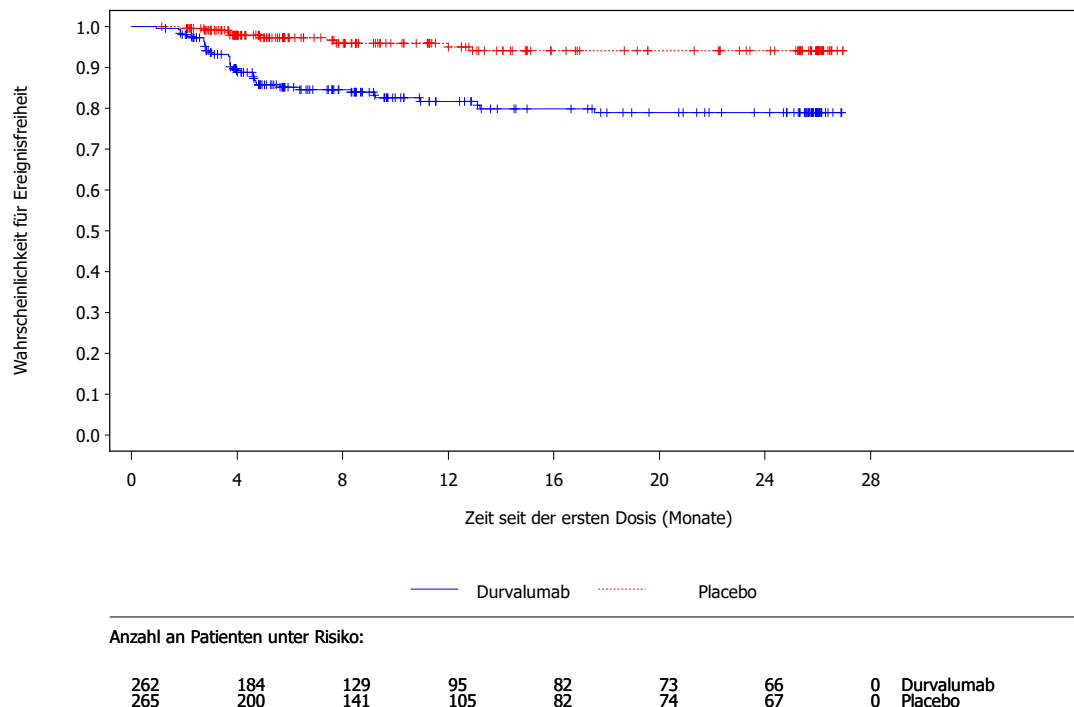


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UESI nach GT: Hypothyreose Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

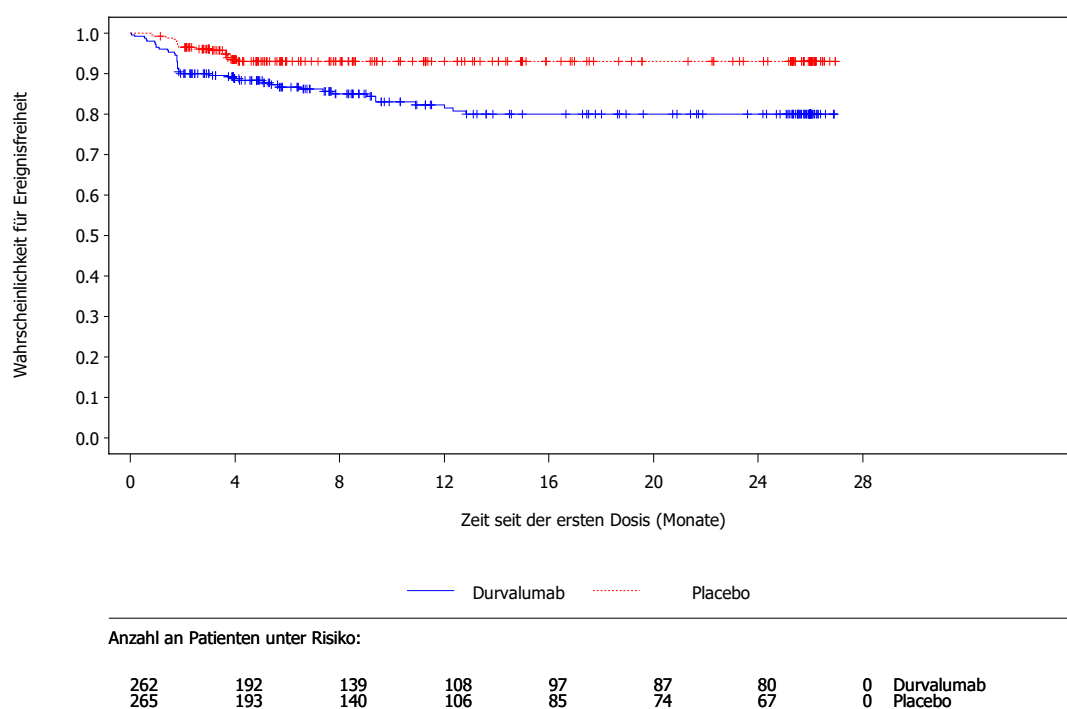


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UESI nach GT: Pneumonitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) nach GT aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
GT: Andere seltene/verschiedene	0 (0,0)	NA [NA; NA]	1 (0,4)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3201
GT: Dermatitis/ Hautausschlag	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3747
GT: Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3699
GT: Durchfall/Colitis	5 (1,9)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,0326
GT: Ereignisse der Bauchspeicheldrüse	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3295

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
GT: Hepatische Ereignisse	1 (0,4)	NA [NA; NA]	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0,88 [0,03; 22,18] 0,9266
GT: Hypophysitis	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3173
GT: Nebennieren- insuffizienz	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3146
GT: Pneumonitis	6 (2,3)	NA [NA; NA]	2 (0,8)	NA [NA; NA]	2,99 [0,69; 20,42] 0,1584
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die GT Durchfall/Colitis wurden unter Durvalumab für 1,9% der Patient:innen und unter BSC für 0% der Patient:innen Ereignisse berichtet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: NA [NA; NA] p=0,0326).

In der Abbildung 22 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das statistisch signifikante schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) nach GT dargestellt.

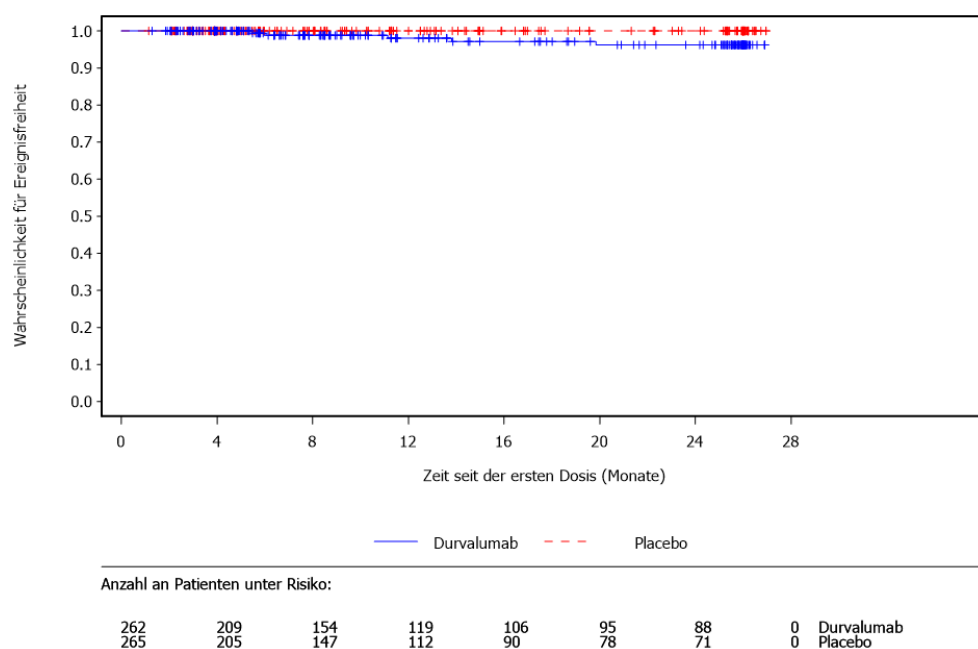


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) nach GT: Durchfall/Colitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Schwerwiegende UESI nach GT aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
GT: Andere seltene/verschiedene	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3144
GT: Durchfall/Colitis	2 (0,8)	NA [NA; NA]	1 (0,4)	NA [NA; NA]	1,80 [0,17; 38,76] 0,6270
GT: Hepatische Ereignisse	1 (0,4)	NA [NA; NA]	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0,88 [0,03; 22,18] 0,9266
GT: Hypophysitis	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3173
GT: Myokarditis	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3145

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
GT: Nebennieren- insuffizienz	1 (0,4)	NA [NA; NA]	0 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] 0,3146
GT: Pneumonitis	18 (6,9)	NA [NA; NA]	6 (2,3)	NA [NA; NA]	3,05 [1,28; 8,42] 0,0128
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Bei Betrachtung der häufigen schwerwiegenden UESI nach GT wurden für die GT Pneumonitis unter Durvalumab für 6,9% der Patient:innen und unter BSC für 2,3% der Patient:innen Ereignisse berichtet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 3,05 [1,28; 8,42] p=0,0128).

In der Abbildung 23 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das statistisch signifikante schwerwiegende UESI nach GT dargestellt.

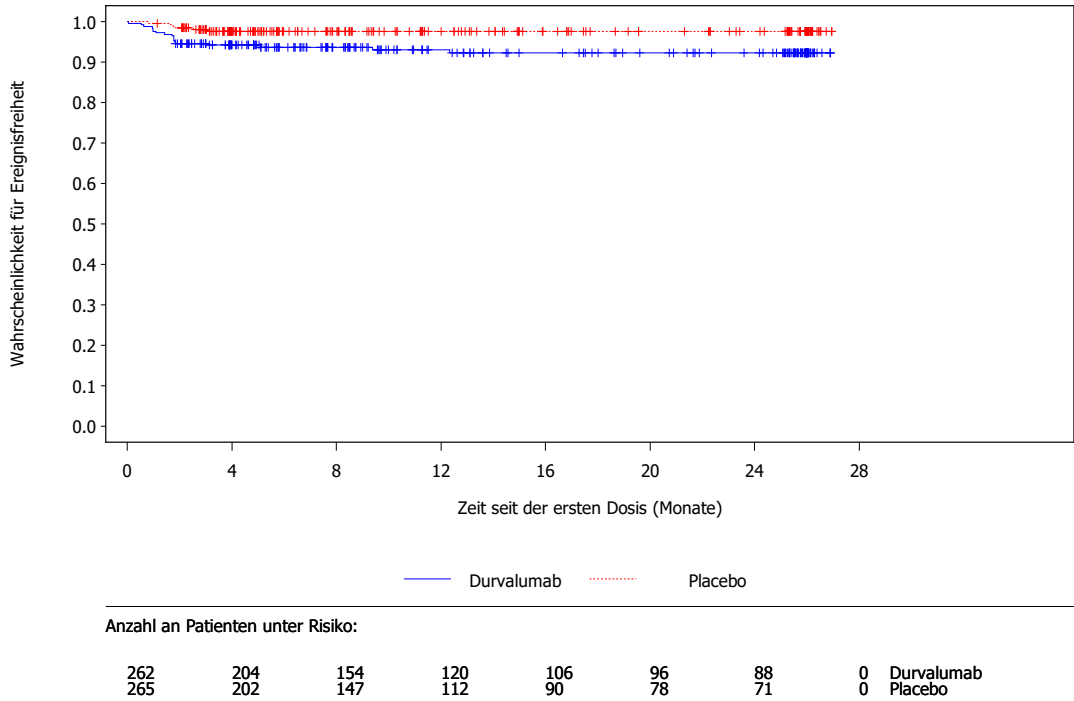


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwerwiegende UESI nach GT: Pneumonitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)	BSC (N=265)
SOC		
PT	n (%)	n (%)
Therapieabbruch aufgrund von UE gesamt	43 (16,4)	28 (10,6)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,4)	0
PT: Ermüdung	1 (0,4)	0
SOC: Endokrine Erkrankungen	1 (0,4)	0
PT: Hypothyreose	1 (0,4)	0
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (5,3)	3 (1,1)
PT: Akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,4)	0
PT: Immunvermittelte Lungenerkrankung	4 (1,5)	0
PT: Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,4)	0
PT: Pneumonitis	8 (3,1)	3 (1,1)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	1 (0,4)
PT: Akute Nierenschädigung	0	1 (0,4)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,4)	0
PT: Anämie	1 (0,4)	0
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,8)	3 (1,1)
PT: Diarrhö	2 (0,8)	0
PT: Gastritis	0	1 (0,4)
PT: Immunvermittelte Enterokolitis	0	1 (0,4)
PT: Kolitis	0	1 (0,4)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,8)	3 (1,1)
PT: Enzephalitis autoimmun	1 (0,4)	0
PT: Enzephalopathie	1 (0,4)	0
PT: Erkrankung des Nervensystems	0	1 (0,4)
PT: Leukenzephalopathie	0	1 (0,4)
PT: Metabolische Enzephalopathie	0	1 (0,4)
SOC: Gefäßerkrankungen	0	1 (0,4)
PT: Hypotonie	0	1 (0,4)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,8)	4 (1,5)
PT: Akute promyelozytäre Leukämie	0	1 (0,4)
PT: Chronische myeloische Leukämie	0	1 (0,4)

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)	BSC (N=265)
SOC		
PT	n (%)	n (%)
<i>PT: Paraneoplastisches Syndrom</i>	1 (0,4)	0
<i>PT: Plattenepithelkarzinom der Lunge</i>	0	1 (0,4)
<i>PT: Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx</i>	0	1 (0,4)
<i>PT: Prostatakarzinom</i>	1 (0,4)	0
SOC: Herzerkrankungen	2 (0,8)	1 (0,4)
<i>PT: Akuter Myokardinfarkt</i>	1 (0,4)	0
<i>PT: Herzinsuffizienz</i>	1 (0,4)	0
<i>PT: Herzinsuffizienz akut</i>	0	1 (0,4)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,5)	4 (1,5)
<i>PT: COVID-19</i>	0	1 (0,4)
<i>PT: Pneumocystis jirovecii-Pneumonie</i>	0	1 (0,4)
<i>PT: Pneumonie</i>	3 (1,1)	2 (0,8)
<i>PT: Pneumonie durch Bakterien</i>	1 (0,4)	0
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,8)	1 (0,4)
<i>PT: Cholestase</i>	1 (0,4)	0
<i>PT: Hepatitis</i>	0	1 (0,4)
<i>PT: Immunvermittelte Hepatitis</i>	1 (0,4)	0
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,4)	0
<i>PT: Delirium</i>	1 (0,4)	0
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,8)	1 (0,4)
<i>PT: Arthralgie</i>	1 (0,4)	0
<i>PT: Myalgie</i>	0	1 (0,4)
<i>PT: Schmerz in einer Extremität</i>	1 (0,4)	0
SOC: Untersuchungen	1 (0,4)	1 (0,4)
<i>PT: Thrombozytenzahl vermindert</i>	0	1 (0,4)
<i>PT: Transaminasen erhöht</i>	1 (0,4)	0
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (3,8)	5 (1,9)
<i>PT: Strahlenbedingte Pneumonitis</i>	10 (3,8)	5 (1,9)
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G		

Für die Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-32).

Nachfolgend werden ausschließlich die am meisten auftretenden Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT beschrieben (mindestens 3% in einem der Studienarme): In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten unter Durvalumab 14 Ereignisse (bei 5,3% der Patient:innen) und unter BSC 3 Ereignisse (bei 1,1% der Patient:innen) auf. Dabei entfielen im Durvalumab-Arm 8 Ereignisse auf den PT Pneumonitis, 4 auf den PT Immunvermittelte Lungenerkrankung und jeweils 1 Ereignis auf die PT Akute respiratorische Insuffizienz und Interstitielle Lungenerkrankung. Im BSC-Arm entfielen alle Ereignisse auf den PT Pneumonitis.

In der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen traten unter Durvalumab 10 Ereignisse (bei 3,8% der Patient:innen) und unter BSC 5 Ereignisse (bei 1,9% der Patient:innen) auf. Dabei entfielen sowohl im Durvalumab-Arm als auch im BSC-Arm alle Ereignisse auf den PT Strahlenbedingte Pneumonitis.

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

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.1.¹⁸

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie 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 ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA 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.

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

Tabelle 4-40: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	TNM-Stadium basierend auf IVRS	TNM-Stadium basierend auf eCRF	Erhalt einer PCI basierend auf IVRS	Erhalt einer PCI basierend auf eCRF	Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung	Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung	Vorherige Platin- Chemotherapie	Vorherige Strahlentherapie	Bestes Ansprechen auf cCRT	Geschlecht	Alter bei Randomisierung	PD-L1-Status	Raucherstatus	Abstammung	Geografische Region	WHO/ECOG-PS bei Studienbeginn
Mortalität																
Gesamtüberleben	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität																
Progressionsfreies Überleben	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Patientenberichtete Morbidität																
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-LC13	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PGIS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse																
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	TNM-Stadium basierend auf IVRS	TNM-Stadium basierend auf eCRF	Erhalt einer PCI basierend auf IVRS	Erhalt einer PCI basierend auf eCRF	Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung	Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung	Vorherige Platin- Chemotherapie	Vorherige Strahlentherapie	Bestes Ansprechen auf cCRT	Geschlecht	Alter bei Randomisierung	PD-L1-Status	Raucherstatus	Abstammung	Geografische Region	WHO/ECOG-PS bei Studienbeginn
Therapieabbruch aufgrund von UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI nach GT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) nach GT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUESI nach GT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.																

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-41 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-41: Ergebnis (1.Teil) des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die ADRIATIC-Studie

ADRIATIC-Studie Endpunkt	TNM-Stadium basierend auf IVRS	TNM-Stadium basierend auf eCRF	Erhalt einer PCI basierend auf IVRS	Erhalt einer PCI basierend auf eCRF	Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung	Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung	Vorherige Platin- Chemotherapie	Vorherige Strahlentherapie
Mortalität								
Gesamtüberleben	0,3261	0,5310	0,8576	0,8264	0,1193	0,0869	0,1656	0,8399
Morbidität: Progressionsfreies Überleben								
Progressionsfreies Überleben	0,8324	0,9078	0,6870	0,6768	0,1722	0,1208	0,1719	0,7740
Patientenberichtete Morbidität								
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	0,3810	0,5492	0,9649	0,9649	0,9751	0,6353	0,5524	0,0319
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Diarrhö	0,9435	0,9658	0,2290	0,2290	0,3877	0,4015	0,3407	0,4353
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	0,5886	0,5350	0,3292	0,3292	0,3942	0,1529	0,7653	0,3302
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Fatigue	0,7754	0,3867	0,0747	0,0747	0,2329	0,3395	0,4780	0,1413
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	0,8132	0,5492	0,5324	0,5324	0,6984	0,9123	0,9371	0,4462
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	0,4517	0,2129	0,7654	0,7654	0,9359	0,7536	0,1640	0,5295

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

ADRIATIC-Studie Endpunkt	TNM-Stadium basierend auf IVRS	TNM-Stadium basierend auf eCRF	Erhalt einer PCI basierend auf IVRS	Erhalt einer PCI basierend auf eCRF	Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung	Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung	Vorherige Platin- Chemotherapie	Vorherige Strahlentherapie
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Schmerzen	0,3274	0,4732	0,4994	0,4994	0,5911	0,3848	0,5978	0,8602
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Verstopfung	0,7805	0,7962	0,8522	0,8522	0,4719	0,6102	0,7939	0,5953
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	0,7256	0,6102	0,2344	0,2344	0,8093	0,9639	0,9415	0,1596
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Alopezie	0,5197	0,4703	0,5108	0,5108	0,6714	0,1766	0,9437	0,3214
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Dysphagie	0,8591	0,7712	0,2548	0,2548	0,0866	0,9885	0,5228	0,2388
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	0,4314	0,4091	0,3469	0,3469	0,0434	0,8904	0,8527	0,8148
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Husten	0,5967	0,4324	0,7137	0,7137	0,1991	0,0797	0,3626	0,1780
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe	0,9422	0,5766	0,4659	0,4659	0,6726	0,1646	0,4732	0,8093
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie	0,9503	0,5428	0,4055	0,4055	0,2162	0,1830	0,3346	0,5067

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

ADRIATIC-Studie Endpunkt	TNM-Stadium basierend auf IVRS	TNM-Stadium basierend auf eCRF	Erhalt einer PCI basierend auf IVRS	Erhalt einer PCI basierend auf eCRF	Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung	Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung	Vorherige Platin- Chemotherapie	Vorherige Strahlentherapie
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Schmerzen an anderen Stellen des Körpers	0,3938	0,2461	0,7066	0,7066	0,7332	0,4036	0,6498	0,8636
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Schmerzen im Arm oder in der Schulter	0,4272	0,3208	0,8202	0,8202	0,7891	0,4225	0,5706	0,9683
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in der Brust	0,9287	0,8827	0,6675	0,6675	0,5785	0,2062	0,7367	0,6198
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Wunden Mund	0,6067	0,8250	0,5039	0,5039	0,1883	0,2739	0,9704	0,9985
Zeit bis zur Verschlechterung EQ-5D VAS	0,3704	0,8750	0,1187	0,1187	0,1956	0,3501	0,4693	0,9975
Zeit bis zur Verschlechterung PGIS	0,2227	0,1135	0,9462	0,9462	0,8219	0,1412	0,0821	0,3918
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	0,4680	0,2079	0,9021	0,9021	0,9928	0,8630	0,2302	0,9604

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

ADRIATIC-Studie Endpunkt	TNM-Stadium basierend auf IVRS	TNM-Stadium basierend auf eCRF	Erhalt einer PCI basierend auf IVRS	Erhalt einer PCI basierend auf eCRF	Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung	Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung	Vorherige Platin- Chemotherapie	Vorherige Strahlentherapie
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	0,4743	0,2804	0,8209	0,8209	0,1828	0,0477	0,3559	0,4077
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	0,9006	0,7076	0,4132	0,4132	0,9118	0,6405	0,4757	0,9219
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Körperfunktion	0,1367	0,0755	0,3804	0,3804	0,7394	0,4118	0,4006	0,0772
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	0,2978	0,3585	0,8583	0,8583	0,2463	0,5327	0,1023	0,5294
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	0,9770	0,8267	0,6455	0,6455	0,5019	0,6005	0,4823	0,9062
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse								
UE	0,0788	0,0415	0,0321	0,0325	0,4649	0,6528	0,1422	0,9252
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,3034	0,4976	0,9956	0,9457	0,5386	0,7648	0,6967	0,7469
SUE	0,5085	0,5039	0,1918	0,2131	0,9645	0,7361	0,9021	0,7122
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,4424	0,6310	0,0376	0,0343	0,6927	0,1622	0,9833	0,1853

