

Nutzenbewertung

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Lurbinectedin

Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2026

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	8
2.3 Endpunkte	13
2.3.1 Mortalität.....	14
2.3.2 Morbidität.....	14
2.3.3 Lebensqualität	18
2.3.4 Sicherheit	19
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	22
2.4 Statistische Methoden.....	23
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	24
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	26
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	26
3.2 Mortalität	30
3.3 Morbidität	31
3.4 Lebensqualität.....	32
3.5 Sicherheit	32
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	39
4.1 Design und Methodik der Studie.....	39
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation.....	40
4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit ...	41
4.4 Mortalität	41
4.5 Morbidität	42
4.6 Lebensqualität.....	42
4.7 Sicherheit	42
4.8 Zugrundeliegendes EU-HTA-Verfahren (JCA-MP-2024-16).....	43
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	45
Referenzen	47
Anhang	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie IMforte.....	9
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie IMforte.....	11
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie IMforte	12
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie IMforte.....	13
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie IMforte	22
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie IMforte.....	24
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie IMforte	25
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie IMforte	26
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie IMforte	26
Tabelle 11: Folgetherapien; Studie IMforte, FAS (Datenschnitt: 12.02.2025)	29
Tabelle 12: Gesamtüberleben; Studie IMforte, FAS (Datenschnitt: 12.02.2025).....	30
Tabelle 13: EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 %; Studie IMforte, FAS (Datenschnitt: 12.02.2025)	31
Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase; Studie IMforte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)	32
Tabelle 15: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und 1% bei mindestens 10 Personen; Studie IMforte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)	35
Tabelle 16: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie IMforte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)	37
Tabelle 17: SUE, die bei $\geq 5\%$ und 1% bei mindestens 10 Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie IMforte; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)	38
Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie IMforte	46
Tabelle 19: Progressionsfreies Überleben; Studie IMforte, FAS (Datenschnitt: 12.02.2025).....	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie IMforte, FAS (Datenschnitt: 12.02.2025)	30
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 %); Studie IMforte, FAS (Datenschnitt: 12.02.2025).....	31
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für „Schwere UE“; Studie IMforte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025).....	33
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE“; Studie IMforte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025).....	33
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“; Studie IMforte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025).....	34

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-IL46	EORTC Item List, Item 46
EORTCQLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire
EORTCQLQ-LC13	EORTC Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer Module
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im extensiven Stadium (Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer)
FAS	Full Analysis Set
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Unabhängiges Bewertungskomitee (Independent Review Facility)
ITT	Intention to Treat
JCA	Joint Clinical Assessment
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
PCI	Prophylaktische Schädelbestrahlung (Prophylactic Cranial Irradiation)
PFS	Progressionsfreies Überleben
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes – Common Terminology Criteria for Adverse Events
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Q-TWiST	Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Quality adjusted Time without Symptoms or Toxicity)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TwIST	Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Time without Symptoms or Toxicity)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung des GBA
ZNS	Zentrales Nervensystem

Hintergrund

Lurbinectedin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der GBA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den GBA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den GBA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der GBA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des GBA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lurbinectedin zieht der GBA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Lurbinectedin in seiner Sitzung am 22. September^o2026 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 29. Juni 2026 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Oktober^o2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des GBA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der GBA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Lurbinectedin (Zepzelca®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der GBA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [8]:

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

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 3,2 mg/m² alle 21 Tage bis zur Krankheitsprogression oder bis zu inakzeptabler Toxizität.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studie zum Wirkstoff				
IMforte ¹⁾	Ja	Ja	Ja	

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht der Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Lurbinectedin herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Lurbinectedin [6, 7]
- EU-Dossier zum „Joint Clinical Assessment“ (JCA) des pU zu Lurbinectedin [5]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [1]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie IMforte [2, 3]
- Fachinformation zu Lurbinectedin [8]

Berücksichtigung des JCA-Berichts

Der JCA-Bericht zu Lurbinectedin (JCA-MP-2024-16) war zu Beginn des nationalen Nutzenbewertungsverfahrens am 1. Juli 2026 noch nicht veröffentlicht und konnte daher entsprechend § 7 Absatz 1 Nr. 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Lurbinectedin im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie IMforte. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 bis Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie IMforte

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zu Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab gegenüber Atezolizumab als Monotherapie als Erhaltungstherapie nach einer Induktionstherapie mit Carboplatin, Etoposid und Atezolizumab. Studienablauf Die Studie besteht aus einer nicht-randomisierten Induktionsphase, bei der die Einschlusskriterien zur Studie vor Randomisierung erfüllt sein mussten, und einer darauffolgenden randomisierten Erhaltungsphase. Die erfolgreiche Absolvierung der Induktionsphase und des Screenings zur Erhaltungsphase war eine Bedingung für die Aufnahme in die Erhaltungsphase. Die Behandlung mit Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab bzw. Atezolizumab-Monotherapie in der Erhaltungsphase erfolgte bis Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität. Ein Behandlungswechsel war nicht erlaubt. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung ist die klinische Studie IMforte noch nicht abgeschlossen. Stratifikationsfaktoren • ECOG-PS zu Beginn der Erhaltungsphase (0 vs. 1) • LDH zu Beginn der Erhaltungsphase ($\leq$ ULN vs. $>$ ULN) • Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Induktionsphase (ja vs. nein) • Vorherige PCI (ja vs. nein)
Population	Wesentliche Einschlusskriterien für die Induktionsphase • ≥ 18 Jahre. • ECOG-PS von 0 oder 1. • Histologisch oder zytologisch bestätigtes ES-SCLC definiert durch das VALG-Staging-System. • Keine vorherige systemische Therapie für das ES-SCLC. Erwachsene, die eine Chemoradiotherapie zur Behandlung des LS-SCLC erhalten haben, müssen die Behandlung mit kurativer Intention erhalten haben und es musste ein behandlungsfreies Intervall von mind. 6 Monaten zwischen der letzten Behandlung und der Diagnose des ES-SCLC vorliegen. • Adäquate hämatologische und End-Organ-Funktion, definiert durch Laborkriterien. • Messbare Erkrankung nach RECIST. • Einreichung einer Tumorprobe vor Beginn der Induktionstherapie. • Negative Testung zu folgenden Krankheitsbildern: HIV, Hepatitis B, Hepatitis C. Wesentliche Einschlusskriterien für die Erhaltungsphase • ECOG-PS von 0 oder 1. • Erhalt von 4 Zyklen der Erstlinientherapie und Vorliegen eines vollständigen Ansprechens, partiellen Ansprechens oder einer stabilen Erkrankung zum Ende der Induktionstherapie ermittelt durch RECIST. ◦ Radiographische Tumorbewertung musste innerhalb von ≤ 28 Tagen vor Randomisierung zur Erhaltungsphase durchgeführt werden. ◦ Erwachsene, die weniger als 4 Zyklen oder mehr als 4 Zyklen erhalten haben, waren nicht für die Erhaltungsphase geeignet. • Randomisierung innerhalb von 5 Wochen nach der letzten Dosierung der Induktionstherapie. Sollte eine PCI durchgeführt werden, musste die Randomisierung innerhalb von 9 Wochen nach der letzten Dosierung der Induktionstherapie durchgeführt werden. • Rückbildung von Toxizität, die der Induktionstherapie oder PCI zuzuordnen sind, auf CTCAE-Grad ≤ 1. Ausgenommen von UE, die als klinisch nicht signifikant bewertet werden und bei denen zu erwarten ist, dass diese nicht die Behandlung in der Studie beeinflussen.