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

ADRIATIC-Studie Endpunkt	TNM-Stadium basierend auf IVRS	TNM-Stadium basierend auf eCRF	Erhalt einer PCI basierend auf IVRS	Erhalt einer PCI basierend auf eCRF	Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung	Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung	Vorherige Platin- Chemotherapie	Vorherige Strahlentherapie
UESI	0,2112	0,1708	0,6526	0,7713	0,2468	0,8379	0,7841	0,5004
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)	0,6560	0,6434	N.B.	N.B.	0,7014	0,8442	0,9158	0,8807
SUESI	0,4269	0,9804	N.B.	N.B.	0,2824	0,7421	0,6771	0,9534
UE nach SOC: Endokrine Erkrankungen	0,9517	0,9380	0,5627	0,9033	0,2421	0,6669	0,1886	0,4338
UE nach SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,6908	0,6268	0,7514	0,8166	0,1754	0,6196	0,2383	0,2995
UE nach SOC: Herzerkrankungen	0,6186	N.B.	0,4363	0,4531	0,3394	0,1401	0,5310	0,7971
UE nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,7900	0,6159	0,1242	0,1110	0,5083	0,9647	0,9555	0,3522
UE nach PT: Hyperthyreose	0,3358	0,3326	0,2999	0,2925	0,5106	0,4824	0,3803	0,8447
UE nach PT: Hypothyreose	0,8375	0,8172	0,6246	0,2920	0,0652	0,9255	0,0738	0,5451
UE nach PT: Pruritus	0,3920	0,9686	0,0163	0,0148	0,9753	0,4209	0,2342	0,2169
UESI nach GT: Andere seltene/verschiedene	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Dermatitis/Hautausschlag	0,4168	0,2182	0,4311	0,4570	0,5643	0,9962	0,2666	0,7691

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

ADRIATIC-Studie Endpunkt	TNM-Stadium basierend auf IVRS	TNM-Stadium basierend auf eCRF	Erhalt einer PCI basierend auf IVRS	Erhalt einer PCI basierend auf eCRF	Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung	Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung	Vorherige Platin- Chemotherapie	Vorherige Strahlentherapie
UESI nach GT: Diabetes mellitus Typ 1	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Durchfall/Colitis	0,3337	0,2952	0,9224	0,8514	0,6051	0,5662	0,5537	0,1514
UESI nach GT: Ereignisse der Bauchspeicheldrüse	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Ereignisse der Nieren	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Hepatische Ereignisse	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Hyperthyreose Ereignisse	0,3358	0,3326	0,2999	0,2925	0,5106	0,4824	0,3803	0,8447
UESI nach GT: Hypophysitis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Hypothyreose Ereignisse	0,8375	0,8172	0,6246	0,2920	0,0652	0,9255	0,0738	0,5451
UESI nach GT: Myokarditis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Nebenniereninsuffizienz	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Pneumonitis	0,4388	0,4467	0,0605	0,0561	0,8310	0,6622	0,2908	0,9866
UESI nach GT: Thyreoiditis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

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

ADRIATIC-Studie Endpunkt	TNM-Stadium basierend auf IVRS	TNM-Stadium basierend auf eCRF	Erhalt einer PCI basierend auf IVRS	Erhalt einer PCI basierend auf eCRF	Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung	Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung	Vorherige Platin- Chemotherapie	Vorherige Strahlentherapie
Schwere UESI nach GT: Andere seltene/verschiedene	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Dermatitis/Hautausschlag	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Diabetes mellitus Typ 1	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Durchfall/Colitis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Ereignisse der Bauchspeicheldrüse	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Hepatische Ereignisse	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Hypophysitis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Nebenniereninsuffizienz	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Pneumonitis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
SUESI nach GT: Andere seltene/verschiedene	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

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

ADRIATIC-Studie Endpunkt	TNM-Stadium basierend auf IVRS	TNM-Stadium basierend auf eCRF	Erhalt einer PCI basierend auf IVRS	Erhalt einer PCI basierend auf eCRF	Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung	Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung	Vorherige Platin- Chemotherapie	Vorherige Strahlentherapie
SUESI nach GT: Durchfall/Colitis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
SUESI nach GT: Hepatische Ereignisse	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
SUESI nach GT: Hypophysitis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
SUESI nach GT: Myokarditis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
SUESI nach GT: Nebenniereninsuffizienz	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
SUESI nach GT: Pneumonitis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,3112	0,9225	0,8675	0,7926
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G								

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

Tabelle 4-42: Ergebnis (2.Teil) des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die ADRIATIC-Studie

ADRIATIC-Studie Endpunkt	Bestes Ansprechen auf cCRT	Geschlecht	Alter bei Randomisierung	PD-L1-Status	Raucherstatus	Abstammung	Geografische Region	WHO/ECOG-PS bei Studienbeginn
Mortalität								
Gesamtüberleben	0,6773	0,5128	0,7272	0,2709	0,6862	0,8871	0,5618	0,0320
Morbidität: Progressionsfreies Überleben								
Progressionsfreies Überleben	0,2531	0,6700	0,9976	0,9286	0,6294	0,1904	0,2144	0,1296
Patientenberichtete Morbidität								
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	0,1701	0,1514	0,5668	0,2851	0,1747	0,2447	0,3843	0,2339
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Diarrhö	0,2751	0,0181	0,8103	0,7907	0,3694	0,9189	0,9603	0,8410
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	0,3365	0,1019	0,4170	0,4064	0,1554	0,9918	0,1592	0,5657
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Fatigue	0,0246	0,0956	0,3769	0,9198	0,7151	0,4182	0,7100	0,4047
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	0,7577	0,3262	0,1178	0,2521	0,3412	0,0539	0,0942	0,5765
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	0,6847	0,0086	0,5533	0,5127	0,0618	0,4662	0,7030	0,8400
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Schmerzen	0,8459	0,0829	0,5304	0,6899	0,7853	0,7249	0,9709	0,8384

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

ADRIATIC-Studie Endpunkt	Bestes Ansprechen auf cCRT	Geschlecht	Alter bei Randomisierung	PD-L1-Status	Raucherstatus	Abstammung	Geografische Region	WHO/ECOG-PS bei Studienbeginn
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Verstopfung	0,9071	0,1687	0,1421	0,1591	0,8654	0,4477	0,6300	0,4069
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	0,5498	0,6013	0,5233	0,2485	0,8269	0,5767	0,6695	0,2780
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Alopezie	0,9201	0,2623	0,8672	0,7369	0,3800	0,0752	0,1416	0,9732
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Dysphagie	0,3111	0,0237	0,5055	0,7065	0,3222	0,5141	0,7473	0,1398
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	0,7787	0,6671	0,2143	0,1290	0,7474	0,8373	0,5143	0,3179
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Husten	0,8482	0,5118	0,0652	0,0894	0,6049	0,9185	0,2908	0,9220
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe	0,3004	0,6328	0,9775	0,2002	0,6408	0,8357	0,5827	0,8993
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie	0,5430	0,6936	0,1167	0,9195	0,6533	0,9605	0,6949	0,7583
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Schmerzen an anderen Stellen des Körpers	0,9572	0,1826	0,6260	0,6542	0,8161	0,1097	0,4370	0,6377

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

ADRIATIC-Studie Endpunkt	Bestes Ansprechen auf cCRT	Geschlecht	Alter bei Randomisierung	PD-L1-Status	Raucherstatus	Abstammung	Geografische Region	WHO/ECOG-PS bei Studienbeginn
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Schmerzen im Arm oder in der Schulter	0,0737	0,1044	0,6057	0,0961	0,1774	0,7306	0,2264	0,4985
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in der Brust	0,9733	0,0164	0,4873	0,5829	0,3322	0,8046	0,7257	0,0916
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Wunder Mund	0,4834	0,6110	0,4037	0,7491	0,6291	0,9272	0,5847	0,7547
Zeit bis zur Verschlechterung EQ-5D VAS	0,9312	0,1920	0,9337	0,0699	0,7387	0,3090	0,1613	0,5873
Zeit bis zur Verschlechterung PGIS	0,0680	0,9564	0,9723	0,9433	0,0337	0,8662	0,4144	0,6993
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	0,9752	0,8937	0,0852	0,1929	0,9425	0,6266	0,5657	0,7462
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	0,2699	0,1816	0,2448	0,3830	0,1414	0,2086	0,3518	0,5641
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	0,3276	0,2824	0,0319	0,0934	0,5146	0,6240	0,7451	0,7850

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

ADRIATIC-Studie Endpunkt	Bestes Ansprechen auf cCRT	Geschlecht	Alter bei Randomisierung	PD-L1-Status	Raucherstatus	Abstammung	Geografische Region	WHO/ECOG-PS bei Studienbeginn
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Körperfunktion	0,7774	0,3316	0,7430	0,7434	0,8289	0,0646	0,1743	0,1860
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	0,1507	0,6738	0,4791	0,8823	0,6106	0,3821	0,5713	0,5864
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	0,7264	0,4583	0,0444	0,0106	0,3458	0,8679	0,3690	0,6855
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse								
UE	0,1929	0,0868	0,7454	0,0626	0,5131	0,7520	0,8854	0,3967
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	0,9224	0,2964	0,8436	0,4748	0,1304	0,9944	0,9783	0,8736
SUE	0,2321	0,9038	0,7698	0,6140	0,5578	0,9695	0,8896	0,9754
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,7613	0,9633	0,4124	0,7772	0,1839	0,0947	0,0578	0,6304
UESI	0,0466	0,2535	0,3531	0,4045	0,8472	0,0411	0,1671	0,1129
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3)	0,1142	0,7218	0,0724	N.B.	N.B.	0,5308	N.B.	0,1559
SUESI	0,9284	0,4170	0,3702	0,6425	N.B.	0,7442	0,9821	0,9011
UE nach SOC: Endokrine Erkrankungen	0,2238	0,5888	0,2817	0,7782	0,2819	0,9319	0,5148	0,3298

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

ADRIATIC-Studie Endpunkt	Bestes Ansprechen auf cCRT	Geschlecht	Alter bei Randomisierung	PD-L1-Status	Raucherstatus	Abstammung	Geografische Region	WHO/ECOG-PS bei Studienbeginn
UE nach SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,8377	0,4294	0,4397	0,7999	0,5716	0,2327	0,3818	0,7791
UE nach SOC: Herzerkrankungen	0,9464	0,2427	0,5055	0,9848	0,9645	0,5968	0,8513	0,7101
UE nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,1433	0,2888	0,3994	0,9376	0,8339	0,6998	0,8797	0,7840
UE nach PT: Hyperthyreose	0,2135	0,9034	0,4097	0,4363	N.B.	0,3638	0,2856	N.B.
UE nach PT: Hypothyreose	0,5237	0,3790	0,2499	0,5976	0,3854	0,7623	0,2375	0,9876
UE nach PT: Pruritus	0,0723	0,5831	0,8979	0,7289	0,5452	0,5964	0,7577	0,8269
UESI nach GT: Andere seltene/verschiedene	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Dermatitis/Hautausschlag	0,2887	0,1137	0,6742	0,1768	N.B.	0,4091	0,4804	0,2318
UESI nach GT: Diabetes mellitus Typ 1	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Durchfall/Colitis	0,0541	0,6440	0,9044	0,7230	0,4462	0,8137	0,9578	0,9911
UESI nach GT: Ereignisse der Bauchspeicheldrüse	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Ereignisse der Nieren	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

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

ADRIATIC-Studie Endpunkt	Bestes Ansprechen auf cCRT	Geschlecht	Alter bei Randomisierung	PD-L1-Status	Raucherstatus	Abstammung	Geografische Region	WHO/ECOG-PS bei Studienbeginn
UESI nach GT: Hepatische Ereignisse	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Hyperthyreose Ereignisse	0,2135	0,9034	0,4097	0,4363	N.B.	0,3638	0,2856	N.B.
UESI nach GT: Hypophysitis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Hypothyreose Ereignisse	0,5237	0,3790	0,2499	0,5976	0,3854	0,7623	0,2375	0,9876
UESI nach GT: Myokarditis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Nebenniereninsuffizienz	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI nach GT: Pneumonitis	0,9567	0,5486	0,5259	0,6253	0,4380	0,1187	0,3657	0,6217
UESI nach GT: Thyreoiditis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Andere seltene/verschiedene	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Dermatitis/Hautausschlag	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Diabetes mellitus Typ 1	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Durchfall/Colitis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Ereignisse der Bauchspeicheldrüse	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

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

ADRIATIC-Studie Endpunkt	Bestes Ansprechen auf cCRT	Geschlecht	Alter bei Randomisierung	PD-L1-Status	Raucherstatus	Abstammung	Geografische Region	WHO/ECOG-PS bei Studienbeginn
Schwere UESI nach GT: Hepatische Ereignisse	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Hypophysitis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Nebenniereninsuffizienz	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI nach GT: Pneumonitis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
SUESI nach GT: Andere seltene/verschiedene	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
SUESI nach GT: Durchfall/Colitis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
SUESI nach GT: Hepatische Ereignisse	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
SUESI nach GT: Hypophysitis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
SUESI nach GT: Myokarditis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
SUESI nach GT: Nebenniereninsuffizienz	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
SUESI nach GT: Pneumonitis	0,6298	0,6421	0,8037	0,8062	N.B.	0,3470	0,5343	0,9699
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G								

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 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Subgruppenanalysen werden gemäß der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Den Modulvorlagen entsprechend werden Subgruppenanalysen nur dann dargestellt und 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. Für UE nach SOC und PT werden Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt.

In Tabelle 4-41 und Tabelle 4-42 werden die p-Werte aller durchgeführten Interaktionstests dargestellt. Im Nachfolgenden werden die Subgruppenanalysen, deren Interaktionstests statistisch signifikant sind ($p\text{-Wert} < 0,05$), zusammenfassend beschrieben und die Ergebnisse detailliert tabellarisch dargestellt. Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p\text{-Wert} \geq 0,05$) sowie alle Kaplan-Meier-Plots werden ergänzend in Anhang 4-G berichtet; diese Analysen haben keine Auswirkung auf das Gesamtfazit.

Zu beachten ist, dass unter Annahme der Unabhängigkeit im Mittel 5% der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Ergebnis ($p < 0,05$) führen. Es wurden mehr als 1.180 Subgruppenanalysen durchgeführt. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ist somit mit ca. 59 falsch positiven Ergebnissen (Fehler erster Art) zu rechnen. Insgesamt wiesen 22 Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Interaktionstest auf.

4.3.1.3.2.1 TNM-Stadium basierend auf IVRS und eCRF

Für die Subgruppenanalyse TNM-Stadium basierend auf IVRS zeigten sich keine statistisch signifikanten Analysen.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Subgruppe TNM-Stadium basierend auf eCRF je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
UE - Interaktions-p-Wert: 0,0415					
Stadium I/II	29/33 (87,9)	1,1 [0,8; 1,9]	32/34 (94,1)	1,0 [0,7; 1,6]	0,73 [0,44; 1,20] 0,2155
Stadium III	218/229 (95,2)	1,0 [0,9; 1,0]	202/231 (87,4)	1,0 [1,0; 1,3]	1,28 [1,05; 1,55] 0,0131
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die Subgruppe TNM-Status nach eCRF-Bewertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert für die Analyse der UE Gesamtrate. Der Effekt für Patient:innen mit einem TNM-Stadium III war statistisch signifikant und gleichgerichtet zur Hauptanalyse, während sich für Patient:innen im TNM-Stadium I/II keine statistische Signifikanz zeigte. Somit wird von einer nicht-fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Erhalt einer PCI basierend auf IVRS und eCRF

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Subgruppe Erhalt einer PCI basierend auf IVRS je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
UE - Interaktions-p-Wert: 0,0321					
Ja	135/141 (95,7)	1,0 [0,7; 1,0]	134/143 (93,7)	0,9 [0,9; 1,0]	0,97 [0,76; 1,23] 0,7900

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	112/121 (92,6)	1,0 [1,0; 1,5]	100/122 (82,0)	1,7 [1,0; 1,8]	1,44 [1,10; 1,89] 0,0086
UE nach PT: Pruritus - Interaktions-p-Wert: 0,0163					
Ja	16/141 (11,3)	NA [NA; NA]	15/143 (10,5)	NA [NA; NA]	1,05 [0,52; 2,14] 0,8959
Nein	18/121 (14,9)	NA [NA; NA]	4/122 (3,3)	NA [NA; NA]	4,66 [1,74; 16,12] 0,0015
Therapieabbruch aufgrund von UE - Interaktions-p-Wert: 0,0376					
Ja	24/141 (17,0)	NA [NA; NA]	22/143 (15,4)	NA [NA; NA]	1,04 [0,58; 1,87] 0,8931
Nein	19/121 (15,7)	NA [NA; NA]	6/122 (4,9)	NA [NA; NA]	3,15 [1,33; 8,65] 0,0080
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Subgruppe Erhalt einer PCI basierend auf eCRF je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
UE - Interaktions-p-Wert: 0,0325					
Ja	135/141 (95,7)	1,0 [0,7; 1,0]	133/142 (93,7)	0,9 [0,8; 1,0]	0,97 [0,76; 1,23] 0,7796
Nein	112/121 (92,6)	1,0 [1,0; 1,5]	101/123 (82,1)	1,7 [1,0; 1,8]	1,43 [1,09; 1,88] 0,0090
UE nach PT: Pruritus - Interaktions-p-Wert: 0,0148					
Ja	16/141 (11,3)	NA [NA; NA]	15/142 (10,6)	NA [NA; NA]	1,04 [0,51; 2,12] 0,9168

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Nein	18/121 (14,9)	NA [NA; NA]	4/123 (3,3)	NA [NA; NA]	4,71 [1,76; 16,30] 0,0013
Therapieabbruch aufgrund von UE - Interaktions-p-Wert: 0,0343					
Ja	24/141 (17,0)	NA [NA; NA]	22/142 (15,5)	NA [NA; NA]	1,03 [0,58; 1,85] 0,9164
Nein	19/121 (15,7)	NA [NA; NA]	6/123 (4,9)	NA [NA; NA]	3,18 [1,34; 8,74] 0,0074
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die Subgruppen Erhalt einer PCI basierend auf IVRS und eCRF zeigten sich statistisch signifikante Interaktions-p-Werte für die Analysen der UE Gesamtrate, Therapieabbruch nach UE sowie für den PT Pruritus. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für Patient:innen ohne PCI, wobei die Ergebnisse gleichgerichtet mit denen der Hauptanalysen sind. Insgesamt wird daher von nicht-fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Subgruppe Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe - Interaktions-p-Wert: 0,0434					
<14 Tage	27/32 (84,4)	1,1 [0,3; 1,4]	20/32 (62,5)	1,6 [0,7; 5,5]	2,12 [1,19; 3,84] 0,0107
≥14 bis <28 Tage	53/79 (67,1)	1,4 [0,9; 2,7]	50/80 (62,5)	1,7 [0,7; 4,5]	1,26 [0,86; 1,86] 0,2391

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
≥28 Tage	104/153 (68,0)	1,1 [0,7; 1,6]	97/154 (63,0)	1,2 [0,7; 1,8]	0,95 [0,72; 1,26] 0,7295
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die Subgruppe Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-LC13 in der Domäne Dyspnoe. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit <14 Tage, wobei das Ergebnis gleichgerichtet mit dem der Hauptanalyse ist. Insgesamt wird daher von einer nicht-fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.4 Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Subgruppe Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus - Interaktions-p-Wert: 0,0477					
<28 Tage	12/16 (75,0)	1,8 [0,9; 3,6]	10/24 (41,7)	NA [NA; NA]	3,31 [1,43; 7,86] 0,0058
≥28 bis <56 Tage	52/104 (50,0)	2,8 [1,9; 10,1]	49/104 (47,1)	1,9 [1,8; 8,3]	0,87 [0,59; 1,29] 0,4817
≥56 bis <84 Tage	52/98 (53,1)	3,7 [1,9; 11,1]	34/76 (44,7)	4,6 [2,7; 36,9]	1,14 [0,74; 1,77] 0,5482

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
≥84 Tage	27/46 (58,7)	3,6 [1,0; 8,2]	37/62 (59,7)	2,8 [1,0; 11,0]	1,07 [0,65; 1,76] 0,7826
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die Subgruppe Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-LC13 in der Domäne Globaler Gesundheitsstatus. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit <28 Tage, wobei das Ergebnis gleichgerichtet mit dem der Hauptanalyse ist. Insgesamt wird von einer nicht-fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.5 Vorherige Platin-Chemotherapie

Für die Subgruppenanalyse zur vorherigen Platin-Chemotherapie zeigten sich keine statistisch signifikanten Analysen.

4.3.1.3.2.6 Vorherige Strahlentherapie

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Subgruppe vorherige Strahlentherapie je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Appetitverlust - Interaktions-p-Wert: 0,0319					
Täglich	90/195 (46,2)	7,3 [5,5; 14,7]	81/187 (43,3)	7,4 [4,6; 11,9]	0,96 [0,71; 1,30] 0,7830

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zweimal täglich	41/69 (59,4)	1,9 [1,8; 2,9]	34/79 (43,0)	8,2 [2,7; NA]	1,74 [1,11; 2,76] 0,0168
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die Subgruppe vorherige Strahlentherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-LC13 in der Domäne Appetitverlust. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für Patient:innen mit zweimal täglicher Bestrahlung, wobei das Ergebnis gleichgerichtet mit dem der Hauptanalyse ist. Insgesamt wird daher von einer nicht-fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.7 Bestes Ansprechen auf cCRT

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Subgruppe Bestes Ansprechen auf cCRT je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264) ^a		BSC (N=266) ^a		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Fatigue - Interaktions-p-Wert: 0,0246					
CR	16/31 (51,6)	2,7 [1,8; 11,0]	19/34 (55,9)	1,0 [0,9; 1,9]	0,49 [0,25; 0,96] 0,0379
PR	119/191 (62,3)	1,9 [1,8; 3,7]	121/200 (60,5)	2,8 [1,9; 3,7]	1,12 [0,87; 1,44] 0,3786
Stabile Erkrankung	24/42 (57,1)	1,9 [0,9; 4,5]	13/32 (40,6)	12,8 [1,0; NA]	1,75 [0,91; 3,54] 0,0966

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264) ^a		BSC (N=266) ^a		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
UESI - Interaktions-p-Wert: - Interaktions-p-Wert: 0,0466					
CR	19/31 (61,3)	7,7 [1,8; 23,0]	11/34 (32,4)	NA [NA; NA]	2,26 [1,09; 4,92] 0,0275
PR	91/189 (48,1)	9,0 [5,5; NA]	59/199 (29,6)	NA [NA; NA]	1,85 [1,33; 2,57] 0,0002
Stabile Erkrankung	24/42 (57,1)	9,2 [2,9; 19,8]	3/32 (9,4)	NA [NA; NA]	7,21 [2,52; 30,35] <0,0001
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) a: Für alle Analysen zur Mortalität, Morbidität, patientenberichteten Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das FAS herangezogen (Durvalumab-Arm N=264, BSC-Arm N=266). Für die Sicherheit wird das SAS herangezogen (Durvalumab-Arm N=262, BSC-Arm N=265). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die Subgruppe bestes Ansprechen auf cCRT zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 in der Domäne Fatigue. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für Patient:innen mit vollständigem Ansprechen (*Complete Response*, CR). Des Weiteren zeigt sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert für die Analyse der UESI jeglichen Schweregrades. Für sämtliche Ausprägungen der Subgruppe bestes Ansprechen auf cCRT zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede, wobei die Effekte gleichgerichtet mit denen der Hauptanalyse sind. Insgesamt wird von nicht-fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