Charakteristikum	Beschreibung
	• Adäquate hämatologische und End-Organ-Funktion, definiert durch Laborparametertests; nachgewiesen innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung in die Erhaltungsphase. Wesentliche Ausschlusskriterien zur Induktionsphase und Erhaltungsphase • Vorliegen oder Historie von ZNS-Metastasen. • Vorliegen einer Kompression des Rückenmarks ohne operative Behandlung oder Radiotherapie oder eine zuvor diagnostizierte und behandelte Rückenmarkskompression ohne Anzeichen dafür, dass die Erkrankung vor der Aufnahme in die Studie seit ≥ 1 Woche klinisch stabil war. • Vorliegen einer leptomeningealen Erkrankung. • Indikation für eine konsolidierende Bestrahlung des Brustkorbs. • Unkontrollierte Schmerzen, die im Zusammenhang mit dem Tumor stehen. Sollte eine Schmerzmedikation gegeben werden, mussten die Personen eine stabile Dosierung erhalten, um für die Studienteilnahme geeignet zu sein. • Vorliegen von Läsionen (bspw. Knochenmetastasen), die eine palliative Radiotherapie erfordern. • Unkontrollierte Pleuraergüsse, Perikardergüsse oder Aszites, die eine wiederkehrende Drainage erfordern. • Unkontrollierte oder symptomatische Hyperkalzämie. • Klinisch signifikante Lebererkrankung (bspw. virale Erkrankung, Hepatitis, vererbte Lebererkrankung oder Alkoholmissbrauch). • Aktive oder vorhergehende Autoimmunerkrankung oder Immundefizienz. Personen mit Ekzema, Psoriasis, Lichen simplex, Vitiligo mit ausschließlich dermatologischen Manifestationen konnten unter bestimmten Bedingungen in die Studie aufgenommen werden. • Historie von idiopathischer pulmonale Fibrose. • Vorliegen einer aktiven Tuberkulose. • Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung, definiert als NYHA-Klasse II oder höher, Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss. • Vorliegen einer anderen Malignität außer SCLC innerhalb von 5 Jahren vor Studieneinschluss, ausgenommen Malignitäten, die eine sehr hohe 5-Jahres-Überlebensrate aufweisen.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 895 Eingeschlossen vor Induktionsphase: N = 660 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 483 Intervention: N = 242 Kontrolle: N = 241
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	Studienzentren Türkei, Polen, Spanien, Deutschland, Griechenland, Vereinigtes Königreich, Ungarn, Italien, Belgien, Südkorea, Taiwan, USA, Mexiko. Studienzeitraum <u>Induktionsphase</u> Erste Person, erste Visite: 17.11.2021 <u>Erhaltungsphase</u> • Randomisierung der ersten Person: 24.05.2022 • Randomisierung der letzten Person: 30.04.2024 Datenschnitte • 1. Datenschnitt: 29.07.2024 (primäre Analyse des Gesamtüberlebens) • 2. Datenschnitt: 12.02.2025 (finale Analyse des Gesamtüberlebens)

Charakteristikum	Beschreibung
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primäre Endpunkte • Gesamtüberleben • IRF-bewertetes progressionsfreies Überleben Sekundäre Endpunkte • Progressionsfreies Überleben bewertet durch Prüfpersonal • Bestätigtes Ansprechen • Dauer des Ansprechens • PFS-Raten zu Monat 6 und Monat 12 • OS-Raten zu Monat 12 und Monat 24 • Unerwünschte Ereignisse Explorative Endpunkte • PRO-CTCAE • EORTC-IL46 • EORTC QLQ-C30 • EORTC QLQ-LC13 • EQ-5D-VAS

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC-IL46: EORTC Item List, Item 46; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EORTC QLQ-LC13: EORTC Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer Module; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im extensiven Stadium; IRF: Unabhängiges Bewertungskomitee; LDH: Laktatdehydrogenase; LS-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im limitierten Stadium; NYHA: New York Heart Association; OS: Gesamtüberleben; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes – Common Terminology Criteria for Adverse Events; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; VALG: Veterans Administration Lung Study Group; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Protokolländerungen

Es wurden 8 Änderungen des Originalprotokolls vom 11.08.2021 vorgenommen. Die weiteren Protokolländerungen werden als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet. Für die Nutzenbewertung relevant ist das Studienprotokoll Version 8 vom 05.05.2025.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie IMforte

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 7 vom 27.11.2023 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen k. A.)	• Die Stoppgrenzen des gruppensequenziellen Designs werden von O’Brien-Fleming zu Hwang-Shih-DeCani geändert. • Die Anzahl der benötigten Ereignisse im Gesamtüberleben für die finale Analyse wurden von 313 auf 323 erhöht, um die Anforderungen an den Fehler II. Art zu adjustieren.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie IMforte

Intervention	Kontrolle
Induktionsphase 4 Zyklen Carboplatin (AUC5), Etoposid (100 mg/m ²) und Atezolizumab (1.200 mg i.v. an Tag 1 von jedem Zyklus)	
Erhaltungsphase: Lurbinectedin + Atezolizumab • 1.200 mg Atezolizumab i.v. • 3,2 mg/m² Lurbinectedin i.v. Jeweils an Tag 1 von jedem 21-Tage-Zyklus; die Gabe von Atezolizumab erfolgt zuerst. Bis zu 2 Dosisanpassungen von Lurbinectedin waren erlaubt. Anpassungen der Dosierung von Atezolizumab waren nicht erlaubt.	Erhaltungsphase: Atezolizumab • 1.200 mg Atezolizumab i.v. Jeweils an Tag 1 von jedem 21-Tage Zyklus. Es war keine Dosisanpassung oder -reduzierung vorgesehen.
Abbruch der Studienmedikation bei: nicht tolerierbarer Toxizität; Entscheidung des Prüfpersonals; Schwangerschaft; Krankheitsprogression nach RECIST; fehlender Wirksamkeit oder symptomatischer Verschlechterung; Verwenden nicht Protokoll-gemäßer Antikrebstherapien.	
Nicht erlaubte Begleitmedikation • Jede Medikation mit der Intention der Behandlung der zugrundeliegenden Krebserkrankung. • Cisplatin anstelle von Carboplatin in der Induktionsphase. • Systemische immunstimulierende Medikamente. • Systemische Immunsuppressiva. • Radiotherapie zur Schmerzkontrolle. • Aprepitant und andere Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten (nur Erwachsene mit Lurbinectedin).	
Erlaubte Begleitmedikation • Antiemetikum und G-CSF-Prophylaxe. • Hormonersatztherapie. • Prophylaxe und therapeutische Antikoagulation. • Megestrolacetat. • Mineralokortikoide. • PCI nach erfolgreicher Absolvierung der Induktionsphase vor Randomisierung in Erhaltungsphase. • Palliative Radiotherapie. • Blutersatzprodukte sowie Transfusionen, sofern klinisch indiziert. • Bisphosphonate. • Erythropoietin.	