4.3.1.3.2.8 Geschlecht

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Subgruppe Geschlecht je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Diarrhö - Interaktions-p-Wert: 0,0181					
Männer	64/178 (36,0)	33,2 [12,8; NA]	54/188 (28,7)	29,4 [15,6; NA]	1,18 [0,82; 1,70] 0,3723
Frauen	23/86 (26,7)	24,0 [11,0; NA]	28/78 (35,9)	9,1 [3,7; 22,0]	0,53 [0,30; 0,92] 0,0251
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit - Interaktions-p-Wert: 0,0086					
Männer	101/178 (56,7)	5,5 [3,6; 6,5]	78/188 (41,5)	11,9 [7,3; 35,8]	1,52 [1,13; 2,06] 0,0052
Frauen	33/86 (38,4)	6,4 [3,7; 12,9]	36/78 (46,2)	6,4 [3,6; 8,2]	0,72 [0,45; 1,16] 0,1751
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Dysphagie - Interaktions-p-Wert: 0,0237					
Männer	69/178 (38,8)	27,5 [14,8; NA]	54/188 (28,7)	NA [NA; NA]	1,22 [0,86; 1,75] 0,2703
Frauen	23/86 (26,7)	NA [NA; NA]	30/78 (38,5)	7,3 [1,8; 31,3]	0,58 [0,33; 0,99] 0,0477
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in der Brust - Interaktions-p-Wert: 0,0164					
Männer	99/178 (55,6)	5,5 [2,7; 9,1]	87/188 (46,3)	9,1 [2,8; 13,8]	1,11 [0,84; 1,49] 0,4602
Frauen	30/86 (34,9)	14,8 [2,8; NA]	36/78 (46,2)	1,4 [0,9; 5,5]	0,56 [0,34; 0,91] 0,0187
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die Subgruppe Geschlecht zeigten sich statistisch signifikante Interaktions-p-Werte für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-LC13 in verschiedenen Domänen. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl

für die weiblichen als auch die männlichen Patient:innen. Insgesamt wird von nicht-fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

4.3.1.3.2.9 Alter bei Randomisierung

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Subgruppe Alter bei Randomisierung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion - Interaktions-p-Wert: 0,0319					
<65 Jahre	81/160 (50,6)	5,5 [4,5; 11,9]	84/162 (51,9)	4,6 [2,8; 7,4]	0,80 [0,59; 1,08] 0,1423
≥65 Jahre	59/104 (56,7)	3,7 [2,8; 5,6]	52/104 (50,0)	5,5 [3,7; 11,0]	1,35 [0,93; 1,97] 0,1153
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion - Interaktions-p-Wert: 0,0444					
<65 Jahre	86/160 (53,8)	6,6 [3,6; 10,1]	86/162 (53,1)	4,6 [2,8; 8,3]	0,88 [0,65; 1,18] 0,3895
≥65 Jahre	54/104 (51,9)	2,8 [1,8; 5,5]	46/104 (44,2)	6,4 [3,7; 18,3]	1,46 [0,98; 2,16] 0,0613
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die Subgruppe Alter bei Randomisierung zeigten sich statistisch signifikante Interaktions-p-Werte für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 in verschiedenen Domänen. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den jeweiligen Ausprägungen und es wird von nicht-fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

4.3.1.3.2.10 PD-L1-Status

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Subgruppe PD-L1-Status je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion - Interaktions-p-Wert: 0,0106					
TC und IC <1%	40/78 (51,3)	8,2 [2,7; 22,9]	43/73 (58,9)	4,5 [2,7; 7,3]	0,71 [0,46; 1,10] 0,1218
TC oder IC ≥1%	54/84 (64,3)	3,7 [2,7; 6,4]	46/98 (46,9)	11,0 [4,6; 15,6]	1,53 [1,03; 2,27] 0,0354
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die Subgruppe PD-L1-Status zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 in der Domäne Soziale Funktion. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die Patient:innen mit TC oder IC ≥1%, wobei dieser Effekt gleichgerichtet zu dem der Hauptanalyse ist. Insgesamt wird von einer nicht-fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.11 Raucherstatus

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Subgruppe Raucherstatus je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung PGIS - Interaktions-p-Wert: 0,0337					
Raucher	115/241 (47,7)	5,5 [3,6; 9,1]	116/240 (48,3)	5,5 [3,6; 5,6]	1,02 [0,79; 1,32] 0,8913

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Nichtraucher	17/23 (73,9)	1,8 [1,8; 1,9]	11/26 (42,3)	3,6 [1,8; NA]	2,40 [1,14; 5,28] 0,0218
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die Subgruppe Raucherstatus zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des PGIS. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für Nichtraucher. Insgesamt wird von einer nicht-fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.12 Abstammung

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Subgruppe Abstammung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=262)		BSC (N=265)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
UESI - Interaktions-p-Wert: 0,0411					
Weiß	72/128 (56,3)	5,3 [3,4; 12,0]	33/137 (24,1)	NA [NA; NA]	2,87 [1,91; 4,38] <0,0001
Schwarz/Afroamerikanisch	1/1 (100,0)	2,8 [NA; NA]	0/3 (0,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Asiatisch	61/131 (46,6)	10,9 [7,9; NA]	39/121 (32,2)	NA [NA; NA]	1,57 [1,06; 2,37] 0,0249
Andere	0/2 (0,0)	NA [NA; NA]	1/4 (25,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die Subgruppe Abstammung zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert für die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines UESI jeglichen Schweregrades. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für Patient:innen weißer und asiatischer Abstammung, wobei die Effekte gleichgerichtet mit denen der Hauptanalyse sind. Insgesamt wird von nicht-fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

4.3.1.3.2.13 Geografische Region

Für die Subgruppenanalyse der geografischen Region zeigten sich keine statistisch signifikanten Analysen.

4.3.1.3.2.14 WHO/ECOG-Leistungsstatus (ECOG-PS) bei Studienbeginn

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Subgruppe WHO/ECOG-Leistungsstatus (ECOG-PS) bei Studienbeginn je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264)		BSC (N=266)		Durvalumab vs. BSC
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamtüberleben - Interaktions-p-Wert: 0,0320					
0	48/133 (36,1)	NA [NA; NA]	74/131 (56,5)	29,4 [22,6; 42,5]	0,55 [0,38; 0,79] 0,0011
1	67/131 (51,1)	40,4 [26,6; NA]	72/135 (53,3)	34,6 [25,7; 44,8]	0,94 [0,67; 1,31] 0,7235
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die Subgruppe WHO/ECOG-PS bei Studienbeginn zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert für die Analyse des Gesamtüberlebens. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für Patient:innen mit einem ECOG 0-Status, wobei dieser Effekt gleichgerichtet mit dem der Hauptanalyse ist. Insgesamt wird von einer nicht-fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Quellen:

- Klinischer CSR (16)
- Studienpublikation (12)
- Studienregistereinträge (17, 18)

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

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 etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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- bzw. 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.**

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.

Tabelle 4-56: 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 4-57: 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>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-58: 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 4-59: 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.

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.

Tabelle 4-60: 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 Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

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.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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

*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 etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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.**

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 4-61: 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.

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.

Tabelle 4-62: 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.

Tabelle 4-63: 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 4-64: 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei 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 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.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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

*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 etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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.

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.

Tabelle 4-65: 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.

Tabelle 4-66: 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.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 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.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab wurde eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie verwendet. Diese gemäß ICH GCP durchgeführte RCT entspricht grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der

höchstmöglichen Evidenzstufe für eine RCT. Die Qualität und Validität der Studiendaten wurden durch kontinuierliches Monitoring der Zentren, gezielte Fortbildung des Studienpersonals, Verwendung spezifischer Datenmanagementprozeduren, Audits und Inspektionen sichergestellt.

Eine Verblindung der Patient:innen und der behandelnden Personen war gegeben. Der Sponsor blieb während der Durchführung der Studie verblindet. Das Verzerrungspotenzial der Studie ist als niedrig einzustufen. Die Studienqualität ist damit als hoch anzusehen.

Das Gesamtüberleben ist patientenrelevant und kann verlässlich und objektiv erhoben werden. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben ist objektiv anhand definierter Beurteilungskriterien quantifizierbar. Beide Endpunkte sind als niedrig verzerrt zu bewerten.

Die Endpunkte patientenberichtete Morbidität sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS und PGIS erfasst. Die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Angaben zur Validität der Messinstrumente, sowie zu den Schwellenwerten für klinisch relevante Veränderungen, sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Die Erfassung der UE erfolgte nach internationalem Standard detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können. Für die Einteilung der UE in SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der UE möglich ist.

Auf Grundlage der dargestellten Evidenz lässt sich insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten.

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, d. h., 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 ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Phänotypisch wird unterschieden zwischen dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) und dem SCLC. Mindestens 3.500 Frauen und 4.800 Männer erkranken in Deutschland jährlich erstmals an einem SCLC (6). Das SCLC ist durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsprogredienz charakterisiert, was einerseits zu einer hohen Sensibilität des Tumors gegenüber Chemo- und Radiotherapie, andererseits zu einer frühen Disseminierung und hohen Rezidivraten führt (6). Dadurch ist das SCLC mit einer schlechten Prognose verbunden, welche stark vom Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose abhängig ist. Im frühen bzw. lokal fortgeschrittenen SCLC-Stadium I-III besteht zwar generell ein kurativer Anspruch, die 5-Jahres-Überlebensraten für Patient:innen im Stadium III liegen dennoch nur bei 35% (5, 6). Die Prognose der Patient:innen mit den zurzeit bestehenden kurativen Therapieoptionen ist somit immer noch unbefriedigend, sodass eine Erweiterung dieser Optionen in Verbindung mit einer Verbesserung der Überlebensprognose dringend erforderlich ist.

Zur Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die Ergebnisse der ADRIATIC-Studie herangezogen. Die Population der ADRIATIC-Studie ist bezüglich der epidemiologischen Charakteristika überwiegend mit den Patient:innen in der Indikation LS-SCLC in Deutschland vergleichbar und die Ergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Tabelle 4-67 zeigt die Ergebnisse der ADRIATIC-Studie, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264) ^a		BSC (N=266) ^a		Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
Mortalität						
Gesamtüberleben	115 (43,6)	55,9 [37,3; NA]	146 (54,9)	33,4 [25,5; 39,9]	0,72 [0,56; 0,92] 0,0075	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben	139 (52,7)	16,6 [10,2; 28,2]	169 (63,5)	9,2 [7,4; 12,9]	0,76 [0,61; 0,95] 0,0161	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Patientenberichtete Morbidität ^b – EORTC QLQ-LC13						
Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13 Schmerzen im Arm oder in der Schulter	125 (47,3)	8,3 [5,6; 14,7]	143 (53,8)	4,5 [1,8; 6,4]	0,70 [0,55; 0,89] 0,0036	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit ^c						
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	69 (26,3)	NA [NA; NA]	68 (25,7)	NA [NA; NA]	0,97 [0,70; 1,36] 0,8786	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	78 (29,8)	NA [NA; NA]	64 (24,2)	NA [NA; NA]	1,20 [0,86; 1,67] 0,2864	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	43 (16,4)	NA [NA; NA]	28 (10,6)	NA [NA; NA]	1,49 [0,93; 2,43] 0,0982	
UESI gesamt	134 (51,1)	9,0 [5,7; 13,2]	73 (27,5)	NA [NA; NA]	2,13 [1,60; 2,84] <0,0001	
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3)	16 (6,1)	NA [NA; NA]	4 (1,5)	NA [NA; NA]	3,86 [1,41; 13,47] 0,0093	
SUESI	25 (9,5)	NA [NA; NA]	8 (3,0)	NA [NA; NA]	3,15 [1,49; 7,47] 0,0029	
Datenschnitt: 15. Januar 2024 (präspezifiziert)						
a: Für alle Analysen zur Mortalität, Morbidität, patientenberichteten Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das FAS herangezogen (Durvalumab-Arm N=264, BSC-Arm N=266). Für die Sicherheit wird das SAS herangezogen (Durvalumab-Arm N=262, BSC-Arm N=265).						
b: Es werden ausschließlich statistisch signifikante Analysen dargestellt, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.						

ADRIATIC-Studie	Durvalumab (N=264) ^a		BSC (N=266) ^a		Durvalumab vs. BSC	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
c: Die Ableitung des Zusatznutzens/Schaden für die Sicherheit basiert ausschließlich auf den Gesamtraten. Alle weiteren Ergebnisse sind dem Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G						

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung von grundlegender Bedeutung für die Patient:innen (1-3).

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 28% reduziert (HR [95%-KI]: 0,72 [0,56; 0,92] p=0,0075). Es zeigt sich ein deutlicher und klinisch relevanter Rückgang der Sterblichkeit. Die mediane Überlebenszeit betrug im Durvalumab-Arm 55,9 Monate, im BSC-Arm waren es 33,4 Monate. Somit war das mediane Überleben im Durvalumab-Arm um 22,5 Monate verlängert.

Es zeigt sich in der Endpunktkategorie Mortalität eine bisher nicht erreichte beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für Patient:innen mit einem LS-SCLC besteht ein kurativer Therapieanspruch. Ein Fortschreiten der Erkrankung ist mit einer weiteren Einschränkung der bestehenden Therapieoptionen verbunden, sodass ein Hinauszögern der Progression als unmittelbar patientenrelevant anzusehen ist (4-7).

Das Risiko einer Progression oder zu versterben war unter Durvalumab im Vergleich zu BSC statistisch signifikant um 24% reduziert (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,95] p=0,0161). Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug im Durvalumab-Arm 16,6 Monate und im BSC-Arm 9,2 Monate. Somit war das mediane progressionsfreie Überleben im Durvalumab-Arm um 7,4 Monate verlängert.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Patientenberichtete Morbidität

Zeit bis zur Verschlechterung EORTC QLQ-LC13

Der EORTC QLQ-LC13 wurde speziell für das Lungenkarzinom entwickelt und ist validiert (8). Die unmittelbare Patientenrelevanz wurde bereits vom G-BA bestätigt (9).

Bei Betrachtung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen im Arm oder in der Schulter ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Durvalumab (HR [95%-KI]: 0,70 [0,55; 0,89] $p=0,0036$). Die mediane Ereigniszeit betrug im Durvalumab-Arm 8,3 Monate und im BSC-Arm 4,5 Monate. Somit war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Durvalumab-Arm um 3,8 Monate verlängert.

Für die Endpunktkategorie patientenberichtete Morbidität zeigt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von UE ist unbestritten und wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung von klinischen Studien und die Berichterstattung über klinische Studien gemäß ICH unterstrichen (10, 11).

Hinsichtlich der Gesamtraten zeigte sich weder bei den schweren noch bei den schwerwiegenden UE ein Unterschied zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies ist insbesondere deshalb relevant, da in der ADRIATIC-Studie eine aktive Substanz mit BSC verglichen wird. Nur bezüglich der UESI zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Durvalumab. Diese bezogen sich lediglich auf die Kategorien Hyperthyreose und Hypothyreose als Teil der UESI jeglichen Schweregrades, auf Pneumonitis als Teil der UESI jeglichen Schweregrades bzw. der schwerwiegenden UESI sowie auf Durchfall/Colitis als Teil der schweren UESI (Tabelle 4-36, Tabelle 4-37 sowie Tabelle 4-38).

Bei diesen Ereignissen handelt es sich ausschließlich um endokrinologische, respiratorische und gastrointestinale Ereignisse, die aus der langjährigen Erfahrung in der Anwendung von Durvalumab bekannt sind und von fachkundigen Ärzt:innen überwiegend gut behandelt werden können. Zudem ist ein vermehrtes Auftreten von UESI im Interventionsarm bei einem Vergleich mit dem BSC-Vergleichsarm, in dem keine Studienintervention verabreicht wurde, erwartbar.

Hervorzuheben bleibt weiterhin, dass das Nebenwirkungsprofil, trotz eines Vergleiches der aktiven Substanz Durvalumab mit BSC, keinen negativen Einfluss auf die patientenberichtete Lebensqualität zeigt.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie Sicherheit **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

Mit der ADRIATIC-Studie liegen Ergebnisse der Evidenzstufe 1b vor, die aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene und der methodischen Qualität eine hohe Aussagesicherheit aufweisen. Durvalumab zeigte hier gegenüber BSC signifikante, patientenrelevante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und patientenberichtete Morbidität und stellt den ersten relevanten Fortschritt in der systemischen Therapie des LS-SCLC seit 30 Jahren dar (12).

Dies führte außerdem dazu, dass Durvalumab für Patient:innen im Stadium LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist, als neue Standardtherapie in die aktuelle S3-Leitlinie aufgenommen wurde (5). Insbesondere die bisher nicht erreichte beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einer Reduzierung des Risikos zu versterben um 28% unterstreicht die hohe Wirksamkeit der Therapie mit Durvalumab bei Patient:innen im Anwendungsgebiet. In der Endpunktkategorie Sicherheit wurden für Durvalumab keine neuen UE beobachtet, sondern ausschließlich bereits bekannte und größtenteils gut behandelbare. Dies ist vor dem Hintergrund des Vergleiches einer aktiven Therapie mit BSC sowie der Tatsache, dass sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten, besonders hervorzuheben.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ergibt sich in der betrachteten Population der Patient:innen für Durvalumab gegenüber BSC ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

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 bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

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.

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 bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). 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 Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²¹) 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 2006²²) 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
- ggf. 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 bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition Specific Guidance. 2015. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-revision-2_en.pdf. [Zugriff am: 16.05.2025]
2. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 16.05.2025]
3. 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: 16.04.2025]
4. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(7):839-53.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0, 2025, AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2025. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom>. [Zugriff am: 04.06.2025]
6. Wolf M, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Früh M, Gautschi O, et al. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). Stand: Januar 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 26.05.2025]
7. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012). 2013. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf. [Zugriff am: 17.05.2025]
8. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer. 1994;30a(5):635-42.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin). 1. April 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268->

- 7417/2021-04-01 AM-RL-XII Durvalumab nAWG D-589 TrG.pdf. [Zugriff am: 09.05.2025]
10. 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: 17.05.2025]
 11. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. 2002. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf [Zugriff am: 17.05.2025]
 12. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK, Fang J, Chen Y, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>. [Zugriff am: 02.05.2025]
 14. AstraZeneca AB. Clinical Study Protocol - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Stage I-III Limited Disease Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). 2023.
 15. AstraZeneca AB. Statistical Analysis Plan - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Limited Stage Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). 2023.
 16. AstraZeneca AB. Interim Clinical Study Report - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Limited Stage Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). 2024.
 17. ClinicalTrials.gov. NCT03703297: A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients With Limited Stage Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). 2025. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03703297>. [Zugriff am: 27.05.2025]
 18. EU-CTR. 2018-000867-10: A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients With Limited Stage Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). 2025. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000867-10>. [Zugriff am: 27.05.2025]
 19. 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 17. Oktober 2024 - veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 - in Kraft getreten am 29. Mai 2025.

- Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf. [Zugriff am: 16.05.2025]
20. Institut für Qualität und Sicherheit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19. September 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 16.05.2025]
 21. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
 22. 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.
 23. 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: 16.05.2025]
 24. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ Open*. 2014;4(10):e005762.
 25. Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2014;22(1):181-7.
 26. Bebb DG, Murray C, Giannopoulou A, Felip E. Symptoms and Experiences with Small Cell Lung Cancer: A Mixed Methods Study of Patients and Caregivers. *Pulm Ther*. 2023;9(3):435-50.
 27. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials — 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *European Journal of Cancer Supplements*. 2012;10(1):141-9.
 28. 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.
 29. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1249-54.
 30. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:353.
 31. 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.
 32. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
 33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen. 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de>

- [ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-des-seit-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-am-5112020-neu-unterbreiteten-vorgehens-des-iqwig-zur-beurteilung-klinischer-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden](https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-des-seit-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-am-5112020-neu-unterbreiteten-vorgehens-des-iqwig-zur-beurteilung-klinischer-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden). [Zugriff am: 17.05.2025]
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 527. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1904/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib-D-282.pdf. [Zugriff am: 02.06.2025]
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 106. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4212/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-603.pdf. [Zugriff am: 17.04.2025]
36. 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.
37. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019.
38. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
39. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
40. 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.
41. 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.
42. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
43. Bjelic-Radisic V, Trutnovsky G, Tamussino K, Aigmüller T, Hanzal E, Greimel E. Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013;73.
44. Snyder ES, Tao P, Svetnik V, Lines C, Herring WJ. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. *J Sleep Res*. 2021;30(1):e13141.
45. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol*. 2012;12:30.
46. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):98-101.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 20. Mai 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40->

- 268-7552/2021-05-20 AM-RL-XII Dapagliflozin D-613 TrG.pdf. [Zugriff am: 08.05.2025]
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: systemische Mastozytose, nach mind. 1 Vortherapie). 15. September 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8819/2022-09-15_AM-RL-XII_Avapritinib_D-798_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.05.2025]
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Galcanezumab. 19. September 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.05.2025]
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie). 6. Februar 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11182/2025-02-06_AM-RL-XII_Osimertinib_D-1082_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.06.2025]
51. Polanco D, Pinilla L, Gracia-Lavedan E, Mas A, Bertran S, Fierro G, et al. Prognostic value of symptoms at lung cancer diagnosis: a three-year observational study. J Thorac Dis. 2021;13(3):1485-94.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, adjuvante Therapie, nach vorheriger Chemotherapie). 17. Oktober 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10894/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1058_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.04.2025]
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie). 1. Februar 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10195/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.04.2025]
54. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 2 Begriffsbestimmungen. 2024. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html. [Zugriff am: 17.05.2025]

55. Senan S, Okamoto I, Lee GW, Chen Y, Niho S, Mak G, et al. Design and Rationale for a Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial of Durvalumab With or Without Tremelimumab After Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer: The ADRIATIC Study. Clin Lung Cancer. 2020;21(2):e84-e8.
56. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020 - 14. Ausgabe. 2023. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.05.2025]
57. Kraywinkel K, Barnes B. Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. Der Onkologe. 2017;23:334–9.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) 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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, 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): 451-455. 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	Embase Classic+Embase [emczd]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27. Mai 2025	
Zeitsegment	1947 to 2025 May 23	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lung tumor/	638.948
2	(sclc* or small cell* or oat cell*).mp.	272.389
3	1 or 2	667.730
4	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	15.014
5	1428935-60-7.m.	13.981
6	4 or 5	15.014
7	3 and 6	7.303
8	(random* or double-blind*).tw.	2.399.503
9	placebo*.mp.	610.662
10	8 or 9	2.651.308
11	7 and 10	1.421

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to July 30, 2024 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27. Mai 2025	
Zeitsegment	1946 to May 23, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	296.625
2	(sclc* or small cell* or oat cell*).mp.	151.034
3	1 or 2	342.405
4	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	2.328
5	3 and 4	1.160
6	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1.209.780
7	5 and 6	194

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2024 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27. Mai 2025	
Zeitsegment	April 2025	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	12.250
2	(sclc* or small cell* or oat cell*).mp.	20.771
3	1 or 2	24.455
4	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	1.483
5	3 and 4	626

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 etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <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:

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

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	27. Mai 2025	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	lung cancer OR lung carcinoma OR SCLC OR small cell lung cancer OR small-cell lung cancer OR oat cell cancer OR bronchial cancer
	Intervention/treatment:	Durvalumab OR IMFINZI OR MEDI4736 OR MEDI 4736 OR MEDI-4736
	Other terms	
Treffer	314	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	27. Mai 2025
Suchstrategie	((lung cancer) OR (bronchial cancer) OR SCLC OR (oat cell)) AND (Durvalumab OR IMFINZI OR (MEDI 4736) OR MEDI4736 OR MEDI-4736)
Treffer	87