Abkürzungen: G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das deutsche Dossier zur Nutzenbewertung, das europäische EU-Dossier zum JCA, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU im deutschen Dossier noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Hinsichtlich des europäischen EU-Dossier zum JCA wurden nur diejenigen Endpunkte berücksichtigt, von denen Ergebnisse vorliegen, die die Fragestellung der Nutzenbewertung gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) abbilden und vom pU zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen wurden. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie IMforte

Endpunkt	Kategorie	Ergebnisse im EU-Dossier zum JCA ¹⁾	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben ²⁾	Mortalität	Ja	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben ²⁾	Morbidität	Ja	Ja	Nein ³⁾
Bestätigte Ansprechrate	Morbidität	Ja	Ja	Nein
Dauer des Ansprechens	Morbidität	Ja	Ja	Nein
EORTC QLQ-C30	Morbidität / Lebensqualität	Ja	Ja	Ja ⁴⁾
EORTC QLQ-LC13	Morbidität	Ja	Ja	Ja ⁴⁾
EQ-5D-VAS	Morbidität	Ja	Ja	Ja
Q-TWiST	Morbidität / Lebensqualität	Nein	Ergänzend	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja
PRO-CTCAE	Sicherheit	Ja	Ja	Nein
EORTC-IL46	Sicherheit	Nein	Ja	Nein

¹⁾ Entnommen aus dem Appendix C des EU-Dossiers zum JCA.

²⁾ Co-Primärer Endpunkt.

³⁾ Wird als co-primärer Endpunkt aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

⁴⁾ In der Nutzenbewertung erfolgt keine Darstellung der Ergebnisse, da die vorgelegten statistischen Auswertungen als nicht adäquat bewertet werden. Siehe dazu Kapitel 2.4.

Abkürzungen: EORTC-IL46: EORTC Item List, Item 46; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EORTC QLQ-LC13: EORTC Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer Module; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; JCA: Joint Clinical Assessment; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes – Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q-TWiST: Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung (zum Zeitpunkt der Erhaltungsphase) bis zum Tod jeglicher Art. Personen, die beim letzten Kontakt vor oder zum Datenschnitt nicht verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Sollten keine Informationen zu einem Zeitpunkt nach Baseline vorliegen, wurden diese zum Tag der Randomisierung zensiert. Nach Progress / Beendigung der Studienmedikation erfolgte die Nachbeobachtung telefonisch alle drei Monate bis zum Tod.

Als mögliche „Intercurrent Events“ wurden im SAP der frühe Abbruch der Studienmedikation sowie die Initiierung einer nachfolgenden Therapie vor dem Eintritt des Ereignisses definiert. Die Auswertung sollte nach der Treatment-Policy-Strategie erfolgen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Erhebung des Gesamtüberlebens in der Studie IMforte wird als valide eingeschätzt.

2.3.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Als co-primärer Endpunkt der Studie wird er aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) basiert auf den Bewertungen eines unabhängigen Bewertungskomitees (IRF) gemäß der „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST, Version 1.1) und ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Bestimmung des progressionsfreien Überlebens erfolgte mittels RECIST. Die Beurteilung beruht somit ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten unmittelbar wahrnehmbare Symptomatik. Daher sind die Operationalisierungen des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ nicht per se patientenrelevant. Die patientenrelevante Einzelkomponente „Gesamtüberleben“ wird als separater Endpunkt abgebildet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Tumoransprechen

Bestätigte Ansprechrate

Der Endpunkt „Bestätigte Ansprechrate“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die bestätigte Ansprechrate wurde definiert als das Auftreten eines vollständigen Ansprechens oder eines partiellen Ansprechens bei zwei aufeinanderfolgenden Erhebungen im Abstand von ≥ 4 Wochen nach der Randomisierung erhoben durch das IRF nach RECIST. Personen, die nicht diese Kriterien erfüllen, und Personen ohne jegliche Bewertung zu Post-Baseline werden als Non-Responder gewertet. Eine weitere Analyse der bestätigten Ansprechrate erfolgt auf Basis der Erhebung des Prüfpersonals.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Bestätigte Ansprechrate“ basiert auf radiologischen Befunden. Die Beurteilung beruht somit ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Der Endpunkt wird daher als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Dauer des Ansprechens

Der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ wurde bei Personen erhoben, die ein bestätigtes Ansprechen nach RECIST erreicht haben, bewertet durch das IRF. Die Dauer des Ansprechens umfasst alle Personen, die ein bestätigtes Ansprechen erreicht haben und wurde definiert als die Zeit zwischen dem Erreichen des bestätigten Ansprechens bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst auftrat. Personen, bei denen kein Progress vorlag oder die nicht zum Zeitpunkt der Analyse verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt der Analyse zensiert. Die Erhebung des Ansprechens erfolgte analog zur Erhebung des Tumoransprechens.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ basiert auf radiologischen Befunden. Die Beurteilung beruht somit ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Der Endpunkt wird daher als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Der Endpunkt „EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der „Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire“ (QLQ-C30) der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei an Krebs erkrankten Personen. Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen
 - Körperliche Funktion (5 Items)
 - Rollenfunktion (2 Items)
 - Emotionale Funktion (4 Items)
 - Kognitive Funktion (2 Items)
 - Soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen
 - Fatigue (3 Items)
 - Schmerz (2 Items)
 - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ (2 Items)

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.

Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet, Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions- und Symptomskalen sowie die Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert.

Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptom-Items bedeuten eine schwerere Symptomatik.

Ausführungen zu den statistischen Auswertungen und deren Auswirkungen auf die Nutzenbewertung finden sich in Kapitel 2.4.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der Symptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei an Krebs erkrankten Personen.

EORTCQLQ-LC13

Der Endpunkt „EORTCQLQ-LC13“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erfassung der Symptomatik wurde in der Studie IMforte der EORTCQLQ-LC13 eingesetzt.

Der „Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer Module“ (QLQ-LC13) der EORTC ist ein krankheits-spezifisches Instrument für Lungenkrebserkrankungen, das sowohl krankheitsspezifische Symptome (z. B. Husten, Hämoptyse, Dyspnoe und Schmerz) als auch behandlungsbedingte Symptome (z. B. Alopezie, wunder Mund, Dysphagie) umfasst. Es handelt sich um eine modulare Erweiterung des EORTCQLQ-C30.

Der Fragebogen beinhaltet 13 lungenkrebsspezifische Items und gliedert sich in

- 1 Symptomskala „Dyspnoe“ (3 Items)
- 9 einzelne Symptom-Items
 - Husten
 - Hämoptyse
 - wunder Mund
 - Dysphagie
 - periphere Neuropathie
 - Alopezie
 - Schmerzen in der Brust
 - Schmerzen im Arm oder in der Schulter
 - Schmerzen an anderen Stellen des Körpers
- 1 Item zur Erfassung der Schmerzlinderung durch Schmerzmedikation
Frage nach Einnahme von Schmerzmedikation in der vergangenen Woche (ja – nein). Falls diese Frage positiv beantwortet wird, soll auf einer 4-stufigen Skala beantwortet werden, wie sehr die Medikation geholfen hat.

Die Fragen werden (mit Ausnahme der Frage nach Schmerzen in der vergangenen Woche) auf einer 4-Punkte-Skala beantwortet, der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden die Scores für die Symptomskala „Dyspnoe“ sowie die einzelnen Symptom-Items – ähnlich wie beim EORTCQLQ-C30 – auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf der Symptomskala bzw. den einzelnen Symptom-Items bedeuten eine schwerere Symptomatik.

Die Auswertung des Items zur Schmerzlinderung durch Schmerzmedikation ist optional, hier bedeuten höhere Werte ein höheres Maß an Schmerzreduktion.

Ausführungen zu den statistischen Auswertungen und deren Auswirkung auf die Nutzenbewertung finden sich in Kapitel 2.4.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „EORTCQLQ-LC13“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits in vergleichbaren Anwendungsgebieten bewertet, die Validierung des Endpunkts ist auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar.

EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die „Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension“ (EQ-5D-VAS) erfasst die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands. Die Studienteilnehmenden bewerteten ihren Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala, deren Punktwerte von 100 („Denkbar bester Gesundheitszustand“) bis 0 („Denkbar schlechtester Gesundheitszustand“) bezeichnet sind.

Ausführungen zu den statistischen Auswertungen finden sich in Kapitel 2.4.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die EQ-5D-VAS wird als valide und reliabel zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands angesehen.

2.3.3 Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitszustand

Die Funktionsskalen und die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Beschreibung der Operationalisierung sowie Bewertung der Validität und Patientenrelevanz siehe Kapitel 2.3.2 (Abschnitt „EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen“).

Q-TWiST

Der Endpunkt „Q-TWiST“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die „Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität“ (Q-TWiST) beschreibt die qualitätsadjustierte Überlebenszeit von Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung sowohl der Wirksamkeit als auch der Verträglichkeit einer Therapie.

Der pU legt als Post-hoc-Analyse eine Auswertung vor, bei der die Überlebenszeit in 3 Gesundheitszustände unterteilt wird:

- Toxizität (TOX): Zeit mit unerwünschten Ereignissen Grad ≥ 3 vor Krankheitsprogression.
- Zeit ohne Symptome oder Toxizität (TWiST): Zeit ohne relevante Toxizität vor Krankheitsprogression; entspricht der progressionsfreien Überlebenszeit abzüglich der Zeit mit Toxizität (TWiST = PFS – TOX).
- Rezidiv (REL): Zeit zwischen Krankheitsprogression und Tod; entspricht der Differenz aus Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben (REL = OS – PFS).

Die durchschnittliche Zeit in den einzelnen Gesundheitszuständen wurde mithilfe der eingeschränkten mittleren Überlebenszeit („Restricted Mean Survival Time“) bestimmt. Die Berechnung erfolgte als Fläche unter den jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven.

Zur Berücksichtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die einzelnen Gesundheitszustände mit „Utility Weights“ gewichtet. Diese basieren auf den patientenberichteten Ereignissen des EuroQoL 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L), der während der Behandlung sowie in der Nachbeobachtung erhoben wurde.

Der Q-TWiST-Gesamtwert wurde anschließend wie folgt berechnet:

$$\text{Q-TWiST} = (\text{TOX} \times \text{Utility TOX}) + (\text{TWiST} \times \text{Utility TWiST}) + (\text{REL} \times \text{Utility REL}).$$

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Die Q-TWiST-Analyse stellt einen modellbasierten Ansatz zur Untersuchung des qualitäts-adjustierten Gesamtüberlebens dar. Das Modell teilt die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten in verschiedene Zeitabschnitte nach der Therapie ein: z. B. TOX (Zeit mit Nebenwirkungen) oder TWiST (Zeit ohne Symptome oder Behandlung oder Krankheitszeichen). TWiST stellt daher einen Gesundheitszustand im Rahmen des Q-TWiST-Modells dar. Q-TWiST berechnet sich als lineare Kombination der Zeitabschnitte, wobei die Wahl der zugehörigen Nutzwerte davon abhängig ist, wie die Patientinnen und Patienten die Lebensqualität in den jeweiligen Zeitabschnitten bzw. Gesundheitszuständen beurteilen. Ein Wert von „1“ repräsentiert dabei die Lebensqualität, die im TWiST-Zustand erreicht wird.

Im Rahmen der Nutzenbewertung erfolgt keine gesundheitsökonomische Bewertung. Aufgrund des Modellcharakters ist die Q-TWiST- bzw. TWiST-Analyse daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie IMforte wurde ein unerwünschtes Ereignis (UE) definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Person während der Studie, unabhängig davon, ob dieses in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Ein UE ist somit jedes unvorteilhafte und unerwünschte Anzeichen (einschließlich abnormer Laborparameter), Symptom und jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch der Studienmedikation steht.

Die Klassifizierung der UE erfolgte anhand „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 27, nach Systemorganklasse und Preferred Term. Die Schweregradeinteilung erfolgte nach „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind Ereignisse mit folgender Definition:

- fatal oder lebensbedrohlich;
- führen zu persistierender oder signifikanter Behinderung;
- führen zu einer Anomalie / einem Geburtsdefekt;
- medizinisch signifikant, d. h. ein eine Person gefährdendes Ereignis oder ein Ereignis, das einer medizinischen oder chirurgischen Intervention zur Verhinderung der oben aufgelisteten Folgen bedarf;
- Ereignisse, die zu Hospitalisierungen oder zur Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung führen (jegliche geplante Hospitalisierung im Studienkontext wurde nicht als SUE gewertet);

- wichtiges medizinisches Ereignis, das nach Einschätzung des Prüfpersonals die Person gefährdet oder eine chirurgische Intervention erfordert, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.