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 Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(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 etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Senan S, Okamoto I, Lee G.-W, Chen Y, Niho S, Mak G, Yao W, Shire N, Jiang H, Cho B.C, (et al.), 2020, Design and Rationale for a Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial of Durvalumab With or Without Tremelimumab After Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer: The ADRIATIC Study, Clinical Lung Cancer. 21(2) (pp e84-e88), 21(2)	A7 anderer Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	314	313 (Nr. 1 – 313)	1
EU-CTR	87	86 (Nr. 314 – 399)	1
Summe	401	399	2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01993810	Phase III Randomized Trial Comparing Overall Survival After Photon Versus Proton Chemoradiotherapy for Inoperable Stage II-IIIB NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01993810	A1
2.	NCT02000947	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02000947	A1
3.	NCT02087423	A Phase II, Non-comparative, Open Label, Multi-centre, International Study of MEDI4736, in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least 2 Prior Systemic Treatment Regimens Including 1 Platinum-based Chemotherapy Regimen. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02087423	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT02088112	A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Gefitinib in Combination With MEDI4736 (Anti PD-L1) in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC). ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02088112	A1
5.	NCT02117167	Intergroup Trial UNICANCER UC 0105-1305/ IFCT 1301: SAFIR02_Lung - Evaluation of the Efficacy of High Throughput Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-23. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02117167	A1
6.	NCT02125461	A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC). ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02125461	A1
7.	NCT02141347	A Ph1 Open-Label Multicentre Study to Assess Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Activity of Tremelimumab /Tremelimumab With MEDI4736 in Japanese With Advanced Solid Malignancies or Tremelimumab in Japanese With Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 5-22. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02141347	A5
8.	NCT02143466	A Multi-arm, Phase Ib, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety,Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics in Patients With EGFRm+ Advanced NSCLC Who Have Progressed Following Therapy With an EGFR TKI (TATTON).. ClinicalTrials.gov. 8-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02143466	A1
9.	NCT02154490	A Biomarker-Driven Master Protocol for Previously Treated Squamous Cell Lung Cancer (Lung-Map). ClinicalTrials.gov. 7-08. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02154490	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
10.	NCT02179671	A Phase IIa, Open-Label, Multi-Center, Multi-Cohort, Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV). ClinicalTrials.gov. 7-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02179671	A1
11.	NCT02250326	A Phase 2, Open-Label, Multi-Center Study to Assess Safety and Efficacy of Second/Third-Line Treatment With NAB®-Paclitaxel (ABI-007) In Combination With Epigenetic Modifying Therapy Of CC-486, Or Immunotherapy of Durvalumab (MEDI4736), Or As Monotherapy In Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Abound.2L+. ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02250326	A1
12.	NCT02264678	A Modular Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ceralasertib in Combination With Cytotoxic Chemotherapy and/or DNA Damage Repair/Novel Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies.. ClinicalTrials.gov. 0-31. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02264678	A5
13.	NCT02273375	A Phase III Prospective Double Blind Placebo Controlled Randomized Study of Adjuvant MEDI4736 In Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-24. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02273375	A1
14.	NCT02318277	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat (INCB024360) in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (ECHO-203). ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02318277	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15.	NCT02352948	A Phase III, Open Label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum Based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC).. ClinicalTrials.gov. 1-13. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02352948	A1
16.	NCT02403271	A Multi-Center Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Combination With Durvalumab (MEDI4736), in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02403271	A5
17.	NCT02452463	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating Nintedanib Versus Placebo as Prophylaxis Against Radiation Pneumonitis in Patients With Unresectable NSCLC Undergoing Chemoradiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 6-29. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02452463	A1
18.	NCT02453282	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)(MYSTIC).. ClinicalTrials.gov. 7-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02453282	A1
19.	NCT02454933	A Phase III, Multi-Centre, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 in Combination With MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Epidermal Growth Factor Receptor T790M Mutation-positive Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received Prior Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy (CAURAL). ClinicalTrials.gov. 7-15. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02454933	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
20.	NCT02484404	Phase I/II Study of the Anti-Programmed Death Ligand-1 Antibody Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Olaparib and/or Cediranib for Advanced Solid Tumors and Advanced or Recurrent Ovarian, Triple Negative Breast, Lung, Prostate and Colorectal Cancers. ClinicalTrials.gov. 6-29. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02484404	A5
21.	NCT02492867	A Pilot Study of Response-Driven Adaptive Radiation Therapy for Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02492867	A1
22.	NCT02503774	A Phase 1 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of MEDI9447 Alone and in Combination With MEDI4736 in Adult Subjects With Select Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-24. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02503774	A5
23.	NCT02542293	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC).. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02542293	A1
24.	NCT02572687	An Open-Label, Multicenter, Phase 1 Study of Ramucirumab Plus MEDI4736 in Patients With Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Gastrointestinal or Thoracic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02572687	A5
25.	NCT02572843	Anti-PD-L1 Antibody MEDI4736 in Addition to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Stage IIIA(N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). A Multicenter Single-arm Phase II Trial.. ClinicalTrials.gov. 6-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02572843	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
26.	NCT02586987	A Phase I, Open-Label, Multi-Centre Study to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of Selumetinib (AZD6244 Hyd-sulfate) in Combination With MEDI4736 and Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Tremelimumab in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02586987	A5
27.	NCT02588131	A Single Arm, Phase II Clinical Study of Tremelimumab Combined With the Anti-PD-L1 MEDI4736 Monoclonal Antibody in Unresectable Malignant Mesothelioma Subjects: The NIBIT-MESO-1. ClinicalTrials.gov. 5-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02588131	A1
28.	NCT02592551	Window Of Opportunity Phase II Study Of MEDI4736 Or MEDI4736 + Tremelimumab In Surgically Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 5-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02592551	A1
29.	NCT02639026	Phase I Trial Of Hypofractionated Radiotherapy In Combination With MEDI4736 And Tremelimumab For Patients With Metastatic Melanoma And Lung, Breast And Pancreatic Cancers. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02639026	A5
30.	NCT02658214	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 4-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02658214	A5
31.	NCT02664935	National Lung Matrix Trial: Multi-drug, Genetic Marker-directed, Non-comparative, Multi-centre, Multi-arm Phase II Trial in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02664935	A1
32.	NCT02669914	A Phase II Study of MEDI4736 (Durvalumab) in Patients With Brain Metastasis From Epithelial-derived Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02669914	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
33.	NCT02673814	An Open-Label, Randomized, Phase II Trial of Durvalumab (MEDI4736) With or Without Bavixumab in Patients With Previously Treated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02673814	A1
34.	NCT02701400	A Randomized Study of Tremelimumab Plus Durvalumab Combination With or Without Radiation in Relapsed Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02701400	A2
35.	NCT02734004	A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Olaparib (PARP Inhibitor) in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-17. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02734004	A2
36.	NCT02740985	A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-Tumor Activity of Ascending Doses of AZD4635 Both as Monotherapy and in Combination in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 6-17. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02740985	A1
37.	NCT02766335	A Phase II Study of MEDI4736 for Previously Treated Patients With Stage IV Squamous Cell Lung Cancer and No Matching Biomarkers (Lung-Map Sub-Study). ClinicalTrials.gov. 7-31. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02766335	A5
38.	NCT02805660	A Phase 1/2 Study of HDAC Inhibitor, Mocetinostat, in Combination With PD-L1 Inhibitor, Durvalumab, in Advanced or Metastatic Solid Tumors and Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02805660	A1
39.	NCT02879617	A Phase II Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736) as 1st Line Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 2. ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02879617	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40.	NCT02888743	A Phase 2 Study of MEDI4736 (Durvalumab) and Tremelimumab Alone or in Combination With High or Low-Dose Radiation in Metastatic Colorectal and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 8-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02888743	A1
41.	NCT02898116	A Phase 1/2 Study of ALK Inhibitor, Ensartinib (X-396), and Anti-PD-L1, Durvalumab (MEDI4736), in Subjects With ALK-rearranged (ALK-positive) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 5-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02898116	A1
42.	NCT02899195	Open Label, Phase II Study of Anti - Programmed Death - Ligand 1 Antibody, Durvalumab (MEDI4736), in Combination With Chemotherapy for the First-Line Treatment of Unresectable Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 6-13. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02899195	A1
43.	NCT02904954	A Randomized Phase 2 Trial of Durvalumab (MEDI4736) With or Without SBRT in Clinical Stage I, II, and IIIA Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02904954	A1
44.	NCT02937818	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients With Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02937818	A1
45.	NCT02983578	Phase II Clinical Trial Evaluating Intravenous AZD9150 (Antisense STAT3) With MEDI4736 (Anti-PD-L1) in Patients With Advanced Pancreatic, Non-Small Cell Lung Cancer, and Mismatch Repair Deficient Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02983578	A1
46.	NCT03003962	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center Study of Durvalumab (MEDI4736) Versus Standard of Care (SoC) Platinum-Based Chemotherapy as First Line Treatment in Patients With PD-L1-High Expression Advanced Non Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03003962	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
47.	NCT03004105	Phase II Trial of Immunotherapy With Durvalumab (MEDI4736) With Continuous or Intermittent MEK Inhibitor Selumetinib in KRAS Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 8-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03004105	A1
48.	NCT03022500	Phase II Study of Durvalumab + Tremelimumab in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-18. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03022500	A5
49.	NCT03030131	A Phase II Prospective Immune Neoadjuvant Therapy Study of Durvalumab (MEDI4736) in Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03030131	A1
50.	NCT03043872	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03043872	A1
51.	NCT03057106	A Randomized Trial of Durvalumab and Tremelimumab ± Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic (Stage IV) Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03057106	A1
52.	NCT03075527	A Phase 2 Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab in Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03075527	A1
53.	NCT03085849	A Phase I Study Evaluating the Safety and Efficacy of SGI-110 Followed by Combined Durvalumab Plus Tremelimumab in Subjects With Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03085849	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
54.	NCT03095274	A Phase II Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab for the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Neoplasms of Gastroenteropancreatic or Lung Origin (the DUNE Trial). ClinicalTrials.gov. 4-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03095274	A5
55.	NCT03130764	Identification of Tumor Neoantigens During Immune Checkpoint Blockade in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 7-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03130764	A1
56.	NCT03141359	LCI-LUN-NSC-SBRT-001: Phase II Prospective Trial of Primary Lung Tumor Stereotactic Body Radiation Therapy Followed by Concurrent Mediastinal Chemoradiation and Adjuvant Immunotherapy for Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03141359	A1
57.	NCT03148327	Randomized Phase I/II Study of Ablative Radiotherapy +/- MEDI 4736 (Durvalumab) for Medically Inoperable Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03148327	A1
58.	NCT03164616	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON). ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03164616	A1
59.	NCT03164772	A Phase 1/2 Study of Combination Immunotherapy and mRNA Vaccine in Subjects With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03164772	A1
60.	NCT03212469	A Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of Anti-PDL1 (Durvalumab [MEDI4736]) + Anti CTLA-4 (Tremelimumab) Antibodies Administrated in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Patients With Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck, Lung, Oesophageus, Cervix, Vagina, Vulva or Anus. ClinicalTrials.gov. 6-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03212469	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
61.	NCT03228667	QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03228667	A5
62.	NCT03237377	Neoadjuvant Immunoradiation for Stage III Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03237377	A1
63.	NCT03275597	Comprehensive Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) to All Sites of Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Combined With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Dual Immune Checkpoint Inhibition.. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03275597	A1
64.	NCT03319316	Randomized Phase II Study of Durvalumab and Tremelimumab Combination Versus Standard of Care Following First-line Platinum Based Chemotherapy in Two Cohorts of Patients With Non Squamous and Squamous Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03319316	A1
65.	NCT03334617	An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer, Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON).. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03334617	A1
66.	NCT03345810	Durvalumab (MEDI4736) in Frail and Elder Patients With Metastatic NSCLC (DURATION). ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03345810	A1
67.	NCT03373760	A Phase II Study of MEDI4736 (Durvalumab) Plus Tremelimumab as Therapy for Patients With Previously Treated Anti-PD-1/PD-L1 Resistant Stage IV Squamous Cell Lung Cancer (Lung-Map Non-Match Sub-Study). ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03373760	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
68.	NCT03419559	A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) In Combination With Anti-PD-L1 Inhibitor Durvalumab (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03419559	A1
69.	NCT03421353	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of AZD9150 Plus Durvalumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced, Solid Tumours and Subsequently in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03421353	A1
70.	NCT03446547	Ablative STEReotactic RadiOtherapy wIth Durvalumab (MEDI4736). An Open Label Randomized Phase II Trial With Durvalumab Following Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Patients With Stage I Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03446547	A1
71.	NCT03496519	A Phase I Study Assessing the Combination of Durvalumab (MEDI4736) and Trabectedin in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03496519	A2
72.	NCT03509012	A Phase I Multicenter Study of Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors (CLOVER). ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03509012	A5
73.	NCT03519971	A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab Given Concurrently With Platinum-based Chemoradiation Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable NSCLC (Stage III) (PACIFIC2). ClinicalTrials.gov. 3-29. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03519971	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
74.	NCT03544723	A Phase 2, Multi-Center, Open Label Study to Evaluate Adenoviral p53 (Ad-p53) in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Other Tumors Approved for Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03544723	A2
75.	NCT03581487	Phase I/II Trial Immunotherapy With Durvalumab and Tremelimumab With Continuous or Intermittent MEK Inhibitor Selumetinib in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03581487	A1
76.	NCT03585998	Phase II Trial of Durvalumab (MEDI4736) Maintenance Therapy After Concurrent Chemoradiation Therapy With Durvalumab (MEDI4736) for Limited Disease-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03585998	A5
77.	NCT03589547	Durvalumab and Consolidation SBRT Following Chemoradiation for Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung. ClinicalTrials.gov. 5-13. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03589547	A1
78.	NCT03620669	First Line Durvalumab in Patients With PD-L1 Positive, Advanced NSCLC With Performance Status 2 Unsuitable for Combination Chemotherapy. A Multicenter, Single-arm Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03620669	A1
79.	NCT03643484	IMFINZI® Injection 120 mg, 500 mg Specific-Clinical Experience Investigation in Patients With Locally Advanced Unresectable Non-small Cell Lung Cancer Who Are Treated With Maintenance Therapy After Definitive Chemoradiation Therapy.. ClinicalTrials.gov. 0-24. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03643484	A1
80.	NCT03693300	A Phase II, Open-Label, Multi-Centre, International Safety Study of Durvalumab Following Sequential Chemotherapy and Radiation Therapy in Patients With Stage III, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (PACIFIC 6). ClinicalTrials.gov. 4-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03693300	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
81.	NCT03694236	Concurrent Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Durvalumab (MEDI4736) in Resectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03694236	A1
82.	NCT03706690	A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Durvalumab as Consolidation Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable NSCLC, Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-Based Chemoradiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 1-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03706690	A1
83.	NCT03732274	Phase 1b/2a, Open Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Vactosertib in Combination With Durvalumab in Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer Who Progressed Following Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03732274	A1
84.	NCT03732664	ICIs Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03732664	A1
85.	NCT03775486	A Phase II Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab Plus Olaparib Combination Therapy Compared With Durvalumab Monotherapy as Maintenance Therapy in Patients Whose Disease Has Not Progressed Following Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy With Durvalumab in First Line Stage IV Non Small Cell Lung Cancer (ORION). ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03775486	A1
86.	NCT03794544	A Phase 2 Open-label, Multicenter, Randomized, Multidrug Platform Study of Neoadjuvant Durvalumab Alone or in Combination With Novel Agents in Subjects With Resectable, Early-stage (I [> 2 cm] to IIIA) Non-small Cell Lung Cancer (NeoCOAST). ClinicalTrials.gov. 3-08. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03794544	A1
87.	NCT03798535	First Real-world Data on Unresectable Stage III NSCLC Patients Treated With Durvalumab After Chemoradiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03798535	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
88.	NCT03800134	A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung Cancer (AEGEAN). ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03800134	A1
89.	NCT03801902	Phase I Trial of Radiotherapy Combined With Durvalumab Alone Plus Either Monalizumab or Oleclumab in PD-L1 High Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (ARCHON-1). ClinicalTrials.gov. 0-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03801902	A2
90.	NCT03818776	A Pilot Trial of Proton Based Cardiac Sparing Accelerated Fractionated RadioTherapy in Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer With Extended Durvalumab Therapy (PARTICLE-D). ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03818776	A1
91.	NCT03819465	A Phase IB, Open-Label, Multi-Center Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab and/or Novel Oncology Therapies, With or Without Chemotherapy, for First-Line Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MAGELLAN). ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03819465	A1
92.	NCT03822351	A Phase 2 Open-label, Multicenter, Randomized, Multidrug Platform Study of Durvalumab (MEDI4736) Alone or in Combination With Novel Agents in Subjects With Locally Advanced, Unresectable (Stage III) Non-small Cell Lung Cancer (COAST). ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03822351	A1
93.	NCT03833154	A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab With Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for the Treatment of Patients With Unresected Stage I/II, Lymph-node Negative Non-small Cell Lung Cancer (PACIFIC-4/RTOG-3515) Osimertinib Following SBRT, a Single Arm Cohort for Patients With Unresected Stage I/II, Lymph Node Negative NSCLC Harboring a Sensitizing EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03833154	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
94.	NCT03833440	Precision Immuno-Oncology for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients With PD-1 ICI Resistance (PIONeer Clinical Study). ClinicalTrials.gov. 0-08. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03833440	A1
95.	NCT03840902	A Multicenter, Double Blind, Randomized, Controlled Study of M7824 With Concurrent Chemoradiation Followed by M7824 Versus Concurrent Chemoradiation Plus Placebo Followed by Durvalumab in Participants With Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03840902	A1
96.	NCT03853187	Imaging Tumor-infiltrating CD8+ T-cells in Non-small Cell Lung Cancer Upon Neo-adjuvant Treatment With Durvalumab (MEDI4736). ClinicalTrials.gov. 9-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03853187	A1
97.	NCT03871153	A Phase II Study of Concurrent Chemoradiation Plus Durvalumab (MEDI4736) Followed by Surgery Followed by Adjuvant Durvalumab (MEDI4736) in Medically Operable Patients With Surgically Resectable Stage III (N2) Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03871153	A1
98.	NCT03916419	A Single-Arm Phase II Study With a Safety Lead-in of Magnetic Resonance-Guided Hypofractionated Adaptive Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy and Consolidation Durvalumab for Inoperable Stage IIB, IIIA, and Select IIIB and IIIC Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03916419	A1
99.	NCT03923270	Sequential Maintenance With Thoracic Radiotherapy and Durvalumab (MEDI4736) Monotherapy or Durvalumab (MEDI 4736) Combinations (Tremelimumab or Olaparib) in Patients With Extensive Stage-Small Cell Lung Cancer After First Line Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 6-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03923270	A1
100.	NCT03944772	A Biomarker-directed Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Whose Disease Has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy.. ClinicalTrials.gov. 6-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03944772	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
101.	NCT03955198	A Multicentric Phase II Trial of Stereotactic Radiotherapy Plus Durvalumab Continuation for Patients With NSCLC Metachronous Oligometastatic Disease Under Durvalumab Consolidation Following Chemoradiation. ClinicalTrials.gov. 5-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03955198	A1
102.	NCT03963414	A Phase I Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer and Performance Status 2. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03963414	A1
103.	NCT03965468	A Multicentre Single Arm Phase II Trial Assessing the Efficacy of Immunotherapy, Chemotherapy and Stereotactic Radiotherapy to Metastases Followed by Definitive Surgery or Radiotherapy to the Primary Tumour, in Patients With Synchronous Oligo-metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03965468	A1
104.	NCT03975114	A Randomized Phase 2 Study Comparing Immunotherapy With Chemotherapy in the Treatment of Elderly Patients With Advanced NSCLC (MILES-5). ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03975114	A1
105.	NCT03994393	A Phase 2 Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab With Chemotherapy in Metastatic EGFR Mutant Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Following Progression on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ClinicalTrials.gov. 0-23. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03994393	A1
106.	NCT03995875	Real World Evidence of Long-term Safety and Efficacy in Patients Treated With Durvalumab After Concurrent Chemoradiation for Unresectable Stage III NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 7-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03995875	A1
107.	NCT03999710	Durvalumab With Thoracic Radiation Therapy Without Chemotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (DART). ClinicalTrials.gov. 7-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03999710	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
108.	NCT04003246	Phase II Concurrent Durvalumab (MEDI4736) and Radiotherapy Followed by Consolidative Durvalumab (MEDI4736) for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04003246	A1
109.	NCT04026412	A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Compare Nivolumab Plus Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) Followed by Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus CCRT Followed by Nivolumab vs CCRT Followed by Durvalumab in Previously Untreated, Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (LA NSCLC). ClinicalTrials.gov. 0-08. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04026412	A1
110.	NCT04062708	CHIO3 Trial: CHemotherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitor for Operable Stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04062708	A1
111.	NCT04068168	Open Label, Multicenter, Real World Practice of Durvalumab (Imfinzi PMS). ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04068168	A5
112.	NCT04078152	An Open-Label, Multi-Center, Global Study to Evaluate Long Term Safety and Efficacy in Patients Who Are Receiving or Who Previously Received Durvalumab in Other Protocols (WAVE). ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04078152	A5
113.	NCT04092283	Randomized Phase III Trial of MEDI4736 (Durvalumab) as Concurrent and Consolidative Therapy or Consolidative Therapy Alone for Unresectable Stage 3 NSCLC. ClinicalTrials.gov. 4-29. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04092283	A1
114.	NCT04105270	A Randomized Double Blind Phase II Trial of Restorative Microbiota Therapy (RMT) in Combination With Durvalumab (MEDI4736) and Chemotherapy in Untreated Patients With Advanced or Metastatic Adenocarcinoma Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04105270	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
115.	NCT04107168	An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 7-08. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04107168	A5
116.	NCT04108026	A Phase II Single-arm Trial Evaluating Safety and Efficacy of Durvalumab in ECOG Performance Status 2-3, Treatment-naïve, Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and High PD-L1 Tumor Expression. ClinicalTrials.gov. 0-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04108026	A1
117.	NCT04115111	A Phase II Study to Investigate the Activity and Safety of Anti-PD-L1 Antibody (Durvalumab) In ADvancED Pretreated Malignant Pleural Mesothelioma - DIADEM Study. ClinicalTrials.gov. 0-17. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04115111	A1
118.	NCT04163432	A Randomized, Phase II Study of Staggered, Chemo-Immunotherapy With Durvalumab, MEDI4736 Pemetrexed and Carboplatin (PC) for Metastatic Non-Squamous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 6-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04163432	A1
119.	NCT04202809	Prospective Phase-II Trial of Induction Chemotherapy and Chemoradiotherapy Plus/Minus the PD-L1 Antibody Durvalumab Followed by Surgery or Definitive Chemoradiation Boost and Consolidation Durvalumab in Resectable Stage III NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 1-13. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04202809	A1
120.	NCT04224337	Phase II Study of Durvalumab ,Doxorubicin, and Ifosfamide in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04224337	A1
121.	NCT04230408	Intensified Chemo-immuno-radiotherapy With Durvalumab (MEDI4736) for Stage III Non-Small Cell Lung Cancers (NSCLCs): a Brazilian Single Arm Phase II Study (PACIFIC BRAZIL). ClinicalTrials.gov. 3-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04230408	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
122.	NCT04245514	Immune-modulatory Radiotherapy to Enhance the Effects of Neoadjuvant PD-L1 Blockade After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Resectable Stage III(N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Multicenter Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 7-15. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04245514	A1
123.	NCT04249362	A Phase II, Open-label, Multicenter, International Study of Durvalumab Following Radiation Therapy in Patients With Stage III, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Ineligible for Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04249362	A1
124.	NCT04255836	A Pilot Study of Durvalumab Combined With Chemotherapy and Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Patients With Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04255836	A1
125.	NCT04262375	A Phase 2 Study of Durvalumab (MEDI4736) and Oleclumab (MEDI9447) in Multi-Cancer Populations With Correlation to Clinical, Molecular and Immunologic Parameters With DNA Methylation (DOMINATION). ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04262375	A2
126.	NCT04262388	A Multi-Cancer, Multi-State, Platform Study of Durvalumab (MEDI4736) and Oleclumab (MEDI9447) in Pancreatic Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer and Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck to Correlate Clinical, Molecular and Immunologic Parameters With DNA Methylation (DOME). ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04262388	A1
127.	NCT04262869	Phase 2 Study of Platinum-Based Chemotherapy in Combination With Durvalumab (MEDI 4736) for NSCLC in Patients With a Poor Performance Status and the Elderly. ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04262869	A1
128.	NCT04268368	Incidence, Clinical Management and Molecular Factors Associated With the Development of Immune-related Adverse Events in Cancer Patients Receiving PD-1 and PD-L1 Inhibitors: a Prospective Observational Study. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04268368	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
129.	NCT04285866	Spanish Real World Data on Unresectable Stage III NSCLC Patients Treated With Durvalumab After Chemoradiotherapy.. ClinicalTrials.gov. 5-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04285866	A1
130.	NCT04313660	Anlotinib In Combination With PD-1/L1 Inhibitor As Sequential Therapy of Thoracic Radiotherapy After Induction Chemotherapy For Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer:A Single Arm Study. ClinicalTrials.gov. 0-04. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04313660	A2
131.	NCT04314297	Anlotinib In Combination With Durvalumab As Sequential Therapy of Thoracic Radiotherapy After Induction Chemotherapy For Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer:A Single Arm Study. ClinicalTrials.gov. 0-04. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04314297	A5
132.	NCT04334759	DREAM3R: DuRvalumab (MEDI4736) With chemotherapy as First Line treatment in Advanced Pleural Mesothelioma - A Phase 3 Randomised Trial. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04334759	A1
133.	NCT04348292	A Phase 1b Neoadjuvant Trial of Sirolimus Followed by Durvalumab (MEDI4736) in Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-22. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04348292	A1
134.	NCT04351256	Thoracic Radiotherapy Plus Durvalumab in Elderly and/or Frail NSCLC Stage III Patients Unfit for Chemotherapy - Employing Optimized (Hypofractionated) Radiotherapy to Foster Durvalumab Efficacy. ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04351256	A1
135.	NCT04355806	A Cohort Study to Evaluate the Impact of Inactivated Trivalent Influenza Vaccine on the Immunogenicity, Safety and Survival of Non-small Cell Lung Cancer Patients Receiving PD-1 / PD-L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04355806	A1
136.	NCT04356222	Efficacy and Safety of Durvalumab Combined With Intrathecal Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer With Leptomeningeal Metastasis. ClinicalTrials.gov. 0-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04356222	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
137.	NCT04361825	Phase II, Single-arm Study of Durvalumab(MEDI4736) and AZD6738 Combination Therapy in Relapsed Small Cell Lung Cancer Subjects [SUKSES-N4]. ClinicalTrials.gov. 6-17. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04361825	A2
138.	NCT04364048	Induction Durvalumab Followed by Chemoradiation and Consolidation Durvalumab (MEDI4736) for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-18. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04364048	A1
139.	NCT04364776	Blue Sky Radiomics: an Observational Study on Computed Tomography as an Image-based Predictive Marker of Response to Chemoradiation Followed by Durvalumab in Stage III Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC).. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04364776	A1
140.	NCT04372927	Adaptive-Dose to Mediastinum With Immunotherapy (Durvalumab MEDI4736) and Radiation in Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04372927	A1
141.	NCT04380636	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab With or Without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants With Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 7-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04380636	A1
142.	NCT04381494	Prospective, Interventional Pilot Study of Mobile Devices and Digital Applications to Detect Early Pneumonitis and Other Pulmonary Adverse Events in Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Patients on Durvalumab. ClinicalTrials.gov. 4-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04381494	A5
143.	NCT04385368	A Phase III, Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Study to Determine the Efficacy of Adjuvant Durvalumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy in Completely Resected Stage II-III NSCLC (MERMAID-1). ClinicalTrials.gov. 7-17. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04385368	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
144.	NCT04392505	Durvalumab (MEDI4736) After chemoRadioTherapy (DART) for NSCLC Patients - a Phase II Translational and Biomarker Study Investigating PDL1 Positive and Negative Patients. ClinicalTrials.gov. 5-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04392505	A5
145.	NCT04397003	Phase II Study of a Personalized Neoantigen Vaccine in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04397003	A1
146.	NCT04416633	A Prospective, Multicenter, Phase-IV Clinical Trial to Assess Safety of Durvalumab in Indian Adult Patients With Locally Advanced, Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04416633	A1
147.	NCT04432142	Immune Profiling of Stage III Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Concurrent Chemoradiation and Adjuvant Durvalumab: A Prospective Observational Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04432142	A1
148.	NCT04441138	Phase II Trial of Concurrent, Split Course Chemoradiation Followed by Durvalumab (MEDI4736) in Poor Risk And/or Elderly Patients with Newly Diagnosed Stage III Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04441138	A1
149.	NCT04449861	An Open Label, Multicenter Study of First-Line Durvalumab Plus Platinum-Based Chemotherapy in Chinese Patients With Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer (Oriental). ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04449861	A5
150.	NCT04465968	Efficacy and Safety of Durvalumab Before and After Operation or Durvalumab as Maintenance Therapy After Chemoradiotherapy Against Superior Sulcus Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04465968	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
151.	NCT04470674	Randomized Phase II Study of Durvalumab or Durvalumab Plus Chemotherapy in Kras Mutation Positive and PD-L1 High ($\geq 50\%$) NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 4-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04470674	A1
152.	NCT04472949	Thoracic Radiotherapy Plus Maintenance Durvalumab After First Line Carboplatin and Etoposide Plus Durvalumab in Extensive-stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC). A Multicenter Single Arm Open Label Phase II Trial.. ClinicalTrials.gov. 6-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04472949	A5
153.	NCT04499053	A Phase II Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in HIV-infected Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04499053	A1
154.	NCT04504669	A Phase I First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of AZD8701 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Participants With Advanced Solid Tumours.. ClinicalTrials.gov. 8-18. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04504669	A5
155.	NCT04513925	A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab and Tiragolumab Compared With Durvalumab in Patients With Locally Advanced, Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed After Concurrent Platinum-Based Chemoradiation. ClinicalTrials.gov. 8-24. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04513925	A1
156.	NCT04517526	Efficacy and Safety of Platinum-based Chemotherapy + Bevacizumab + Durvalumab, and Salvage SBRT for IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutations After Failure of First Line Osimertinib : A Multicenter, Prospective, Phase II Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04517526	A1
157.	NCT04525391	Phase II, Single-arm Study of AZD2811 and Durvalumab (MEDI4736) Combination Therapy in Relapsed Small Cell Lung Cancer Subjects [SUKSES-N5]. ClinicalTrials.gov. 9-18. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04525391	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
158.	NCT04529564	First Real-world Data on Unresectable Stage III NSCLC Patients Treated With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Asia Area.. ClinicalTrials.gov. 6-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04529564	A1
159.	NCT04538378	Phase II Trial of Olaparib (LYNPARZA) Plus Durvalumab (IMFINZI) in EGFR-Mutated Adenocarcinomas That Transform to Small Cell Lung Cancer (SCLC) and Other Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04538378	A2
160.	NCT04550104	A Platform Study of DNA Damage Response Inhibitors in Combination With Conventional Radiotherapy in Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-17. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04550104	A1
161.	NCT04585477	Adjuvant ctDNA-Adapted Personalized Treatment in Early Stage NSCLC (ADAPT-E). ClinicalTrials.gov. 4-08. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585477	A1
162.	NCT04585490	Personalized Escalation of Consolidation Treatment Following Chemoradiotherapy and Immunotherapy in Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 8-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585490	A1
163.	NCT04595734	A Retrospective Study of Clinical Outcomes and Liver-related Toxicity of Patients With Lung Cancer Treated With Immune-checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04595734	A1
164.	NCT04597671	NVALT 28/ PRL01 Durvalumab and Low-dose Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) Versus Durvalumab and Observation in Radically Treated Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer: A Phase III Randomized Study. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04597671	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
165.	NCT04602533	A Phase II Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cisplatin or Carboplatin / Etoposide and Concomitant Radiotherapy Combined with Durvalumab Followed by Maintenance Therapy with Durvalumab Versus Cisplatin or Carboplatin / Etoposide and Concomitant Radiotherapy in Patients with Limited Disease Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04602533	A3
166.	NCT04607954	Phase II Clinical Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Lurbinectedin in Patients With Relapsed Extensive Stage Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04607954	A1
167.	NCT04610684	Chemotherapy and Atezolizumab for Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) With Untreated, Asymptomatic Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04610684	A2
168.	NCT04612751	A Phase 1b, Multicenter, 2-Part, Open-Label Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Immunotherapy With or Without Carboplatin in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Tropion-Lung04). ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04612751	A1
169.	NCT04613284	Rh-Endostatin Combined With Low-dose CCRT(50 Gy) Followed by Durvalumab Maintenance for the Treatment of Specific Phase III NSCLC Who Can Not Tolerate 60 Gy Irradiation. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04613284	A1
170.	NCT04625699	A Feasibility Study of Durvalumab + Tremelimumab in Resected Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Detectable Circulating Tumor DNA After Adjuvant Treatment. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04625699	A1
171.	NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04631731	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
172.	NCT04642469	A Phase III, Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Study of Durvalumab for the Treatment of Stage II-III NSCLC Patients With Minimal Residual Disease Following Surgery and Curative Intent Therapy.. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04642469	A1
173.	NCT04646837	Mechanism of Response to IMFINZI Neoadjuvant Therapy in Non-small Cell Lung Cancer Patients Based on Multiple-omics Models. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04646837	A1
174.	NCT04660097	Durvalumab+ Anlotinib + Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Extensive Small-cell Lung Cancer: a Single-arm, Single-center, Phase II Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04660097	A2
175.	NCT04667312	CODAK: A Retrospective Observational Research Study to Describe the Characteristics and Real-world Clinical Outcomes of Patients With Locally Advanced, Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer Receiving Durvalumab in the UK.. ClinicalTrials.gov. 6-24. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04667312	A5
176.	NCT04672759	A Real-world Study of Consolidation Durvalumab for Stage III Unresectable Non-small Cell Lung Cancer in China and Safety Data on Durvalumab in Chinese Patients With Lung Cancer (PACIFIC-PUMCH-R) . ClinicalTrials.gov. 7-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04672759	A1
177.	NCT04680377	Using Microbiome to Predict Durvalumab Toxicity in Post-CCRT NSCLC Patients (Microdurva). ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04680377	A1
178.	NCT04686305	A Phase Ib Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Immunotherapy Agents With and Without Chemotherapy Agents in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Overexpression (OE) (DESTINY-Lung03). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04686305	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
179.	NCT04699838	A Phase II Study of Chemo-Immunotherapy Followed by Durvalumab (MEDI4736) and Ceralasertib (AZD6738) in Treatment Naïve Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN18-363. ClinicalTrials.gov. 4-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04699838	A1
180.	NCT04711330	Response and Toxicity Prediction by Microbiome Analysis After (Concurrent) Chemo RT in Locally Advanced NSCLC Treated With IO (Durvalumab). ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04711330	A1
181.	NCT04712903	A Phase IIIB, Single Arm Study, of Durvalumab in Combination With Platinum-Etoposide for Untreated Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Reflecting Real World Clinical Practice in Spain (CANTABRICO).. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04712903	A5
182.	NCT04716946	Stereotactic Body Radiation Therapy With Consolidation Durvalumab in High-Risk Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer - A Phase II Single-Arm Trial. ClinicalTrials.gov. 1-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04716946	A1
183.	NCT04728230	A Phase I/II Trial of PARP Inhibition, Radiation, and Immunotherapy in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) - PRIO Trial. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04728230	A1
184.	NCT04745689	A Phase II Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of AZD2811 and Durvalumab Combination as Maintenance Therapy After Induction With Platinum-Based Chemotherapy Combined With Durvalumab, for the First-Line Treatment of Patients With Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04745689	A1
185.	NCT04748419	Phase I/II Study Assessing Safety & Efficacy of Consolidative Hypofractionated Radiation Therapy for Boosting Residual Primary Lung Cancer With Durvalumab After Definitive Chemoradiation Therapy for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-15. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04748419	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
186.	NCT04762030	Neoadjuvant Durvalumab/Anlotinib /Chemotherapy Plus Curative Resection in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer : A Single-arm Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04762030	A1
187.	NCT04765709	BRIDGE Trial: Phase II Trial of durvalumaB and chemotheRapy Induction Followed by Durvalumab and Radiotherapy in larGe volumeE Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 9-24. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04765709	A1
188.	NCT04774380	A Phase IIIb, Single-arm, Multi-center, International Study of Durvalumab in Combination With Platinum and Etoposide for the First Line Treatment of Patients With Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (LUMINANCE). ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04774380	A1
189.	NCT04786093	Randomized Phase II Study of Durvalumab (MEDI 4736) and Stereotactic Radiotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04786093	A1
190.	NCT04854590	IMFINZI® Injection 120 mg, 500 mg Specific-Clinical Experience Investigation in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-22. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04854590	A1
191.	NCT04866017	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Compare Ociperlimab (BGB-A1217) Plus Tislelizumab (BGB-A317) Versus Durvalumab in Patients With Locally Advanced, Unresectable, PD-L1-Selected Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Not Progressed After Concurrent Chemoradiotherapy. ClinicalTrials.gov. 6-17. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04866017	A1
192.	NCT04870112	A Phase 1/2a, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Subcutaneous Durvalumab in Patients With Non-Small Cell and Small Cell Lung Cancer - SCoPe-D1. ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04870112	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
193.	NCT04884269	A Non Interventional Pilot Study on Machine Learning for ILD Detection Based on the Patient Data From Digital Devices in Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Durvalumab. ClinicalTrials.gov. 8-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04884269	A1
194.	NCT04889066	A Phase II Clinical Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Fractionated Stereotactic Radiotherapy (fSRT) Vs. Personalized Ultra-Fractionated Stereotactic Adaptive Radiotherapy (PULSAR) for the Treatment of Brain Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04889066	A1
195.	NCT04892953	Local Consolidative Therapy (LCT) and Durvalumab (MEDI4736) for Oligoprogressive and Polyprogressive Stage III NSCLC After Chemoradiation and Anti-PD-L1 Therapy (ENDURE). ClinicalTrials.gov. 7-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04892953	A1
196.	NCT04895579	Boosting Immune Response With Copanlisib in Locally Advanced Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Durvalumab, A Phase Ib Study. ClinicalTrials.gov. 5-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04895579	A1
197.	NCT04902040	An Open-label, Single-Center, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety of Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Malignancies After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04902040	A2
198.	NCT04905316	Phase I/II Study of Canakinumab With Chemoradiation and Durvalumab for Unresected Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CHORUS). ClinicalTrials.gov. 5-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04905316	A1
199.	NCT04944173	A Phase II Study of Circulating Tumor DNA Directed Consolidation Durvalumab (MEDI4736) Following Induction and Concurrent Durvalumab with SABR for Stage I NSCLC. SCION: SABR and Checkpoint Inhibition of NSCLC. ClinicalTrials.gov. 8-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04944173	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
200.	NCT04948411	Durvalumab as Maintenance in Patients Who Received Chemoradiotherapy for Unresectable Stage III NSCLC: Real World Data From an Expanded Access Program in Brazil.. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04948411	A1
201.	NCT04951115	Phase II Trial of Platinum-Etoposide Chemotherapy and Durvalumab (MEDI4736) With Sub-Ablative SBRT in Patients With Newly Diagnosed Stage IV Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04951115	A1
202.	NCT04982549	A Prospective Study to Evaluate the Safety of Concurrent Durvalumab (MEDI4736) With Chemoradiation Therapy (CRT) Followed by Durvalumab for Chinese Unresectable Stage III Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) . ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04982549	A1
203.	NCT04985851	Durvalumab (MEDI4736) Combined With Anlotinib Versus Durvalumab (MEDI4736) Alone as Maintenance Therapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (ES-SCLC). ClinicalTrials.gov. 9-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04985851	A1
204.	NCT04992780	A Randomized Phase II Trial of Hypo-fractionated Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Utilizing 2.5 Gy/Fraction Versus (VS) Standard-Fractionated IMRT, Concurrent With Carboplatin/Paclitaxel and Followed by Consolidation Durvalumab, for Subjects With Stage 2A/B Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04992780	A1
205.	NCT05000710	Single Arm Phase II, Multicenter Study of Concomitant Radiotherapy, Tremelimumab and Durvalumab (MEDI4736) for Metastatic or Locally Advanced NSCLC Patients Progressing on First-line Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05000710	A1
206.	NCT05008861	Safety of Gut Microbiota Reconstruction Plus PD-1/PD-L1 Monoclonal Antibodies to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05008861	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
207.	NCT05027165	Prospective Evaluation of Immunological, Molecular-genetic, Image-based and Microbial Analyzes to Characterize Tumor Response and Control in Patients With Inoperable Stage III NSCLC Treated With Chemoradiotherapy Followed by Consolidation Therapy With Durvalumab (PRECISION). ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05027165	A1
208.	NCT05034133	Durvalumab With Chemotherapy Followed by Sequential Radiotherapy for Limited Stage Small Cell Lung Cancer: A Single-arm Phase II Trial.. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05034133	A2
209.	NCT05061550	A Phase II, Open-label, Multicentre, Randomised Study of Neoadjuvant and Adjuvant Treatment in Patients With Resectable, Early-stage (II to IIIB) Non-small Cell Lung Cancer (NeoCOAST-2). ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05061550	A1
210.	NCT05068232	A Phase II Trial of Durvalumab and Ablative Radiation in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (DARES). ClinicalTrials.gov. 8-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05068232	A5
211.	NCT05092412	A First-line Multi-center, Single-arm Exploratory Study Using Low-dose Radiotherapy (LDRT) Combined With Durvalumab (MEDI4736), Etoposide, and Cisplatin/Carboplatin for Patients With Extensive-stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05092412	A5
212.	NCT05128630	An Open-label, Multi-center, Phase 2 Study of Chemo-immunotherapy Followed by Reduced-dose Hypofractionated RT and Maintenance Immunotherapy for Stage III Unresectable Non -Small-cell Lung Carcinoma (NSCLC).. ClinicalTrials.gov. 0-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05128630	A1
213.	NCT05136846	A Phase I Trial Targeting Mitochondrial Metabolism With Papaverine in Combination With Chemoradiation for Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05136846	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
214.	NCT05157542	A Phase Ib Trial on the Safety and Feasibility of Neoadjuvant Low Dose Radiation, Chemotherapy and Durvalumab for Potentially Resectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 6-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05157542	A1
215.	NCT05161533	CASPIAN-RT Trial: Hypofractionated Consolidative Radiation Therapy After Durvalumab (MEDI4736) Plus Platinum-Based Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05161533	A1
216.	NCT05170204	A Phase I-III, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Therapies in Cohorts of Patients Selected According to Biomarker Status, With Locally Advanced, Unresectable, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05170204	A1
217.	NCT05187338	Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05187338	A5
218.	NCT05198830	A Phase 2 Randomized Study of the BER Inhibitor TRC102 in Combination With Standard Pemetrexed-Platinum-Radiation in Stage III Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05198830	A1
219.	NCT05206812	Window of Opportunity Trial of Durvalumab (MEDI4736) to Identify Immune Dynamics in Operable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MIRACLE). ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05206812	A1
220.	NCT05211895	A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre, International Study of Durvalumab Plus Domvanalimab(AB154) in Participants With Locally Advanced (Stage III), Unresectable Non-small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Not Progressed Following Definitive Platinum-based Concurrent Chemoradiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05211895	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
221.	NCT05221840	A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Randomised, Multicentre, International Study of Durvalumab Plus Oleclumab and Durvalumab Plus Monalizumab in Patients With Locally Advanced (Stage III), Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-Based Concurrent Chemoradiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05221840	A1
222.	NCT05223647	Randomized Phase III Trial Investigating the Survival Benefit of Adding Thoracic Radiotherapy to Durvalumab (MEDI4736) Immunotherapy Plus Chemotherapy in Extensive Stage Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05223647	A1
223.	NCT05245994	An Open Label, Multicenter Phase 2 Study of Durvalumab (MEDI4736) + Olaparib as Maintenance Therapy in Patients With Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05245994	A1
224.	NCT05267392	Neoadjuvant Immunotherapy With Durvalumab (MEDI4736) in Non-Surgical Early Stage or Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Followed by Radical Radiotherapy or Chemoradiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05267392	A1
225.	NCT05298423	Open-label Phase 3 Study of MK-7684A (Coformulation of Vibostolimab With Pembrolizumab) in Combination With Concurrent Chemoradiotherapy Followed by MK-7684A Versus Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Durvalumab in Participants With Unresectable, Locally Advanced, Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05298423	A1
226.	NCT05325684	Efficacy and Safety of PD-L1 Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors Beyond Lung Cancer: a Phase IB Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05325684	A5
227.	NCT05358691	A Trial of AN0025 With Chemoradiation Therapy in Stage III NSCLC Participants. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05358691	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
228.	NCT05361395	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Efficacy of First-Line Tarlatamab in Combination With Carboplatin, Etoposide, and PD-L1 Inhibitor in Subjects With Extensive Stage Small Cell Lung (DeLLphi-303). ClinicalTrials.gov. 8-24. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05361395	A1
229.	NCT05374603	Savolitinib Combine With Durvalumab in Chinese EGFR Wild-type Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With MET Alteration: An Open-label, Interventional, Multiple-center, Exploratory Trial (SOUND). ClinicalTrials.gov. 1-23. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05374603	A5
230.	NCT05380713	Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy Using Exquisite Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05380713	A1
231.	NCT05383001	Randomized Phase II, Open-label Efficacy and Safety Study of Second-line Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Alone in Patients With NSCLC and First-line Checkpoint-inhibitor Therapy Followed by 2 Cycles of Platinum-based Chemotherapy (Re-Check). ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05383001	A1
232.	NCT05403723	A Phase 1b Trial of Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy in Combination With Durvalumab (MEDI4736), Platinum, and Etoposide in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-31. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05403723	A1
233.	NCT05429866	Immunological Variables Associated to ICI Toxicity in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05429866	A5
234.	NCT05443971	Restoring Sensitivity to Immunotherapy Post Failure to the Pacific Regimen: a Pilot Study of Combined Durvalumab (MEDI 4736) and Grid Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-08. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05443971	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
235.	NCT05450692	A Phase III, Open-label, Randomised, Multicentre Study of Ceralasertib Plus Durvalumab Versus Docetaxel in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations, and Whose Disease Has Progressed On or After Prior Anti-PD-(L)1 Therapy and Platinum-based Chemotherapy: LATIFY. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05450692	A1
236.	NCT05451173	Combining an Immune Checkpoint Inhibitor With SBRT or Hypo-fractionated RT in the Treatment of Stage I-III NSCLC: an Exploratory Study on Radiation Dose and Treatment Efficacy.. ClinicalTrials.gov. 0-09. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05451173	A1
237.	NCT05456867	A Multi-center, Non-interventional, Prospective Study of Durvalumab in Unresectable Locally Advanced NSCLC in Routine Clinical Practice in Russia. ClinicalTrials.gov. 5-31. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05456867	A1
238.	NCT05484583	Prospective Phase ii Clinical Study of the Efficacy and Safety of Durvalumab Combined With Consolidation Radiotherapy After First-line Treatment With Platinum-containing Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer With Oligometastases (1-5 Lesions). ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05484583	A1
239.	NCT05568212	Phase II, Two-cohorts, Randomized Trial Comparing Standard of Care Versus Immune- Based Combination in Relapsed Stage III Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC) Pretreated With Chemoradiotherapy and Durvalumab (MEDI4736). ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05568212	A1
240.	NCT05572476	Lurbinectedin Combined With Durvalumab in Pre-treated Patients With Extensive Stage Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05572476	A1
241.	NCT05617963	A Phase II Study of Durvalumab (MEDI 4736) Maintenance in Frail Limited Disease Small Cell Lung Cancer Patients After Thoracic Chemoradiotherapy (CRT). ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05617963	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
242.	NCT05624996	Phase III Prospective Randomized Trial of Primary Lung Tumor Stereotactic Body Radiation Therapy Followed by Concurrent Mediastinal Chemoradiation for Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05624996	A1
243.	NCT05632809	REStoring lymphoCytes Using NKTR-255* After chemoradiotherapy in Solid Tumors (RESCUE). ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05632809	A5
244.	NCT05641870	Molecular Profiling and Dynamic Changes of Circulating Tumor DNA in Unresectable Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05641870	A1
245.	NCT05668767	Multi-centered, Single-arm, Phase II Study on Surufatinib in Combination of Durvalumab and Etoposide and Carboplatin/Cisplatin in the Firstly-line Treatment of Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05668767	A1
246.	NCT05683977	Evaluation of durvalumab Utilization and Effectiveness for First Line Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. Prospective Cohort of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Durvalumab Associated With Platinum-etoposide Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05683977	A1
247.	NCT05687266	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). ClinicalTrials.gov. 2-29. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05687266	A1
248.	NCT05696782	Phase II Pilot Study of Quick Start Durvalumab Following Chemoradiation for Stage III Nonsmall Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-26. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05696782	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
249.	NCT05718297	A Multicentre, Randomised, Phase II Trial of Brigatinib Consolidation Versus Observation or Durvalumab in Patients with Unresectable Stage III NSCLC and ALK-rearrangement, After Definitive Chemo-radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 6-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05718297	A1
250.	NCT05742607	Official Title: A Phase II Multicenter, Open Label, Non-randomized Study of Neoadjuvant and Adjuvant Treatment With IPH5201 and Durvalumab in Patients With Resectable, Early-stage (II to IIIA) Non-Small Cell Lung Cancer (MATISSE). ClinicalTrials.gov. 6-23. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05742607	A1
251.	NCT05757843	Using Circulating Tumor DNA to Personalize Duration of Consolidation Durvalumab in Patients with Inoperable Stage III Non-small Cell Lung Cancer: the Indiana Trial. ClinicalTrials.gov. 9-13. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05757843	A1
252.	NCT05761977	Durvalumab in Combination With Standard Chemotherapy for 1st Line Therapy of Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: A Non-interventional, Prospective Observational Study of Clinical Practice, Quality of Life and Use of Health Resources in Real-world Clinical Practice (DRIVE). ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05761977	A5
253.	NCT05792995	Foundation and Clinical About the Expression of PD-1 in Peripheral Blood T Lymphocytes and Its Prediction of Immune Efficacy of Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05792995	A1
254.	NCT05796089	A Phase II Study of Platinum and Etoposide Chemotherapy, Durvalumab With Thoracic Radiotherapy in the First Line Treatment of Patients With Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05796089	A1
255.	NCT05826366	Specific Use-results Study of IMJUDO Intravenous Infusion 25mg / IMFINZI Intravenous Infusion 120mg,500mg All Patient Investigation in Patients With Unresectable Advanced or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05826366	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
256.	NCT05834413	Clinical Study on the Prevention of Driver Gene Negative II-IIIa Lung Cancer Recurrence and Metastasis by Staged Chinese Herbal Medicine Combined With Chemotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05834413	A2
257.	NCT05848843	A Phase I Study of Adagrasib and Durvalumab for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancers and Gastro-intestinal Cancers Harboring KRAS G12C Mutations. ClinicalTrials.gov. 4-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05848843	A1
258.	NCT05856695	A Phase II Study Assessing the Efficacy of Etoposide Free Chemotherapy Plus Durvalumab (MEDI4736) in First Line Extensive Disease Small Cell Lung Cancer (SCLC). ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05856695	A1
259.	NCT05886439	A Study of LK101 Combined With PD-1 or PD-L1 Monoclonal Antibody in the Treatment of Lung Cancer to Evaluate the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy. ClinicalTrials.gov. 5-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05886439	A2
260.	NCT05903092	A Phase II Trial of MONaliZumab in Combination With durvAlumab (MEDI4736) Plus Platinum-based chemotheRapy for First-line Treatment of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (MOZART). ClinicalTrials.gov. 9-26. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05903092	A1
261.	NCT05911308	A Pilot Window of Opportunity Study Evaluating Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Platinum Doublet Chemotherapy Followed by Evaluation of Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Platinum Doublet Chemotherapy and Abequolixron (RGX-104) in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05911308	A1
262.	NCT05925530	A Multicentre, Phase II, Single-Arm, Interventional Study of Neoadjuvant Durvalumab and Platinum-based Chemotherapy (CT), Followed by Either Surgery and Adjuvant Durvalumab or Chemoradiotherapy (CRT) and Consolidation Durvalumab, in Participants With Resectable or Borderline Resectable Stage IIB-IIIB Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05925530	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
263.	NCT05932199	Combination of Induction Durvalumab and Tremelimumab Alone Versus Durvalumab and Tremelimumab With Chemotherapy for Potentially Resectable Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 7-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05932199	A1
264.	NCT05933044	A Retrospective Observational, Multi-Centre, Cohort Study to Understand Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes of Adult Patients With Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) in Canada. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05933044	A1
265.	NCT05941897	A Phase II, Open-label, Multicentre, Non-comparative, Single-arm Local Study of Ceralasertib Plus Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations, and Whose Disease Has Progressed On or After Prior Anti-PD-(L)1 Therapy and Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 6-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05941897	A1
266.	NCT06008093	A Phase IIb, Randomized, Multicenter, Open-label Study to Assess the Efficacy of Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for First-line Treatment in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients With Non-squamous Histology Who Have Mutations and/or Co-mutations in STK11, KEAP1, or KRAS (TRITON). ClinicalTrials.gov. 4-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06008093	A1
267.	NCT06008353	A Real-World Assessment of the Demographic, Clinical Characteristics and Outcomes of a Brazilian Cohort of Previously Untreated Extensive Stage-Small Cell Lung Cancer Receiving Durvalumab Combined With Platinum-Etoposide in (ES-SCLC) in Brazil. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06008353	A1
268.	NCT06031597	Radiotherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) as Treatment for Locally Advanced Non-small-cell Lung Cancer After Failing Induction Immunochemotherapy: a Prospective, Real-world Cohort Study.. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06031597	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
269.	NCT06077500	DAREON™-8: A Phase I, Open-label, Dose Escalation and Expansion Trial of Repeated Intravenous Infusions of BI 764532 Combined With Standard of Care (Platinum, Etoposide, and Anti-PD-L1) in Patients With Extensive-stage Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06077500	A1
270.	NCT06083454	Assessing the Immunomodulatory Effects of Pharmacologic Ascorbate with Durvalumab (MEDI 4736) in Non-Small Cell Lung Cancer: a Window of Opportunity Trial. ClinicalTrials.gov. 0-23. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06083454	A1
271.	NCT06102057	PACCELIO - FDG-PET Based Small Volume Accelerated Immuno Chemoradiotherapy in Locally Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06102057	A1
272.	NCT06124118	A Feasibility Study to Evaluate the Addition of Tumor Treating Fields to Treatment of Locally Advanced Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06124118	A5
273.	NCT06191250	Short Pre-surgical Plan in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer Employing Radiation, Immuno-Oncology and Resection. ClinicalTrials.gov. 9-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06191250	A1
274.	NCT06211036	A Phase 3, Open-label, Multicenter, Randomized Study of Tarlatamab in Combination With Durvalumab vs Durvalumab Alone in Subjects With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Following Platinum, Etoposide and Durvalumab (DeLLphi-305). ClinicalTrials.gov. 6-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06211036	A1
275.	NCT06223711	Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Consolidative Radiochemotherapy and Ablative Stereotactic Radiotherapy in Extensive Stage SCLC. ClinicalTrials.gov. 0-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06223711	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
276.	NCT06284317	An International, Multicentre, Open-label Randomised Phase III Trial to Evaluate the Benefit of Adding Adjuvant Durvalumab After Neoadjuvant Chemotherapy Plus Durvalumab in Patients With Stage IIB-IIIB (N2) Resectable NSCLC. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06284317	A1
277.	NCT06287775	A Phase I Dose Finding and Phase II Randomized Trial of Iadademstat Combined With Immune Checkpoint Inhibition Maintenance After Initial Chemoimmunotherapy in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-08. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06287775	A1
278.	NCT06331455	Treatment of Pulmonary Sulcus, Pancoast and Chest Wall Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-22. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06331455	A1
279.	NCT06333678	A Randomized Phase II Study of Sotorasib Versus Continued Consolidation Durvalumab in Patients With KRAS G12C Mutant Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (LANSCLC) With Persistent ctDNA Defined Minimal Residual Disease. ClinicalTrials.gov. 3-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06333678	A1
280.	NCT06371482	Durvalumab Combined With Chemoradiotherapy for Limited Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06371482	A5
281.	NCT06393816	A Multicenter Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Combination of Durvalumab With Etoposide and Platinum as First Line Treatment in Patients With Large-cell Neuroendocrine Carcinomas (LCNECs) of the Lung. ClinicalTrials.gov. 6-13. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06393816	A1
282.	NCT06418087	A Multicenter Phase II, Single Arm Study of Durvalumab (MEDI 4736) With Carboplatin Plus Etoposide for 4 Cycles Followed by Durvalumab Maintenance in Patients With Metastatic Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma (LCNEC). ClinicalTrials.gov. 5-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06418087	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
283.	NCT06419179	A Multicenter Phase II Trial of Maintenance Durvalumab (MEDI4736) and Olaparib (AZD2281) After Standard 1st Line Treatment (Carboplatin/Cisplatin, Etoposide, Durvalumab) in Homologous Recombination Deficiency (HRD) Positive Extensive Disease (ED) Small-cell Lung Cancer (SCLC). ClinicalTrials.gov. 0-09. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06419179	A1
284.	NCT06429696	Single-arm, Prospective Clinical Study of PD-L1 Inhibitor Combined With Apatinib as First-line Maintenance Treatment for Extensive-stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06429696	A1
285.	NCT06446570	Phase II Study of Durvalumab +/- Tremelimumab in Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06446570	A1
286.	NCT06463665	A Randomized Phase 2 Study Assessing the Efficacy and Safety of Olvimulogene Nanivacirepvec Followed by Platinum-doublet Chemotherapy + Physician's Choice of Immune Checkpoint Inhibitor Compared With Docetaxel in Patients With NSCL Cancer After First Progression While on Front-line Immune Checkpoint Inhibitor-based Maintenance. ClinicalTrials.gov. 9-26. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06463665	A1
287.	NCT06464068	AGNOSTIC THERAPY IN A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY IN FIRST-LINE TREATMENT OF DURVALUMAB IN ASSOCIATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN AND ETOPOSIDE IN PATIENTS AFFECTED BY EXTENSIVE STAGE - EXTRAPULMONARY SMALL CELL CARCINOMA. ClinicalTrials.gov. 1-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06464068	A1
288.	NCT06483347	Intra-tumor Delivery of Double Checkpoint Inhibitors, Chemodrug, and/or Bevacizumab Therapy as First Line for Inoperable Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06483347	A5
289.	NCT06484491	Radiotherapy Dose Escalation Using Intensity-modulated Proton Therapy for Non-small-cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06484491	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
290.	NCT06492421	Phase II Study of Neoadjuvant CT-Guided Intra-tumor Double Checkpoint Blockades for Untreated Stage I-III A Non-Small Cell Lung Cancers Amenable for Surgical Resection. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06492421	A1
291.	NCT06494540	Prospective Non-interventional Study (NIS) to Examine the Effectiveness of Tremelimumab + Durvalumab + Platinum Chemotherapy (TDC) in Patients With Metastatic Non-squamous NSCLC and High-risk Genetic Alterations. ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06494540	A1
292.	NCT06498635	Randomized Phase III Trial INcorporating Pathologic Complete ReSponse in Participants With Early StaGe Non Small Cell Lung Cancer to Optimize ImmunotHerapy in The AdjuvanT Setting (INSIGHT). ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06498635	A1
293.	NCT06529081	Assessment of Radiotherapy Strategies for Use in Combined Treatment of Small-cell Lung Cancer at the Stage of Extensive Disease - a Research Experiment. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06529081	A1
294.	NCT06564870	Retrospective Observational Study of the Efficacy and Safety of DURVALUMAB Maintenance Therapy in Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (DURVABREIZH). ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06564870	A5
295.	NCT06606847	A Phase II, Open-label, Multicentre, Single-arm Study of Durvalumab Plus Oleclumab in Patients With Locally Advanced, Unresectable Non-small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-Based Chemoradiation Therapy (LADOGA). ClinicalTrials.gov. 9-24. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06606847	A1
296.	NCT06634199	Study of Antitumor Immune Response Generated After Concurrent Chemo-radiotherapy (cCRT) and IO Treatment in Non-resectable Stage IIIA/B and IIIC NSCLC Patients Treated in Real World.. ClinicalTrials.gov. 0-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06634199	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
297.	NCT06667908	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of JNJ-90301900 in Combination With Chemoradiation Followed by Durvalumab in Locally Advanced and Unresectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06667908	A1
298.	NCT06680050	AUSTRAL Trial: An Open-Label, Multicenter, Phase II Study Of Radiotherapy Followed By Durvalumab (MEDI4736) And Ceralasertib (AZD6738) In Stage III NSCLC Patients With Thoracic Relapses +/- Oligometastases After PACIFIC Regimen. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06680050	A1
299.	NCT06694454	Phase I/II Study of Neoadjuvant Inhaled Azacytidine With Platinum-Based Chemotherapy and Durvalumab (MEDI4736) - a Combined Epigenetic-Immunotherapy (AZA-AEGEAN) Regimen for Operable Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 5-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06694454	A5
300.	NCT06717243	A Prospective Observational Study on Genomic and Methylation Signatures in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer and Metastatic Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Undergoing Chemo-Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06717243	A5
301.	NCT06719336	Addition of High-dose Hyperfractionated Simultaneous Integrated Boost Radiotherapy to the Maintenance Therapy with PD-L1 Inhibitor Versus PD-L1 Inhibitor Alone for Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (STONE-001). ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06719336	A1
302.	NCT06726720	A Prospective, Observational, Real World Multi-cohort Study of Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Initiating AstraZeneca (or Alliance Developed) Drugs. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06726720	A5
303.	NCT06732401	A Randomized Phase III Trial of Checkpoint Blockade in Lung Cancer Patients in the Adjuvant Setting Based on Pathologic Response Following Neoadjuvant Therapy (CLEAR). ClinicalTrials.gov. 6-13. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06732401	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
304.	NCT06769126	PRISM: PRecIision in SCLC Via a Multicohort Study: Randomized Phase II Studies Evaluating Maintenance Durvalumab With or Without Biomarker-Directed Therapy for Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). ClinicalTrials.gov. 9-08. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06769126	A1
305.	NCT06773910	An Open-label, Randomized Study of BMS-986489 (Atigotatug + Nivolumab Fixed-dose Combination) vs Durvalumab as Consolidation Therapy Following Chemoradiotherapy in Limited-stage Small-cell Lung Cancer (TIGOS-LS). ClinicalTrials.gov. 3-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06773910	A3
306.	NCT06810609	Prospective Randomized Phase II Trial on Induction Immunotherapy Followed by Surgery or Definitive Chemoradiation and Consolidation Durvalumab (MEDI4736) in Resectable and Borderline Resectable Stage IIIA/B NSCLC. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06810609	A1
307.	NCT06826677	REAL-WORLD CLINICAL OUTCOMES AMONG PATIENTS INCLUDED IN AN EARLY ACCESS PROGRAMME TREATED WITH DURVALUMAB IN COMBINATION WITH PLATINUM AND ETOPOSIDE AS FIRST-LINE THERAPY IN EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER: AN ITALIAN MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY. ClinicalTrials.gov. 7-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06826677	A5
308.	NCT06840782	First-line Immunotherapy-based Standard of Care and Local Ablative Treatments for Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients: a Randomized, Multicentre, Open-label Phase III Study. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06840782	A1
309.	NCT06869239	Prediction of Response to PD-L1 Inhibitor After Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer Using Multi-omics-based Liquid Biopsy. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06869239	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
310.	NCT06890598	A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Placebo-controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Olomorasib in Combination With Standard of Care Immunotherapy in Participants With Resected or Unresectable KRAS G12C-Mutant, Non-Small Cell Lung Cancer - SUNRAY-02. ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06890598	A1
311.	NCT06898957	A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Tarlatamab in Combination With YL201 With or Without Anti-PD-L1 in Subjects With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06898957	A5
312.	NCT06908070	ChemoRadiotherapy With Surgery Followed by Consolidation Durvalumab for Initially Unresectable Stage III NSCLC (CROWD): a Phase IV Feasibility Trial. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06908070	A5
313.	NCT06939036	A Multicentre, Open-label, Phase I/II Study Investigating the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of 225Ac-SSO110 in Participants With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) or Merkel Cell Carcinoma (MCC) Receiving Standard of Care (SoC). ClinicalTrials.gov. 5-04. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06939036	A5
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
314.	2015-003715-38	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Subjects with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003715-38	A1
315.	2013-005427-16	A Phase II, Non-comparative, Open label, Multi-centre, International Study of MEDI4736, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) who have received at least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum-based Chemotherapy Regimen (ATLANTIC). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-005427-16	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
316.	2014-000336-42	A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000336-42	A1
317.	2014-001105-41	A Phase 2, randomized, open-label, multicenter study to assess safety and efficacy of nab-paclitaxel (ABI-007) with epigenetic modifying therapy of CC-486, and nab-paclitaxel monotherapy as second-line treatment in subjects with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): ABOUND.2L. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001105-41	A1
318.	2014-000338-46	A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000338-46	A1
319.	2015-001279-39	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001279-39	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
320.	2015-002197-21	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE).. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002197-21	A1
321.	2014-000814-73	National Lung Matrix Trial: Multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000814-73	A1
322.	2015-004005-16	A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004005-16	A2
323.	2016-001202-42	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients with Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001202-42	A1
324.	2018-001375-21	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center Study of Durvalumab (MEDI4736) Versus Standard of Care (SoC) Platinum-Based Chemotherapy as First Line Treatment in Patients with PD-L1-High Expression Advanced Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001375-21	A1
325.	2016-001203-23	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001203-23	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
326.	2016-002858-20	A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with advanced neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic or lung origin (the DUNE trial).. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002858-20	A5
327.	2017-000920-81	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON).. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000920-81	A1
328.	2017-002208-28	An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, who Progressed on an anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON).. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002208-28	A1
329.	2016-003963-20	Durvalumab (MEDI4736) in frail and elder patients with metastatic NSCLC. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003963-20	A1
330.	2016-005225-37	The ASTEROID trial - Ablative STereotactic RadiOtherapy wIth Durvalumab (MEDI4736). An open label randomized phase II trial with durvalumab following Stereotactic Body radiotherapy (SBRT) in patients with stage I Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-005225-37	A1
331.	2017-004397-34	A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab Given Concurrently with Platinum-based Chemoradiation Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (Stage III) (PACIFIC2). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004397-34	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
332.	2018-002220-16	A Phase II, Open-Label, Multi-Centre, International Safety Study of Durvalumab Following Sequential Chemotherapy and Radiation Therapy in Patients with Stage III, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (PACIFIC 6). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002220-16	A1
333.	2018-002294-22	A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Durvalumab as Consolidation Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable, Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed following Definitive, Platinum-Based, Chemoradiation Therapy (PACIFIC-5). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002294-22	A1
334.	2018-003460-30	A Phase II Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab plus Olaparib Combination Therapy Compared with Durvalumab Monotherapy as Maintenance Therapy in Patients whose Disease has not Progressed Following Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy with Durvalumab in First Line Stage IV Non Small Cell Lung Cancer (ORION). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003460-30	A1
335.	2018-002997-29	A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung Cancer (AEGEAN). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002997-29	A1
336.	2018-002931-35	A Phase 2, Open-label, Multicenter, Randomized, Multidrug Platform Study of Durvalumab Alone or in Combination with Novel Agents in Subjects with Locally Advanced, Unresectable, Stage III Non-small Cell Lung Cancer (COAST). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002931-35	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
337.	2018-002572-41	A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab with Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for the Treatment of Patients with unresected Stage I/II, lymph-node negative Non-small Cell Lung Cancer (PACIFIC-4/RTOG-3515). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002572-41	A1
338.	2018-000914-39	Precision Immuno-Oncology for advanced Non-small cell lung cancer patients with PD-1 ICI Resistance (PIONeeR clinical study). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000914-39	A1
339.	2018-003265-34	A Multicenter, Double Blind, Randomized, Controlled Study of M7824 with Concurrent Chemoradiation Followed by M7824 versus Concurrent Chemoradiation Plus Placebo Followed by Durvalumab in Participants with Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003265-34	A1
340.	2019-000670-37	Imaging tumor-infiltrating CD8+ T-cells in non-small cell lung cancer upon neo-adjuvant treatment with Durvalumab (MEDI4736).. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000670-37	A1
341.	2018-003974-29	A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003974-29	A1
342.	2018-003011-22	A multicentre single arm phase II trial assessing the efficacy of immunotherapy, chemotherapy and stereotactic radiotherapy to metastases followed by definitive surgery or radiotherapy to the primary tumour, in patients with synchronous oligo-metastatic nonsmall cell lung cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003011-22	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
343.	2019-001222-98	A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Compare Nivolumab plus Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) followed by Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab plus CCRT Followed by Nivolumab vs CCRT followed by Durvalumab in Previously Untreated, Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (LA NSCLC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001222-98	A1
344.	2019-004336-31	A Phase II, Open-label, Multicenter, International Study of Durvalumab Following Radiation Therapy in Patients with Stage III, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Ineligible for Chemotherapy (DUART). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004336-31	A1
345.	2019-002192-33	Thoracic Radiotherapy plus Durvalumab in Elderly and/or frail NSCLC stage III patients unfit for chemotherapy- Employing optimized (hypofractionated) radiotherapy to foster durvalumab efficacy. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002192-33	A1
346.	2019-003237-41	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003237-41	A1
347.	2020-000556-35	A Phase III, Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Study to Determine the Efficacy of Adjuvant Durvalumab in Combination with Platinum-based Chemotherapy in Completely Resected Stage II-III NSCLC (MeRmaiD-1). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000556-35	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
348.	2019-004773-29	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB AND TIRAGOLUMAB COMPARED WITH DURVALUMAB IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE NOT PROGRESSED AFTER CONCURRENT PLATINUM-BASED CHEMORADIATION.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004773-29	A1
349.	2020-001050-22	A Phase II randomized Study to evaluate the efficacy and safety of Cisplatin or Carboplatin / Etoposide and concomitant Radiotherapy combined with Durvalumab followed by Maintenance Therapy with Durvalumab versus Cisplatin or Carboplatin / Etoposide and concomitant Radiotherapy in Patients with limited disease Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001050-22	A3
350.	2020-000612-30	A Phase III, Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Study of Durvalumab for the Treatment of Stage II-III NSCLC Patients with Minimal Residual Disease Following Surgery and Curative Intent Therapy (MERMAID-2). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000612-30	A1
351.	2020-002328-35	A Phase IIIB, Single Arm Study, of Durvalumab in Combination with Platinum-Etoposide for Untreated Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer reflecting Real World Clinical Practice in Spain (CANTABRICO). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002328-35	A5
352.	2020-004091-18	A Phase II Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of AZD2811 and Durvalumab Combination as Maintenance Therapy After Induction with Platinum-Based Chemotherapy Combined with Durvalumab, for the First-Line Treatment of Patients with Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004091-18	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
353.	2019-004025-24	BRIDGE trial: Phase II trial of durvalumaB and chemotheRapy Induction followed by Durvalumab and radiotherapy in larGe volumE stage III NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004025-24	A1
354.	2020-005537-32	A Phase IIIb, Single-arm, Multi-center, International Study of Durvalumab in Combination with Platinum and Etoposide for the First Line Treatment of Patients with Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (LUMINANCE). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005537-32	A1
355.	2020-004656-14	Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Compare Ociperlimab (BGB-A1217) Plus Tislelizumab (BGB-A317) Plus Concurrent Chemoradiotherapy (cCRT) Followed by Ociperlimab Plus Tislelizumab or Tislelizumab Plus cCRT Followed by Tislelizumab Versus cCRT Followed by Durvalumab in Previously Untreated, Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004656-14	A1
356.	2021-003369-37	A Phase II Open-label, Multicentre, Randomised Study of Neoadjuvant and Adjuvant Treatment in Patients with Resectable, Early-stage (II to IIIA) Non-small Cell Lung Cancer (NeoCOAST-2). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003369-37	A1
357.	2021-004327-32	A Phase III, Randomized, Doubleblind, Placebo-controlled, Multicentre, International Study of Durvalumab plus Domvanalimab (AB154) in Participants with Locally Advanced (Stage III), Unresectable Nonsmall Cell Lung Cancer Whose Disease has not Progressed Following Definitive Platinumbased Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC-8). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004327-32	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
358.	2021-004346-37	A Phase III, double-blind, placebo-controlled, Randomized, Multicenter, International Study of Durvalumab Plus Oleclumab and Durvalumab Plus Monalizumab in Patients With Locally Advanced (Stage III), Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-Based Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC-9). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004346-37	A1
359.	2021-005135-23	Open-label Phase 3 Study of MK-7684A (Coformulation of Vibostolimab with Pembrolizumab) in Combination with Concurrent Chemoradiotherapy followed by MK-7684A Versus Concurrent Chemoradiotherapy followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III NSCLC. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005135-23	A1
360.	2017-003780-35	Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab plus tremelimumab versus platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line checkpoint-inhibitor therapy followed by 2-cycles of platinum-based chemotherapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003780-35	A1
361.	2022-000493-26	A Phase III, Open-label, Randomised, Multicentre Study of Ceralasertib Plus Durvalumab Versus Docetaxel in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations, and Whose Disease Has Progressed On or After Prior Anti-PD- (L)1 Therapy and Platinum-based Chemotherapy: LATIFY. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000493-26	A1
362.	2022-001114-19	Lurbinectedin combined with durvalumab (MEDI 4736) in pre-treated patients with extensive stage small-cell lung cancer. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001114-19	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
363.	2021-004606-21	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004606-21	A1
364.	2022-003408-33	PACCELIO - FDG-PET based small volume accelerated immuno chemoradio-therapy in locally advanced NSCLC. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003408-33	A1
365.	2012-002206-52	A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Subjects with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002206-52	A1
366.	2014-004946-83	A phase III prospective double blind placebo controlled randomized study of adjuvant MEDI4736 in completely resected non-small cell lung cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004946-83	A1
367.	2015-005765-23	Companion biomarker development for MEDI4736 treated non-small-cell lung cancer patients using 89Zirconium-labeled MEDI4736 – a feasibility study. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005765-23	A1
368.	2016-001849-15	A PHASE II PROSPECTIVE IMMUNE NEOADJUVANT THERAPY STUDY OF DURVALUMAB (MEDI4736) IN EARLY STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001849-15	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
369.	2016-004524-38	A phase II exploratory study of durvalumab (MEDI4736) in HIV-1 patients with advanced solid tumors. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004524-38	A1
370.	2017-001375-22	EORTC ILOC study: Phase II of immunotherapy plus local tumor ablation (RFA or stereotactic radiotherapy) in patients with colorectal cancer liver metastases. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001375-22	A1
371.	2017-001664-37	A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001664-37	A1
372.	2017-001857-14	A phase I/II basket trial evaluating a combination of Metronomic Oral Vinorelbine plus anti-PD-L1/anti-CTLA4 Immunotherapy in patients with advanced solid tumours.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001857-14	A2
373.	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002474-39	A1
374.	2017-004213-24	A RANDOMIZED TRIAL OF DURVALUMAB AND TREMELIMUMAB ; PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK, METASTATIC (STAGE IV) SQUAMOUS OR NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004213-24	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
375.	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001316-29	A1
376.	2018-001994-25	TACTI-002 (Two ACTive Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurrent PD-X refractory NSCLC or with recurrent or metastatic squamous head and neck cancer (HNSCC) receiving the soluble LAG-3 fusion protein efitilagimod alpha (IMP321) in combination with pembrolizumab (PD- 1 antagonist). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001994-25	A1
377.	2018-002932-26	A Phase 2 Open-label, Multicenter, Randomized, Multidrug Platform Study of Neoadjuvant Durvalumab Alone or in Combination with Novel Agents in Subjects with Resectable, Early-stage (I [> 2 cm] to IIIA) Non-small Cell Lung Cancer (NeoCOAST). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002932-26	A1
378.	2018-002971-17	Precision medicine phase II study evaluating the efficacy of a double immunotherapy by Durvalumab and Tremelimumab combined with Olaparib in patients with solid cancers and carriers of homologous recombination repair genes mutation in response or stable after Olaparib treatment. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002971-17	A2
379.	2018-003645-41	Phase II trial evaluating the efficacy of durvalumab (MEDI4736) as second-line therapy in Non- Small-Cell Lung Cancer patients receiving concomitant steroids. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003645-41	A1
380.	2018-004490-27	A multicentric Phase II, open-label study evaluating the efficacy of the combination of hypofractionated stereotactic radiation therapy with the anti-PDL1 immune checkpoint inhibitor Durvalumab in NSCLC patients with 1 to 4 Brain Metastases.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004490-27	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
381.	2018-004742-42	A phase II single-arm trial evaluating safety and efficacy of Durvalumab in ECOG Performance Status 2-3, treatment-naïve, patients with stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and high PD-L1 tumor expression. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004742-42	A1
382.	2019-000058-77	Prospective Phase-II Trial of induction chemotherapy and chemoradiotherapy plus/minus the PD-L1 antibody durvalumab followed by surgery or definitive chemoradiation boost and consolidation durvalumab in resectable stage III NSCLC. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000058-77	A1
383.	2019-002537-11	Durvalumab (MEDI4736) After chemoRadioTherapy (DART) for NSCLC patients – a phase II translational and biomarker study investigating PDL1 positive and negative patients. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002537-11	A1
384.	2019-004284-51	An exploratory study of durvalumab (MEDI4736) uptake during concurrent chemoradiotherapy in stage III NSCLC patients using 89Zr-labeled durvalumab PET. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004284-51	A1
385.	2020-003433-37	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL PHASE 2/3 STUDY COMPARING COBOLIMAB + DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOCETAXEL ALONE IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE PROGRESSED ON PRIOR ANTI-PD-(L)1 THERAPY AND CHEMOTHERAPY (COSTAR LUNG). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003433-37	A1
386.	2020-004413-13	Dual-immunotherapy and short-course medium-dose radiotherapy, followed by surgery for tumor microenvironment modification in early stage NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004413-13	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
387.	2020-005191-35	LIBRETTO-432: A Placebo-controlled Double-Blinded Randomized Phase 3 Study of Adjuvant Selpercatinib following Definitive Locoregional Treatment in Participants with Stage IB-IIIA RET fusion-Positive NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005191-35	A1
388.	2021-000615-23	Randomized phase III trial of standard immunotherapy (IO) by checkpoint inhibitors, versus reduced dose intensity of IO in patients with metastatic cancer in response after 6 months of standard IO. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000615-23	A1
389.	2021-001203-32	An open-label, multi-center, phase 2 study of chemo-immunotherapy followed by reduced-dose hypo-fractionated RT and maintenance immunotherapy for stage III unresectable Non –small-cell lung carcinoma (NSCLC).. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001203-32	A1
390.	2021-001648-91	Randomized phase III trial investigating the survival benefit of adding thoracic radiotherapy to durvalumab (MEDI4736) immunotherapy plus chemotherapy in extensive stage small-cell lung cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001648-91	A1
391.	2021-001713-37	Phase II, two-cohorts, randomized trial comparing standard of care versus immune-based combination in relapsed stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) pretreated with chemoradiotherapy and durvalumab. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001713-37	A1
392.	2021-003031-29	Roll Over StudY for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Durvalumab and Are Judged by the Investigator to Clinically Benefit From Continued Treatment. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003031-29	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
393.	2021-004149-19	A PHASE I-III, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE THERAPIES IN COHORTS OF PATIENTS SELECTED ACCORDING TO BIOMARKER STATUS, WITH LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE, STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004149-19	A1
394.	2021-005136-34	A Multicenter, Open-Label, Dose-Finding, Phase 2 Study Evaluating THIO Sequenced with Cemiplimab (LIBTAYO®) in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005136-34	A1
395.	2021-005487-22	A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2 study evaluating efficacy and safety of inupadenant in combination with carboplatin and pemetrexed in adults with nonsquamous non-small cell lung cancer who have progressed on immunotherapy.. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005487-22	A1
396.	2021-005920-39	A phase II study of durvalumab (MEDI 4736) maintenance in frail limited disease small cell lung cancer patients after thoracic chemoradiotherapy (CRT). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005920-39	A5
397.	2022-001822-31	Durvalumab (MEDI4736) in combination with consolidative radiochemotherapy and ablative stereotactic radiotherapy in extensive stage SCLC (DuCoRa-SCLC). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001822-31	A1
398.	2022-001903-42	A Phase II Multicenter, open label, non-randomized study of neoadjuvant and Adjuvant Treatment with IPH5201 and durvalumab in patients with resectable, early-Stage (II to IIIA) Non-Small Cell Lung Cancer (MATISSE). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001903-42	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
399.	2022-003787-24	Precision Medicine in patients with unresectable CholAngiocarcinoma; RadioEmbolization and combined biological therapy (Single arm, multicenter phase II study investigating the efficacy and safety of a novel therapeutic scheme in patients with unresectable CholAngiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab). EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003787-24	A1