Die Erhebung der UE beginnt mit der Gabe der Studienmedikation und endet 30 Tage nach der finalen Dosis der Studienmedikation oder bis zum Start einer neuen Antikrebstherapie. SUE werden bis zu 90 Tage nach dem Ende der Behandlung oder bis zum Start der Gabe einer neuen Antikrebstherapie nachbeobachtet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Der Endpunkt wurde valide erhoben.

PRO-CTCAE

Der Endpunkt „PRO-CTCAE“ wird aufgrund der Operationalisierung und den damit verbundenen Limitationen in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie IMforte wurde der „Patient-Reported Outcomes – Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (PRO-CTCAE) zur Erfassung patientenberichteter Nebenwirkungen eingesetzt. Der PRO-CTCAE dient der Bewertung symptomatischer Nebenwirkungen, die Personen mit Krebserkrankungen im Rahmen von Therapiestudien erleben. Zur Erstellung eines studienspezifischen PRO-CTCAE Fragebogens wurde eine Item-Bibliothek herangezogen, die 124 Items zu 78 CTCAE-Symptome bzw. 80 PRO-CTCAE Terms umfasst. Für die Studie IMforte wurden 12 Symptome ausgewählt, die nach Angaben des pU häufig im Zusammenhang mit der Behandlung mit Atezolizumab und Lurbinectedin stehen:

- Wunde oder offene Stellen in Mund oder Hals
- Verminderter Appetit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Diarrhö
- Abdominalschmerzen (Häufigkeit, Schwere, Beeinträchtigung)
- Kurzatmigkeit
- Schwindel
- Fatigue
- Bluterguss/Hämatom
- Zittern oder Schüttelfrost
- Nasenbluten

Die Beantwortung des studienspezifischen Fragebogens erfolgt mehrstufig in Abhängigkeit der Symptome und fragt das Vorliegen entweder dichotom (ja / nein) oder ordinalskaliert auf einer 5-Punkt-Likert-Skala ab. In einem weiteren Schritt wird die Schwere der Symptome ebenfalls auf einer 5-Punkt-Likert-Skala abgefragt. Für ausgewählte Fragen wird die Interferenz der Symptome auf Aktivitäten des täglichen Lebens ebenfalls auf einer 5-Punkt-Likert-Skala abgefragt. Der Bezugszeitraum sind die vergangenen 7 Tage.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Der pU zieht PRO-CTCAE-Items heran, die nach eigenen Angaben als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend betrachtet werden. Es konnte kein systematisches Vorgehen zur Auswahl der eingesetzten PRO-CTCAE-Items identifiziert werden. Die Selektion der vorgelegten PRO-CTCAE-Items ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollziehbar und es bleibt unklar, ob es sich bei der Auswahl um eine vollständige Auflistung aller relevanten PRO-CTCAE-Items handelt.

Patientenrelevanz

Grundsätzlich sind patientenberichtete Symptome patientenrelevant. Da eine selektive Auswahl der ausgewählten PRO-CTCAE nicht ausgeschlossen werden kann, ist die Relevanz der eingesetzten PRO-CTCAE-Items für die vorliegende Indikation in der vorliegenden Operationalisierung unklar.

Validität

Das Messinstrument PRO-CTCAE wird insgesamt als reliabel und valide zur Erfassung von symptomatischen Nebenwirkungen bewertet. Allerdings sind mit der vorliegenden Operationalisierung inhärente Limitationen verbunden, die mit den Erhebungszeitpunkten (Kapitel 2.3.5) im Zusammenhang stehen. Auf Basis der vorliegenden Operationalisierung kann davon ausgegangen werden, dass die aufgetretenen Ereignisse nicht vollständig in den Ergebnissen des studienspezifischen PRO-CTCAE berücksichtigt sind. In der Studie IMforte sollte der PRO-CTCAE an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus und nachfolgend alle 3 Wochen und zusätzlich zu Zyklus 1 Tag 10 und Zyklus 2 Tag 10 (mit elektronischem Tagebuch von zu Hause aus) erhoben werden. Ausgehend von dem Bezugszeitraum von 7 Tagen für die Fragen des PRO-CTCAE, wurden ab Zyklus 3 nur die symptomatischen Nebenwirkungen erfasst, die innerhalb der letzten Woche eines 3-wöchigen Behandlungszyklus aufgetreten sind, nicht jedoch die Ereignisse, die die Patientinnen und Patienten in den ersten 2 Wochen nach Verabreichung der Studienmedikation wahrgenommen haben. Daher ist davon auszugehen, dass basierend auf der Einsatzweise des Instruments in den Studien die symptomatischen UE mit dem PRO-CTCAE nicht vollständig abgebildet sind.

Aufgrund der Operationalisierung des studienspezifischen PRO-CTCAE und den damit verbundenen Unklarheiten wird der PRO-CTCAE nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

EORTC-IL46

Der Endpunkt „EORTC-IL46“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der EORTC-IL46 erfasst die Selbsteinschätzung der subjektiven Belastung durch Nebenwirkungen durch die Frage „In welchem Ausmaß waren Sie in der vergangenen Woche durch Nebenwirkungen Ihrer Behandlung beeinträchtigt?“

Die Antwort erfolgt auf einer 4-Punkte-Skala, bei der 0 für „überhaupt keine“ und 4 für „sehr viel“ herangezogen wird.

Für die Auswertung wurden Personen berücksichtigt, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Als Antwortkategorien wurden Kategorie 1 und 2 („überhaupt keine“ und „ein wenig“) sowie 3 und 4 („ein bisschen“ und „sehr viel“) zusammengefasst.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Im Rahmen der Auswertungen von EORTC-Fragebögen wird die Skala laut Manual auf einen Wert zwischen 0 bis 100 transformiert. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, weshalb von der validierten Operationalisierung abgewichen wurde.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der pU legt in Modul 4 B für „Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie“ Auswertungen auf Basis der Erhebung eines Einzelitems des EORTC-Fragebogens (Item 46 / Q168: „In welchem Ausmaß waren Sie in der vergangenen Woche durch Nebenwirkungen Ihrer Behandlung beeinträchtigt?“) vor. Die Erhebung der Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie über dieses Einzelitem ist jedoch inhaltlich nicht sinnvoll. Für die einzelne Patientin / den einzelnen Patienten ist häufig nicht zu unterscheiden, ob sich die Belastung im Einzelfall auf Nebenwirkungen der Therapie zurückführen lässt oder auf eine andere Ursache, wie die Symptomatik der Grunderkrankung. Eine einheitliche Erhebung der Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie ist aus diesem Grund nicht möglich. Somit sind die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der Einzelfrage zur Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie IMforte

Studienvisite Endpunkt	Screening Erhaltungsphase Tag -28 bis -1	Erhaltungsphase (21-Tage-Zyklen)		Visite nach Behandlungsende ≤ 30 Tage nach Behandlungsende	Follow-up Alle 3 Monate
		Tag 1	Tag 10 ¹⁾		
Gesamtüberleben ²⁾		x	x	x	x
Progressionsfreies Überleben ³⁾	x	x ⁴⁾			x
EQ-5D-VAS		x ⁵⁾	x	x	x ⁶⁾
Unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	x ⁷⁾

¹⁾ Nur Zyklus 1 und Zyklus 2.

²⁾ Primärer Endpunkt.

³⁾ Co-Primärer Endpunkt, wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

⁴⁾ Tumorbewertungen werden für 48 Wochen im 6 Wochenabstand nach Tag 1 des 1. Zyklus bis zur radiographischen Progression nach RECIST durchgeführt.

⁵⁾ Ab Zyklus 6 Tag 1 erfolgte die Erhebung alle 2 Monate (Zyklus 8 Tag 1, Zyklus 10 Tag 1 usw.).

⁶⁾ Erhebung zu Monat 3 und Monat 6 im Follow-up.

⁷⁾ Alle SUE werden bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Personen, unabhängig davon, ob sie die zugewiesene Studienmedikation erhalten haben oder nicht; entspricht der Intention-to-Treat (ITT)-Population.
- Sicherheitspopulation: Alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben; Auswertung nach der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation.

Datenschnitte

Es liegen zwei Datenschnitte vor. Der präspezifizierte Datenschnitt vom 29.07.2024 sowie ein weiterer Datenschnitt vom 12.02.2025 mit der finalen Analyse des Gesamtüberlebens. Für die Nutzenbewertung ist analog zum „European Public Assessment Report“ (EPAR) der Datenschnitt mit der längeren Beobachtungsdauer und der finalen Analyse zum Gesamtüberleben vom 12.02.2025 relevant.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die statistischen Einschätzungen beziehen sich auf den als bewertungsrelevant erachteten Datenschnitt vom 12.02.2025.

Statistische Auswertung der patientenberichteten Instrumente

Erhebungsfrequenz und -zeitpunkte der patientenberichteten Instrumente werden als adäquat erachtet. Es konnten in den Studienunterlagen keine statistischen Outputs identifiziert werden.

EORTCQLQ-C30 und EORTCQLQ-LC13

Der pU legt Responderanalysen zur bestätigten Verschlechterung vor, operationalisiert als Ereigniszeitanalysen mit der relevanten Responderschwelle von 15 %. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung wurde definiert als die Zeit von Baseline bis zu zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten.

Es liegen deutlich abweichende Behandlungs- und somit Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen vor. Die Behandlungsdauer im Interventionsarm (Lurbinectedin + Atezolizumab) war doppelt so lang wie im Vergleichsarm (Atezolizumab-Monotherapie). Die Erhebung erfolgte nach Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation nur zu Monat 3 und 6 nach Abbruch der Einnahme der Studienmedikation. Es liegen systematische Unterschiede in den Rückläufen zwischen den Studienarmen vor. Insbesondere die Rückläufe im Vergleichsarm nehmen über die Behandlungszyklen rapide ab. Durch den erwarteten Krankheitsverlauf kann eine informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt erfolgt die Erhebung bei Patientinnen und Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation abbrechen, daher weniger lang und weniger häufig als für Patientinnen und Patienten, die noch unter Behandlung stehen.

Rückläufe zum Behandlungsende konnten für den relevanten Datenschnitt nicht identifiziert werden. Dies erschwert insgesamt die Beurteilung der Rücklaufquoten.

Aufgrund der herangezogenen statistischen Methodik zur Auswertung mittels bestätigter Verschlechterung zu zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten beim Vorliegen von stark divergierenden Rückläufen werden die Auswertungen in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung konnten für den EORTCQLQ-C30 und den EORTCQLQ-LC13 nicht identifiziert werden.

EQ-5D-VAS

Der pU legt Responderanalysen zur Verschlechterung vor, operationalisiert als Ereigniszeitanalysen mit der relevanten Responder Schwelle von 15 %. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D-VAS wurde definiert als die Zeit von Baseline bis zur Verschlechterung um mindestens 15 %.

Die mediane Behandlungsdauer war im Interventionsarm länger als im Kontrollarm. Demzufolge liegen Unterschiede in der Beobachtungsdauer vor. Die beschriebenen Limitationen für den EORTCQLQ-C30 und den EORTCQLQ-LC13 sind auf die EQ-5D-VAS übertragbar. Deshalb werden die Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als bewertungsrelevant angesehen.

Es konnte keine Berichterstattung von Zensierungsgründen in den Ergebnissen identifiziert werden. Personen, die eine Erhebung absolviert haben, aber keine Verschlechterung erlitten hatten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Es erfolgte ebenfalls eine Zensierung, wenn keine Erhebung des Baseline- oder Post-Baseline-Werts erfolgt ist.

Durchführung der Studie

Mit Protokoll-Amendment 7 wurde das Studiendesign der klinischen Studie IMforte angepasst. Beim Studiendesign handelt es sich um ein gruppensequenzielles Design unter Verwendung einer „Alpha Spending Function“. Diese bestimmt die Anzahl der benötigten Ereignisse sowie den Zeitpunkt der Durchführung der Zwischenanalyse (unter Einbezug eines angemessenen Follow-up) und den Zeitpunkt der finalen Analyse. Die offene Studie IMforte wurde mit den Entscheidungskriterien nach O'Brien-Fleming geplant und in der Folge zu den Entscheidungskriterien nach Hwang-Shih-DeCani angepasst. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Anpassung im Studiendesign Auswirkungen auf den ereignisgesteuerten Zeitpunkt sowie die Ergebnisse der finalen Analyse hatte. Laut Studienprotokoll wurde das „Event-Patient-Ratio“ angepasst. Während unter dem Design nach O'Brien-Fleming die finale Analyse des Gesamtüberlebens nach 313 Ereignissen (Event-Patient-Ratio: 70 %) erfolgen sollte, erfolgte diese unter den aktualisierten Annahmen nach Hwang-Shih-DeCani nach 323 Ereignissen (Event-Patient-Ratio: 72 %).

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie IMforte

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
IMforte	Ja	Ja ¹⁾	Nein ¹⁾	Nein ¹⁾	Nein	Unklar ²⁾³⁾	Niedrig ⁴⁾

¹⁾ Bei der Studie IMforte handelt es sich um eine offene Studie.

²⁾ Während der Durchführung der Studie IMforte wurden die Entscheidungskriterien sowie der Zeitpunkt der ereignisgesteuerten finalen Analyse des Gesamtüberlebens verändert. Laut Studienprotokoll war dies notwendig, um den potentiellen Einfluss von nachfolgenden Therapien, die nicht Teil des Studienprotokolls waren, auf die Ergebnisse zu vermindern. Siehe dazu auch Kapitel 2.4.

³⁾ Es liegen Imbalancen (ca. 10 %) in der Ausbreitung der Tumorerkrankung (erhoben mittels TNM-Klassifikation) zwischen den Studienarmen zuungunsten des Kontrollarms vor.

⁴⁾ Der Einfluss der fehlenden Verblindung wird auf der Endpunktebene berücksichtigt.

Abkürzungen: TNM: Tumor-Nodus-Metastasen.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie IMforte

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Gesamtüberleben	Nein ¹⁾²⁾	Ja	Nein	Unklar ³⁾	Niedrig
Morbidität					
EQ-5D-VAS	Nein ¹⁾	Nein ⁴⁾	Nein	Nein ⁵⁾	Hoch
Sicherheit					
Schwere UE (Gesamtrate, SOC/PT)	Nein ¹⁾	Nein ⁶⁾	Nein	Nein	Hoch
SUE (Gesamtrate, SOC/PT)	Nein ¹⁾	Nein ⁶⁾	Nein	Nein	Hoch
Abbruch wegen UE (Gesamtrate)	Nein ¹⁾	Nein	Nein	Nein	Hoch
UE, jeglichen Schweregrads (SOC/PT)	Nein ¹⁾	Nein ⁶⁾	Nein	Nein	Hoch

¹⁾ Bei der Studie IMforte handelt es sich um eine offene Studie.

²⁾ Bei dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ handelt es sich um einen objektiven Endpunkt, wodurch der Einfluss auf die Erhebung und Auswertung des Endpunkts als gering eingeschätzt wird.

³⁾ Laut Studiendesign war der Behandlungswechsel vom Kontrollarm zur Intervention nach Krankheitsprogression nicht erlaubt. Im Studienverlauf wurde seitens pU bemerkt, dass eine hohe Anzahl an Folgetherapien initiiert worden sind, die nicht Teil des Studienprotokolls waren. Daraufhin erfolgten Anpassungen am Studiendesign. Siehe auch Kapitel 2.4.

⁴⁾ Die Erhebung erfolgte eingeschränkt nach Behandlungsende. Es kann aufgrund der Gründe zum Abbruch der Studie und den vorliegenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten das Vorliegen von informativer Zensurierung nicht ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse ermöglichen durch die vorliegende Operationalisierung nur Aussagen für Personen unter Behandlung, jedoch nicht für die ITT-Population.

⁵⁾ Es liegt frühzeitig im Studienverlauf ein hoher Anteil fehlender Werte insbesondere im Kontrollarm vor. Außerdem liegen differierende Rücklaufquoten zwischen den beiden Studienarmen vor (ab Zyklus 3 > 10 %).

⁶⁾ UE wurden für 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation weiter erhoben. Es liegen abweichende Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen vor.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; ITT: Intention to Treat; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie IMforte

Studie IMforte Allgemeine Angaben	Lurbinectedin + Atezolizumab N = 242		Atezolizumab N = 241
Full Analysis Set ¹⁾ , n (%)	242 (100)		241 (241)
Sicherheitspopulation, n (%)	242 (100)		240 (99,5)
Behandlungsstatus, n (%)			
Laufend	27 (11,2)		27 (11,2)
Abbruch der Erhaltungstherapie	215 (88,8)		215 (88,8)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	Lurbinectedin	Atezolizumab	
Aufgrund von:			
UE	14 (6,5)	7 (3,3)	11 (5,0)
Krankheitsprogression	171 (79,5)	176 (81,9)	194 (88,6)
Entscheidung Ärztin/Arzt	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
Tod	16 (7,4)	16 (7,4)	6 (2,7)
Entzug der Einverständniserklärung	8 (3,7)	10 (4,7)	2 (0,)
Symptomatische Verschlechterung	5 (2,3)	5 (2,3)	5 (2,3)
Mediane Behandlungsdauer, Monate (min; max)	4,4 (0; 28)	4,8 (0; 28)	2,1 (0; 30)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max) ²⁾	21,6 (17,9; 23,9)		19,8 (18,2; 23,0)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Berechnung auf Basis der KM-Schätzung.

Abkürzungen: KM: Kaplan Meier; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie IMforte

Studie IMforte Charakterisierung der Studienpopulation	Lurbinectedin + Atezolizumab N = 242	Atezolizumab N = 241
Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (Jahre)		
MW (SD)	65,1 (7,6)	66,0 (8,0)
Median (min; max)	k. A.	k. A.
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65	118 (48,8)	90 (37,3)
≥ 65	124 (51,2)	151 (62,7)
Geschlecht, n (%)		
männlich	151 (62,4)	151 (62,7)
weiblich	91 (37,6)	80 (37,3)
Abstammung (genetisch), n (%)		
kaukasisch/weiß	195 (80,6)	199 (82,6)
indigene Amerikaner / Alaska	1 (0,4)	0 (0)
asiatisch	31 (12,8)	31 (12,9)
schwarz oder afroamerikanisch	3 (1,2)	1 (0,4)
nicht berichtet	12 (5,0)	10 (4,1)

Studie IMforte Charakterisierung der Studienpopulation	Lurbinectedin + Atezolizumab N = 242	Atezolizumab N = 241
<i>Region, n (%)</i>		
EMEA	194 (80,2)	190 (78,8)
Nordamerika	14 (5,8)	17 (7,1)
Lateinamerika	4 (1,7)	3 (1,2)
Asien/Pazifik	30 (12,4)	31 (12,9)
<i>Land, n (%)</i>		
Belgien	6 (2,5)	5 (2,1)
Deutschland	24 (9,9)	23 (9,5)
Spanien	27 (11,2)	22 (9,1)
Vereinigtes Königreich	12 (5,0)	9 (3,7)
Griechenland	18 (7,4)	15 (6,2)
Ungarn	13 (5,4)	8 (3,3)
Italien	2 (0,8)	11 (4,6)
Polen	36 (14,9)	41 (17,0)
Türkei	56 (23,1)	56 (23,2)
Vereinigte Staaten	14 (5,8)	17 (7,1)
Mexiko	4 (1,7)	3 (1,2)
Korea	24 (9,9)	17 (7,1)
Taiwan	6 (2,5)	14 (5,8)
<i>Rauchstatus, n (%)</i>		
niemals	7 (2,9)	5 (2,1)
bestehend	88 (36,4)	73 (30,3)
ehemalig	147 (60,7)	163 (67,6)
Charakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses		
<i>ECOG-PS, n (%)</i>		
0	101 (41,7)	93 (38,6)
1	141 (58,3)	148 (61,4)
<i>Zeit von ES-SCLC-Diagnose bis Studieneinschluss (Monate) MW (SD)</i>	0,8 (0,6)	0,8 (0,6)
<i>LS-SCLC-Diagnose vor Krankheitsprogress zu ES-SCLC, n (%)</i>		
ja	15 (6,2)	17 (7,1)
nein	220 (90,9)	222 (92,1)
unbekannt	7 (2,9)	2 (0,8)
<i>Staging zum Zeitpunkt der ES-SCLC-Diagnose, n (%)</i>		
klinisch	107 (44,2)	98 (40,7)
pathologisch	135 (55,8)	143 (59,3)
<i>Primäres Tumorstadium, n (%)</i>		N = 238
TX	11 (4,5)	14 (5,9)
T1	19 (7,9)	21 (8,8)
T2	31 (12,8)	31 (13,0)
T3	58 (24,0)	32 (13,4)
T4	123 (50,8)	140 (58,8)
<i>Regionale Lymphknoten, n (%)</i>		N = 239
Nx	6 (2,5)	10 (4,2)
N0	8 (3,3)	9 (3,8)
N1	12 (5,0)	15 (6,3)
N2	103 (42,6)	96 (40,2)
N3	113 (46,7)	109 (45,6)