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 4-69 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 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADRIATIC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist der Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab (Monotherapie) oder Durvalumab und Tremelimumab (Kombinationstherapie) gegenüber Placebo für Patient:innen mit LS-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist. Die primären Studienziele sind der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1 und das Gesamtüberleben (OS) unter Durvalumab (Monotherapie) gegenüber BSC.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die ADRIATIC-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische, internationale Phase-III-Studie mit dem Zuteilungsverhältnis 1:1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>SAP Version 5.0 (20.12.2023):</u> - Aufgrund der potenziellen zusätzlichen OS-Analyse wurde das Alpha-Level für OS-Analysen auf 0,1% geändert. <u>SAP Version 4.0 (20.03.2023):</u> - Anpassung der Analyse der ORR von logistischer Regression zu Cochran-Mantel-Haenszel Test <u>SAP Version 3.0 (28.08.2022):</u> - Zusätzliche Analysen für die ORR (logistische Regression) - Entfernung der Zeit bis zur Zensurierung bei der Sensitivitätsanalyse für TTDM - Subgruppenanalyse für PFS/OS nach IVRS und eCRF <u>Protokollversion 4.0 (13.11.2020) / SAP Version 2.0 (23.07.2021):</u> - OS und PFS (Durvalumab vs. BSC) sind primäre Endpunkte, somit werden OS und PFS (Durvalumab und Tremelimumab vs. BSC) sekundäre Endpunkte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aufgrund der Endpunktänderung wurde die Fallzahl angepasst. • PD-L1-Expression in Tumor- und/oder Immunzellen im Verhältnis zu Ansprech-/Wirksamkeitsergebnissen ist jetzt ein sekundärer Endpunkt (zuvor explorativer Endpunkt). • TMB im Verhältnis zu Ansprech-/Wirksamkeitsergebnissen wird als explorativer Endpunkt geführt (zuvor sekundärer Endpunkt). <u>Protokollversion 3.0 (13. Januar 2020):</u> • Einschlusskriterium 11 und Ausschlusskriterium 17 zur Klarstellung angepasst <u>Protokollversion 2.0 (28. Februar 2019):</u> • Einschlusskriterium 3 geändert, um festzulegen, dass die Vorlage einer schriftlichen, datierten und unterzeichneten Einwilligung vor der Entnahme der Proben für die Analyse freiwillig ist • Einschlusskriterium 4 wurde angepasst, sodass es keine Altersgrenze von 75 Jahren mehr gibt. • Einschlusskriterium 5 geändert, um festzulegen, dass der Status „medizinisch nicht resezierbar“ für Patient:innen im Stadium I oder II von der Prüferärztin oder von dem Prüfarzt bestimmt wird • Einschlusskriterium 7 geändert, um frühere Radiochemotherapie (einschließlich Strahlentherapie) zu berücksichtigen (bisher Einschlusskriterium 9) und PCI als Einschlusskriterium 9 von hier an eingeführt • Einschlusskriterium 10 geändert, um die obligatorische Verfügbarkeit von Tumorproben zu gewährleisten und die detaillierten Leitlinien für die Annahme von Proben, Abläufe und die Reihenfolge der Präferenz anzupassen • Ausschlusskriterium 3 geändert zu „Jegliche Pneumonitis des Grades ≥ 2 in der Vorgeschichte“, die Erweiterung soll die Sicherheit der Patient:innen gewährleisten. • Streichung von Ausschlusskriterium 20: „Bestrahlung von mehr als 30% des Knochenmarks oder mit einem breiten Bestrahlungsfeld innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments“ – dies gilt nicht für die frühe Krankheitssituation in dieser Studie. • Anpassung des Ausschlusskriteriums 29 zur Sicherstellung der Übereinstimmung mit der Studie Master ICF und den aktuellsten Leitlinien für die Fristen zur Verwendung wirksamer Verhütungsmittel in den Behandlungsarmen: Durvalumab als Monotherapie und Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab • TMB als Biomarker Zielkriterium gestrichen, da bereits als sekundärer Endpunkt enthalten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Streichung von Variablen des explorativen Endpunkts PD-L1
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> 1. Unterzeichnete Einverständniserklärung nach Aufklärung und Einhaltung der in der ICF und im Prüfplan aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen 2. Vorlage einer unterzeichneten und datierten, schriftlichen ICF vor allen obligatorischen studienspezifischen Verfahren, Probenahmen und Analysen 3. Vorlage einer schriftlichen, datierten und unterzeichneten Einverständniserklärung vor der Entnahme von Proben für die genetische Analyse (gilt nicht für China) 4. Alter ≥ 18 Jahre beim Screening. Bei Patient:innen im Alter < 20 Jahren, die in Japan eingeschrieben sind, sollte eine schriftliche Einverständniserklärung der Patient:innen und ihrer gesetzlichen Vertreter:innen eingeholt werden. 5. Histologisch oder zytologisch dokumentiertes LS-SCLC (Stadium I-III SCLC [T beliebig, N beliebig, M0] gemäß dem <i>AJCC Cancer Staging Manual</i> oder dem <i>IASLC Staging Manual</i>, d. h. Patient:innen, deren Tumorausbreitung durch ein Strahlenfeld erfasst werden konnte. Patient:innen, die sich im Stadium I oder II befinden, müssen nach Feststellung des Prüfarztes oder der Prüfarztin medizinisch nicht resezierbar sein. 6. WHO/ECOG-PS von 0 oder 1 bei Einschreibung und Randomisierung 7. Patient:innen erhielten eine geeignete simultane Erstlinien-Radiochemotherapie, wie unten definiert, außer es gibt nach Rücksprache mit dem medizinischen Team der Gesamtstudie eine akzeptable Alternative: ○ 4 Zyklen einer platinbasierten cCRT, die innerhalb von 1 bis 42 Tagen vor der Randomisierung und der ersten IP-Dosis abgeschlossen sein musste. ○ Das Chemotherapieregime musste Platin und i.v. Etoposid enthalten, die gemäß dem lokalen Behandlungsstandard verabreicht wurden. ○ Patient:innen erhielten eine Gesamtbestrahlungsdosis von 60 bis 66 Gy über 6 Wochen bei Standardbestrahlungs-Schemata mit täglicher Bestrahlung oder 45 Gy über 3 Wochen bei hyperfraktionierten Bestrahlungsschemata mit täglicher Bestrahlung. Die Zentren wurden dazu angehalten, die mittlere Organbestrahlungsdosis wie folgt einzuhalten: • Mittlere Lungendosis < 20 Gy und/oder V20 $< 35\%$ • Herz V50 $< 25\%$ ○ Spätestens am Ende von Zyklus 2 der Chemotherapie musste mit der Radiotherapie begonnen worden sein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ 3 Zyklen einer platinbasierten cCRT sind zulässig, wenn die Patient:innen eine Krankheitskontrolle erreicht haben und nach Ansicht der Prüferärztin oder des Prüferarztes kein zusätzlicher Nutzen durch einen weiteren Zyklus der Chemotherapie zu erwarten ist. 8. Die Patient:innen müssen ein CR, PR oder eine stabile Erkrankung erreicht haben und durften keine Progression nach einer definitiven, platinbasierten cCRT in Kombination mit einer Strahlentherapie aufweisen. 9. Die PCI konnte nach dem Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes und dem lokalen Behandlungsstandard durchgeführt werden und musste nach dem Ende der cCRT erfolgen und zwischen 1 und 42 Tagen vor der ersten IP-Dosis abgeschlossen sein. 10. Anforderungen an Tumorproben: ○ Obligatorische Verfügbarkeit einer Tumorprobe, die eine Kernnadelbiopsie, frisch geschnittene, ungefärbte Objektträger oder Zellblockproben aus Feinnadelaspiraten (FNA) umfassen kann. Die Gewebeproben sollten vor oder innerhalb von 60 Tagen nach der Randomisierung eingereicht worden sein. Die Patient:innen können jedoch vor Einreichung der Tumorgewebeprobe in die Studie aufgenommen werden. ○ Eine neu entnommene Tumorbiopsie (nach Abschluss der Radiochemotherapie) ist fakultativ, sofern eine Biopsie technisch durchführbar war und das Verfahren nicht mit einem unannehmbaren klinischen Risiko verbunden war. 11. Angemessene Organ- und Knochenmarkfunktion (unabhängig von Transfusionen, Infusionen oder Wachstumsfaktorunterstützung für mindestens 14 Tage vor der Durchführung des Screenings), wie unten definiert: ○ Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl ○ Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ○ Anzahl der Blutplättchen $\geq 100 \times 10^9/l$ ○ Serumbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. Dies gilt nicht für Patient:innen mit bestätigtem Gilbert-Syndrom, die in Absprache mit ihren Ärzt:innen zugelassen werden. ○ ALT und AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ ○ Kreatinin-Clearance (CrCL) gemessen >40 ml/min oder berechnet >40 ml/min, bestimmt nach Cockcroft-Gault (unter Verwendung des aktuellen Körpergewichts): • Männliche Patienten: $\text{CrCL (ml/min)} = \frac{(\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter}))}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$ • Weibliche Patientinnen: $\text{CrCL (ml/min)} = \frac{(\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter}))}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}} \times 0,85$ 12. Lebenserwartung >12 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		13. Körpergewicht >30 kg 14. Männlich oder weiblich <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Histologie-Mix aus SCLC und NSCLC 2. ES-SCLC 3. Jegliche Pneumonie des Grades ≥ 2 in der Krankheitsvorgeschichte 4. Patient:innen mit mindestens einer allogenen Organtransplantation 5. Aktive oder frühere dokumentierte Autoimmun- oder Entzündungserkrankungen (einschließlich entzündlicher Darmerkrankungen [z. B. Colitis oder Morbus Crohn], Divertikulitis [mit Ausnahme der Divertikulose], systemischer Lupus erythematoses, Sarkoidose-Syndrom oder Wegener-Syndrom [Granulomatose mit Polyangiitis, Morbus Basedow, rheumatoide Arthritis, Hypophysitis, Uveitis usw.]). Ausnahmen von diesem Kriterium sind folgende: ○ Patient:innen mit Vitiligo oder Alopezie ○ Patient:innen mit Hypothyreose (z. B. nach Hashimoto-Syndrom), die stabil auf Hormonersatz eingestellt sind ○ Jede chronische Hauterkrankung, die keine systemische Therapie erfordert ○ Patient:innen, die in den letzten 5 Jahren nicht aktiv erkrankt waren, können aufgenommen werden, jedoch nur nach Rücksprache mit der Studienärztin oder dem Studienarzt. ○ Patient:innen mit Zöliakie, die allein durch eine Diät kontrolliert wird 6. Unkontrollierte interkurrente Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf laufende oder aktive Infektionen, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, unkontrollierter Bluthochdruck, instabile Angina pectoris, unkontrollierte Herzrhythmusstörungen, aktive ILD, schwerwiegende chronische gastrointestinale Erkrankungen, die mit Durchfall einhergehen oder psychiatrische Erkrankungen/soziale Situationen, die die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken oder das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen erheblich erhöhen oder die Fähigkeit der Patient:innen beeinträchtigen würden, eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu geben. 7. Anamnese eines anderen primären Malignoms, außer bei: ○ Bösartiger Tumor, der mit kurativer Absicht behandelt ist und bei dem keine aktive Erkrankung ≥ 5 Jahre vor der ersten IP-Dosis bekannt ist und bei dem ein geringes potenzielles Risiko für ein Wiederauftreten besteht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Adäquat behandelte nicht-melanozytäre Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Krankheitsanzeichen ○ Angemessen behandeltes Carcinoma in situ ohne Krankheitsanzeichen 8. Krankheitsvorgeschichte einer Leptomeningealen Karzinomatose 9. Aktive primäre Immundefizienz in der Krankheitsvorgeschichte 10. Aktive Infektion, einschließlich Tuberkulose (klinische Bewertung mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und Röntgenbefund sowie Tuberkulostest gemäß den örtlichen Gepflogenheiten), Hepatitis B (bekanntes positives HBsAg-Ergebnis), HCV oder HIV (positive HIV 1/2-Antikörper). Patient:innen mit einer zurückliegenden oder überwundenen HBV-Infektion (definiert als Vorhandensein von Hepatitis-B-Kernantikörpern und Fehlen von HBsAg) sind teilnahmeberechtigt. Patient:innen mit positivem HCV-Antikörpernachweis sind nur dann teilnahmeberechtigt, wenn die Polymerase-Kettenreaktion negativ für HCV-RNA ist. 11. Jegliche ungelöste Toxizität NCI CTCAE Grad ≥ 2 von vorheriger CRT mit Ausnahme von Alopezie, Vitiligo und den in den Einschlusskriterien definierten Laborwerten ○ Patient:innen mit Neuropathie Grad ≥ 2 werden fallbezogen nach Rücksprache mit der Studienärztin oder dem Studienarzt beurteilt. ○ Patient:innen mit irreversiblen Toxizitäten, bei denen nicht davon auszugehen ist, dass sie durch die Behandlung mit Durvalumab oder Tremelimumab verschlimmert werden, können nur nach Rücksprache mit der Studienärztin oder dem Studienarzt in die Studie aufgenommen werden. 12. Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression. Bei allen Patient:innen wird vor Beginn der Studie eine MRT (bevorzugt) oder CT, vorzugsweise mit intravenösem Kontrastmittel, des Gehirns durchgeführt. 13. Mittlere QTcF ≥ 470 ms, berechnet aus 3 EKGs (innerhalb von 15 Minuten im Abstand von 5 Minuten) 14. Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen eines der Studienarzneimittel oder einen der Hilfsstoffe des Studienarzneimittels 15. Patient:innen, die eine sequentielle CRT für LS-SCLC erhalten haben (keine Überschneidung von RT und Chemotherapie) 16. Patient:innen, deren Zustand während der cCRT fortgeschritten ist 17. Erhalt einer Chemotherapie, die insgesamt mehr als 4 Zyklen umfasste. Andere Chemotherapieschemata als Etoposid und Platin waren nicht zulässig.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		18. Frühere Exposition gegenüber einer immunvermittelten Therapie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf andere Anti-CTLA-4-, Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- und Anti-PD-L2-Antikörper, mit Ausnahme therapeutischer Krebsimpfstoffe 19. Jede/s gleichzeitige Chemotherapie, IP, biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung. Die gleichzeitige Anwendung einer Hormontherapie für nicht krebsbedingte Erkrankungen (z. B. eine Hormonersatztherapie) ist zulässig. 20. Erhalt eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des IP 21. Größere chirurgische Eingriffe (gemäß Definition der Prüferin oder des Prüfers) innerhalb von 42 Tagen vor der ersten Dosis des IP 22. Gegenwärtige oder frühere Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis von Durvalumab oder Tremelimumab. Ausnahmen von diesem Kriterium waren folgende: ○ Intrasnale, inhalative, topische Steroide oder lokale Steroidinjektionen (z. B. intraartikuläre Injektion) ○ Systemische Kortikosteroide in physiologischen Dosen, die 10 mg/Tag Prednison oder dessen Äquivalent nicht überschreiten dürfen ○ Steroide als Prämedikation bei Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. als Prämedikation bei CT-Untersuchungen). 23. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem IP, das in den letzten 4 Wochen verabreicht wurde 24. Vorherige IP-Zuweisung in der vorliegenden Studie 25. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, es sei denn, es handelt sich um eine klinische Beobachtungsstudie (nicht-interventionell) oder um die Nachbeobachtungsphase einer interventionellen Studie 26. Vorherige Randomisierung oder Behandlung in einer früheren klinischen Studie mit Durvalumab und/oder Tremelimumab, unabhängig von der Zuordnung zur Behandlungsgruppe 27. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie (gilt sowohl für AstraZeneca Personal als auch für Personal am Zentrum) 28. Weibliche Patientinnen, die schwanger sind oder stillen und männliche oder weibliche Patient:innen im fortpflanzungsfähigen Alter, die nicht bereit sind, eine wirksame Verhütung vom Screening bis 3 Monate nach der letzten Dosis der Durvalumab Monotherapie bzw. 6 Monate nach der letzten Dosis der Durvalumab und Tremelimumab Kombinationstherapie anzuwenden 29. Entscheidung der Prüferin oder des Prüfers, dass die Patient:innen nicht an der Studie teilnehmen sollte, weil es

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		unwahrscheinlich ist, dass die Patient:innen die Studienabläufe, Einschränkungen und Anforderungen der Studie einhält 30. Genetische Studie (optional, nicht für China). Zu den Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der optionalen (DNA-) Genetik-Forschungskomponente der Studie gehören: ○ Vorherige allogene Knochenmarktransplantation ○ Nicht leukozytendepletierte Vollbluttransfusion innerhalb von 120 Tagen nach der genetischen Probenahme.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wird in 164 Zentren in den folgenden 19 Ländern durchgeführt: Argentinien, Belgien, China, Deutschland, Indien, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Vereinigte Staaten von Amerika, Vereinigtes Königreich und Vietnam.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm 1: Durvalumab (Monotherapie)</u> Durvalumab 1.500 mg i.v. Q4W in Kombination mit Placebo i.v. Q4W für 4 Zyklen, gefolgt von Durvalumab 1.500 mg Q4W. Die erste Monotherapie-dosis wird 4 Wochen nach der letzten Gabe von Durvalumab in Kombination mit Placebo verabreicht. <u>Arm 2: Durvalumab und Tremelimumab (Kombinationstherapie)</u> Durvalumab 1.500 mg i.v. Q4W in Kombination mit Tremelimumab 75 mg i.v. Q4W für 4 Zyklen, gefolgt von Durvalumab 1.500 mg Q4W. Die erste Monotherapie-dosis wird 4 Wochen nach der letzten Gabe von Durvalumab und Tremelimumab verabreicht. <u>Arm 3: BSC</u> Placebo i.v. Q4W in Kombination mit Placebo i.v. Q4W für 4 Zyklen, gefolgt von Placebo Monotherapie Q4W. Die erste Monotherapie-dosis wird 4 Wochen nach dem letzten Gabe von Placebo in Kombination mit Placebo verabreicht.
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	<u>Primäre Zielkriterien:</u> • PFS bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1 (Arm 1 vs. Arm 3) • OS (Arm 1 vs. Arm 3) <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • PFS bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1 (Arm 2 vs. Arm 3) • OS (Arm 2 vs. Arm 3) • ORR bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1 (Arm 1/Arm 2 vs. Arm 3) • TTDM bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1 (Arm 1/Arm 2 vs. Arm 3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• PFS18 bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1 (Arm 1/Arm 2 vs. Arm 3) • PFS24 bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1 (Arm 1/Arm 2 vs. Arm 3) • OS24 bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1 (Arm 1/Arm 2 vs. Arm 3) • OS36 bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1 (Arm 1/Arm 2 vs. Arm 3) • PFS2 bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1 (Arm 1/Arm 2 vs. Arm 3) • PFS bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1 (Arm 1 vs. Arm 2) • OS bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1 (Arm 1 vs. Arm 2) • Untersuchung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) (Arm 1/Arm 2 vs. Arm 3) • Konzentration von Durvalumab und Tremelimumab im Serum (z. B. Spitzenkonzentration und Tiefpunkt; sparsame Probenahme) (Arm 1 vs. Arm 2) • Vorhandensein von ADA für Durvalumab und Tremelimumab (Bestätigungsergebnisse: positiv oder negativ) (Arm 1 vs. Arm 2) • PD-L1-Expression in Tumor- und/oder Immunzellen (<i>Cutoff</i> $\geq 1\%$) im Verhältnis zu Ansprech-/Wirksamkeitsergebnissen (PFS, OS und ORR). Andere PD-L1 <i>Cutoffs</i> können ebenfalls analysiert werden (Arm 1 vs. Arm 2). <u>Sicherheit Zielkriterien:</u> • UE (Arm 1/Arm 2 vs. Arm 3) <u>Explorative Zielkriterien:</u> • Veränderung in 9 behandlungsbedingten Symptomen, die in dieser Studie ausgewertet werden (Arm 1/Arm 2 vs. Arm 3) • PGIS • Maßnahmen zur Nutzung von Gesundheitsressourcen, einschließlich Krankenhausaufenthalt, ambulante Behandlungen oder Behandlungen in der Notaufnahme • Untersuchung der Auswirkungen von Behandlung und Krankheitszustand auf den Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L • Explorative Biomarker, die unter anderem DNA, RNA und proteinbasierte Bewertungen innerhalb der Mikroumgebung des Tumors und/oder in der Peripherie umfassen können; Auswertung unter anderem von Geneexpressionsprofilen von Tumorzellen und/oder Immunzellen von Tumor- oder ctDNA abgeleiteten Mutationsanalysen, PD-L1 Expression, molekularen SCLC-Subtypen, räumlichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Tumorimmunprofilen sowie Assoziation von Biomarkern mit Ansprechen und/oder Resistenz • TMB im Verhältnis zu Ansprech-/Wirksamkeitsergebnissen (ORR, PFS und OS) (Arm 1 vs. Arm 2) • Biomarkerstatus vor und nach der Behandlung, Durvalumab PK, Belastung und Verbindung zu klinischen <i>Outcomes</i>, Wirksamkeit, UE • PFS und ORR unter Verwendung der BICR-Bewertung gemäß irRECIST • Korrelation von Polymorphismen mit Variationen bei PK-, Pharmakodynamik-, Sicherheits- oder Ansprechparametern, die bei mit Durvalumab behandelten Patient:innen beobachtet wurden, und/oder Krankheitsanfälligkeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Etwa 965 Patient:innen werden rekrutiert und gescreent, wovon in etwa 724 Patient:innen eingeschlossen und auf Arm 1 (etwa 262 Patient:innen), Arm 2 (etwa 200 Patient:innen) und Arm 3 (etwa 262 Patient:innen) randomisiert werden sollen. Weiter ist eine China-Kohorte geplant, in welche etwa 108 Patient:innen eingeschlossen werden sollen. Dies spiegelt etwa 15% der Studienpopulation wider. Ein Einschluss in die chinesische Kohorte ist auch nach Schließung des globalen Studieneinschlusses noch möglich. Somit sind Patient:innen der China-Kohorte sowohl in der Analyse der globalen als auch der chinesischen Kohorte enthalten, wenn diese vor dem globalen Studieneinschluss-Stopp eingeschlossen wurden. Anderenfalls werden die Patient:innen ausschließlich in der Analyse der chinesischen Kohorte ausgewertet. Da die China-Kohorte vollumfänglich in den vorgelegten Auswertungen der globalen Kohorte enthalten ist, erfolgt keine gesonderte Auswertung. Für die primäre Analyse des PFS nach BICR werden etwa 370 Ereignisse erwartet. Ein HR von 0,65 für Durvalumab Monotherapie vs. Placebo zeigt dann mit einer Power von 90% einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Armen bei einem Signifikanzniveau von 5% an. Für die primäre OS-Analyse werden etwa 348 Ereignisse erwartet. Ein HR von 0,73 für Durvalumab Monotherapie vs. Placebo zeigt dann mit einer Power von 80% einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Armen bei einem Signifikanzniveau von 5% an.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie sind bis zu 4 Interimanalysen (IA) geplant. Diese verteilen sich auf die folgenden Zielkriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>IA für PFS</u> - PFS-IA: Diese Analyse erfolgt, wenn etwa 308 PFS-Ereignisse nach BICR eingetreten sind. <u>IA für OS</u> - OS-IA 1: Die Analyse erfolgt, wenn etwa 242 Ereignisse eingetreten sind. - OS-IA 2: Die Analyse erfolgt, wenn etwa 299 Ereignisse eingetreten sind. - Eine weitere IA zum OS erfolgt, wenn die 2. IA (OS) nicht mit der Analyse des PFS zusammenfällt. Dann erfolgt eine IA (OS) zum Zeitpunkt der Primäranalyse des PFS.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgte über ein IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierungsfaktoren: - TNM Klassifikation (I/II vs. III) basierend auf IVRS - Erhalt einer PCI (ja vs. nein) basierend auf IVRS
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 und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgte über ein IVRS/IWRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgte über ein IVRS/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) Ja b) Ja c) Ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo besteht aus Kochsalz- und Zuckerlösung und wird vom Zentrum zur Verfügung gestellt und in der gleichen Weise wie die Studienmedikation verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulation</u> Das FAS (<i>Full Analysis Set</i>) umfasst alle randomisierten Patient:innen. Das FAS wird für alle Wirksamkeitsanalysen (einschließlich PRO) verwendet. Die Patient:innen werden in ihrem zugewiesenen Studienarm ausgewertet. Das CAS (<i>Combination Analysis Set</i>) umfasst die ersten 600 Patient:innen, die auf die 3 Studienarme randomisiert werden. Die Patient:innen werden in ihrem zugewiesenen Studienarm ausgewertet. Das SAS (<i>Safety Analysis Set</i>) umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine IP-Dosis erhalten haben. Patient:innen werden entsprechend der Behandlung ausgewertet. Die Sicherheitsdaten werden nicht formell analysiert, sondern mithilfe des SAS zusammengefasst. Das CSAS (<i>Combination Safety Analysis Set</i>) umfasst alle Patient:innen aus dem CAS. Patient:innen werden entsprechend der Behandlung ausgewertet. Das PKAS (<i>Pharmacokinetic Analysis Set</i>) umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine IP-Dosis gemäß dem Protokoll erhalten haben und für die Daten nach der Verabreichung verfügbar sind und die nicht gegen das Protokoll verstoßen oder in einer Weise davon abweichen, die die PK-Analysen wesentlich beeinflussen würde. Die Population wird von der Studienärztin, dem Studienarzt, Pharmakokinetiker:in, und Statistiker:in vor der Durchführung der Analysen definiert. Das ADAAS (<i>Anti-Drug Antibody Analysis Set</i>) umfasst alle Patient:innen des SAS, die zu Baseline einen ADA-Wert und mindestens ein weiteres ADA-Ergebnis desselben IP aufweisen (Durvalumab oder Tremelimumab). <u>Analyse der primären Endpunkte</u> • PFS: HR und KI geschätzt anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells, p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test • OS: HR und KI geschätzt anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells, p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test <u>Analyse der sekundären, explorativen und Sicherheitsendpunkte</u> • PFS18: KM-Schätzung mit dazugehörigen KI • PFS24: KM-Schätzung mit dazugehörigen KI • OS24: KM-Schätzung mit dazugehörigen KI • OS36: KM-Schätzung mit dazugehörigen KI • ORR: Stratifizierter CMH-Test • TTDM: HR und KI geschätzt anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells, p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• PFS2: HR und KI geschätzt anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells, p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test • DoR: KM-Schätzung mit dazugehörigen KI • PD-L1-Expression (PFS, OS, ORR): HR und KI geschätzt anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells, p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test • EORTC QLQ-C30: MMRM, Verbesserungsraten mithilfe eines logistischen Regressionsmodells, Zeit bis zur Verschlechterung mithilfe KM-Schätzung und HR und KI geschätzt anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells, p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test • EORTC QLQ-LC13: MMRM, Verbesserungsraten mithilfe eines logistischen Regressionsmodells, Zeit bis zur Verschlechterung mithilfe KM-Schätzung und HR und KI geschätzt anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells, p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test • PRO CTCAE: Deskriptive Statistik und Zusammenfassungen • PGIS: Deskriptive Statistik und Zusammenfassungen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppen sind für das PFS/OS präspezifiziert: • TNM-Stadium (Stadium I/II vs. III) – basierend auf IVRS und eCRF • Erhalt einer PCI (ja vs. nein) – basierend auf IVRS und eCRF • Zeit von der letzten cCRT bis zur Randomisierung (<14 Tage [2 Wochen] vs. ≥14 - <28 Tage [4 Wochen] vs. ≥28 Tage) • Zeit von der letzten Strahlentherapie bis zur Randomisierung (<28 Tage [4 Wochen] vs. ≥28 - <56 Tage [8 Wochen] vs. ≥56 Tage - <84 Tage [12 Wochen] vs. ≥84 Tage) • Vorherige Platin-Chemotherapie (Carboplatin vs. Cisplatin) • Vorherige Strahlentherapie (täglich vs. 2-mal täglich) • Bestes Ansprechen auf cCRT (CR vs. PR vs. stabile Erkrankung) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter bei Randomisierung (<65 vs. ≥65 Jahre) • PD-L1-Status (TC und IC <1% vs. TC oder IC ≥1%) • Raucherstatus (Raucher [aktueller/früherer Raucher] vs. Nichtraucher [Nie-Raucher]) • Abstammung (weiß vs. schwarz/afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere [<i>Native Hawaiian/Pacific Islander</i> oder <i>American Indian/Alaska Native</i> oder andere]) • Geografische Region (Asien vs. Europa vs. Südamerika vs. Nordamerika) • ECOG-PS bei Studienbeginn (0 vs. 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	Basierend auf dem präspezifizierten Datenschnitt vom 15. Januar 2024: <u>Durvalumab Monotherapie:</u> a) Randomisiert: 264 b) Behandlung erhalten: 263 c) FAS-Population: 264 <u>Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab:</u> Hierzu liegen keine Informationen vor. <u>BSC:</u> a) Randomisiert: 266 b) Behandlung erhalten: 265 c) FAS-Population: 266 d) Da die China-Kohorte vollumfänglich in den vorgelegten Auswertungen der globalen Kohorte enthalten ist, erfolgt keine gesonderte Auswertung.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe <i>Flow-Chart</i>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss der ersten Patientin oder des ersten Patienten: 27. September 2018 Einschluss der letzten Patientin oder des letzten Patienten in die globale Kohorte: 18. August 2021 Einschluss der letzten Patientin oder des letzten Patienten in die chinesische Kohorte: 18. August 2021 Dauer der Nachbeobachtung: Bis zum Tod (letzte Visite) oder Beendigung der Studie 1. Datenschnitt: 06. Dezember 2023 (für PK und ADA) 2. Datenschnitt: 15. Januar 2024 (für PFS und OS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