Studie IMforte Charakterisierung der Studienpopulation	Lurbinectedin + Atezolizumab N = 242	Atezolizumab N = 241
<i>Metastasen, n (%)</i>		
M0	12 (5,0)	16 (6,6)
M1A	69 (28,5)	45 (18,7)
M1B	46 (19,0)	38 (15,8)
M1C	115 (47,5)	142 (58,9)
<i>Lebermetastasen, n (%)</i>		
ja	100 (41,3)	94 (39,0)
nein	142 (58,7)	147 (61,0)
<i>Lungenmetastasen, n (%)</i>		
ja	221 (91,3)	224 (92,9)
nein	21 (8,7)	17 (7,1)
Charakteristika zum Zeitpunkt der Erhaltungstherapie		
<i>ECOG-PS, n (%)</i>		
0	105 (43,4)	102 (42,3)
1	137 (56,6)	139 (57,7)
<i>Zeit von ES-SCLC-Diagnose bis Randomisierung (Monate)</i> MW (SD)	4,0 (0,7)	4,0 (0,8)
<i>LDH, n (%)</i>		
≤ ULN	176 (72,7)	179 (74,3)
> ULN	66 (27,3)	62 (25,7)
<i>Erhalt einer PCI, n (%)</i>		
ja	34 (14,0)	37 (15,4)
nein	208 (86,0)	204 (84,6)
<i>Ansprechen zur Induktionstherapie, n (%)</i>	N = 234	N = 238
Vollständiges Ansprechen	7 (3,0)	2 (0,8)
Partielles Ansprechen	199 (85,0)	211 (88,7)
Stabile Erkrankung	28 (12,0)	25 (10,5)
<i>Messbare Erkrankung zu Baseline gemäß Prüfpersonal, n (%)</i>		
ja	205 (84,7)	205 (85,1)
nein	37 (15,3)	36 (14,9)
<i>Messbare Erkrankung zu Baseline gemäß IRF, n (%)</i>		
ja	175 (72,3)	182 (75,5)
nein	67 (27,7)	59 (24,5)
<i>Lebermetastasen, n (%)</i>		
ja	100 (41,3)	94 (39,0)
nein	142 (58,7)	147 (61,0)
<i>Lungenmetastasen, n (%)</i>		
ja	221 (91,3)	224 (92,9)
nein	21 (8,7)	17 (7,1)

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMEA: Europa-Arabien-Afrika (Wirtschaftsraum); ES-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im extensiven Stadium; IRF: Unabhängiges Bewertungskomitee; k. A.: keine Angabe; LDH: Laktatdehydrogenase; LS-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im limitierten Stadium; MW: Mittelwert; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal;

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie IMforte dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie IMforte dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Folgetherapien

Es werden Folgetherapien dargestellt, die mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ aufgetreten sind. Die Darstellung der Folgetherapien bezieht sich auf die erste nachfolgende Therapie nach Beendigung der Gabe der Studienmedikation. Die Prozentangaben beziehen sich auf die ITT-Population. Anhand der in der Studie IMforte dokumentierten Folgetherapien ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Tabelle 11: Folgetherapien; Studie IMforte, FAS (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie IMforte Folgetherapien	Lurbinectedin + Atezolizumab N = 242 n (%)	Atezolizumab N = 241 n (%)
Erhalt einer Folgetherapie	95 (39,3)	116 (48,1)
<i>Art der ersten Folgetherapie</i>		
Chemotherapie	72 (29,8)	101 (41,9)
Carboplatin	33 (16,8)	25 (10,4)
Etoposid	29 (12,0)	25 (10,4)
Topotecan	19 (7,9)	29 (12,0)
Irinotecan	14 (5,8)	21 (8,7)
Cyclophosphamid	11 (4,5)	13 (5,4)
Vincristin	10 (4,1)	13 (5,4)
Lurbinectedin	0 (0)	9 (3,7)
Immuntherapie	20 (8,3)	16 (6,6)
Atezolizumab	18 (7,4)	9 (3,7)
Erhalt einer nachfolgenden Antikrebs-Radiotherapie	89 (36,8)	77 (32,0)
<i>Lokalisation der Radiotherapie</i>		
Gehirn	36 (14,9)	20 (8,3)

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set.

3.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 12: Gesamtüberleben; Studie IMforte, FAS (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie IMforte Gesamtüberleben	Lurbinectedin + Atezolizumab N = 242	Atezolizumab N°=°241
Todesfälle, n (%)	159 (65,7)	169 (70,1)
Zensierungen, n (%)	83 (34,3)	72 (29,9)
Lebend	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up	k. A.	k. A.
Rücknahme der Einverständniserklärung	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungszeit (Monate)	21,6	19,8
Mediane Überlebensdauer (Monate) [95%-KI] ¹⁾	13,9 [12,3; 16,1]	11,1 [10,1; 13,0]
HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	0,81 [0,65; 1,01]; 0,0605	

¹⁾ Berechnung der 95%-KI nach Methode von Brookmeyer und Crowley.

²⁾ Das HR wurde mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Die Stratifikationsfaktoren waren: ECOG-PS zu Beginn der Erhaltungsphase (0 vs. 1); LDH zu Beginn der Erhaltungsphase ($\leq$ ULN vs. $>$ ULN); Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Induktionsphase (ja vs. nein); Vorherige PCI (ja vs. nein).

³⁾ Ermittelt mittels Log-Rank-Test.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; ULN: Upper Limit Normal.