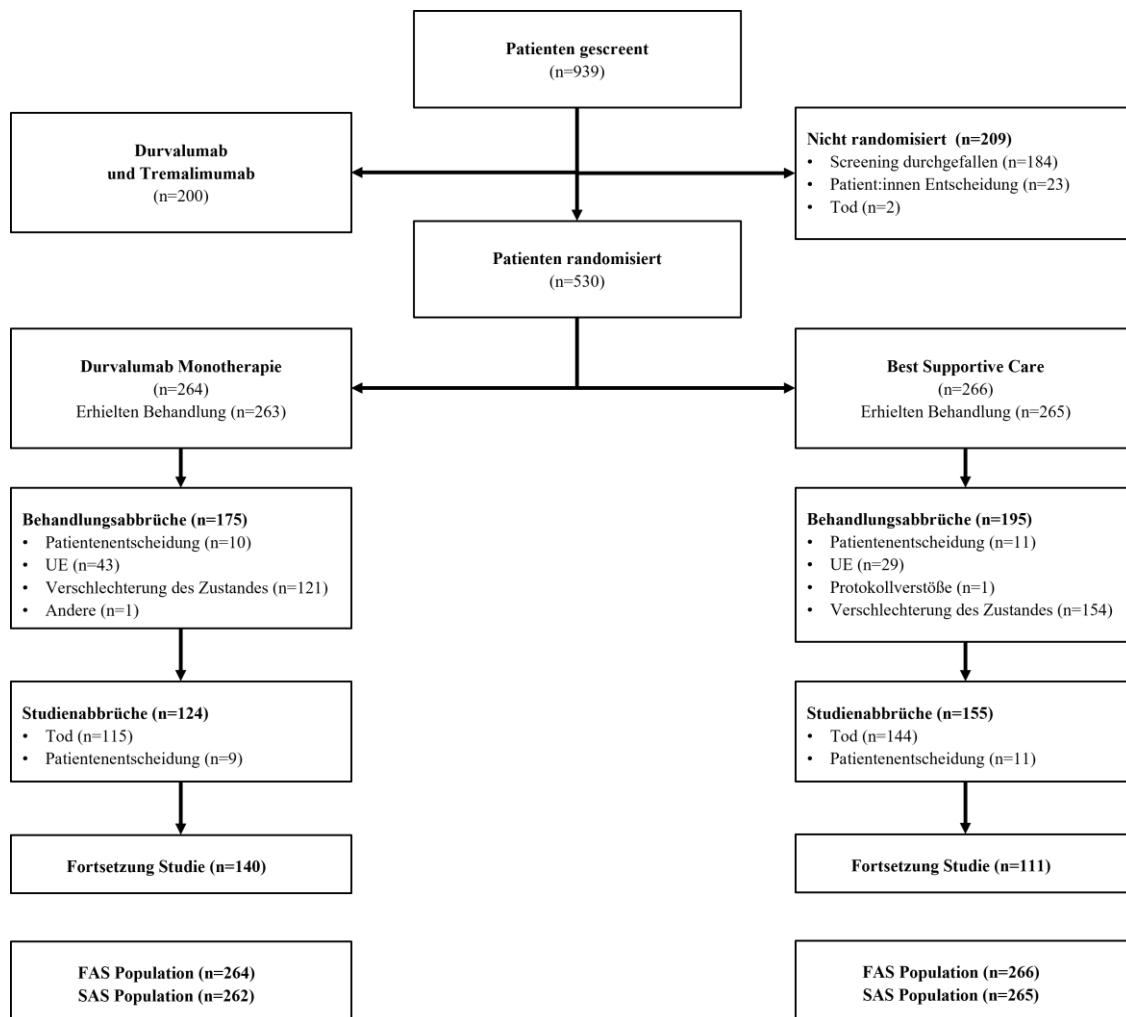


Abbildung 24: Flow-Chart der ADRIATIC-Studie

Quelle: Anhang 4-G

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 ggf., 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 (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische 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 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für ADRIATIC-Studie

Studie: ADRIATIC

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	CSP
Statistischer Analyseplan	SAP
Studienbericht	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:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Es handelt sich bei der ADRIATIC-Studie um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische, internationale Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

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:

Quelle: CSP, SAP, CSR

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Es handelt sich bei der ADRIATIC-Studie um eine doppelblinde Studie, bei der die Patient:innen verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Es handelt sich bei der ADRIATIC-Studie um eine doppelblinde Studie, bei der die behandelnden und weiterbehandelnden Personen verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der ADRIATIC-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte nach Randomisierungssequenz im Zuteilungsverhältnis 1:1 (Durvalumab : Placebo) mithilfe eines IVRS. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach TNM-Klassifikation und Erhalt einer PCI (beides jeweils basierend auf IVRS).

Eine Verblindung der Patient:innen und der behandelnden Personen war gegeben. Der Sponsor blieb während der Durchführung der Studie verblindet.

Da für die ADRIATIC-Studie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als **niedrig** eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Es handelt sich bei der ADRIATIC-Studie um eine doppelblinde Studie, bei der die Endpunkterheber:innen (beispielsweise. Prüfer:in, Prüfärztin, Prüfarzt, Personal oder Patient:in) verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Quelle: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der ADRIATIC-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf der FAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Quelle: CSP, SAP, CSR

Es handelt sich bei der ADRIATIC-Studie um eine doppelblinde Studie, bei der die Endpunkterheber:innen (beispielsweise, Prüfärztin, Prüfarzt, Personal oder Patient:in) verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Quelle: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quelle: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Quelle: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der ADRIATIC-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde basierend auf der FAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts progressionsfreies Überleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patientenberichtete Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Quelle: CSP, SAP, CSR

Es handelt sich bei der ADRIATIC-Studie um eine doppelblinde Studie, bei der die Endpunkterheber:innen (beispielsweise. Prüfer:in, Prüfärztin, Prüfarzt, Personal oder Patient:in) verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der ADRIATIC-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Analyse der patientenberichteten Morbidität wurde basierend auf der FAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts der patientenberichteten Morbidität waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Es handelt sich bei der ADRIATIC-Studie um eine doppelblinde Studie, bei der die Endpunkterheber:innen (beispielsweise. Prüffärztin, Prüffarzt, Personal oder Patient:in) verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der ADRIATIC-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde basierend auf der FAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Es handelt sich bei der ADRIATIC-Studie um eine doppelblinde Studie, bei der die Endpunkterheber:innen (beispielsweise. Prüfärztin, Prüfarzt, Personal oder Patient:in) verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Quelle: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**Jegliche UE**☐ niedrig☒ hoch**Schwere UE und SUE**☒ niedrig☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der ADRIATIC-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Analyse der UE wurde basierend auf der SAS-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts der Sicherheit waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für jegliche UE als hoch und für schwere UE und SUE als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. 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 (z. B. 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 (z. B. 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 bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. 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 (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. 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 bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. 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 (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. 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, z. B. 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.
- Ggf. 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 ggf. 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

z. B.

- 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 (z. B. 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 (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. 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 (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. 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 (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. 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

z. B.

- *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 i. d. R. 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:
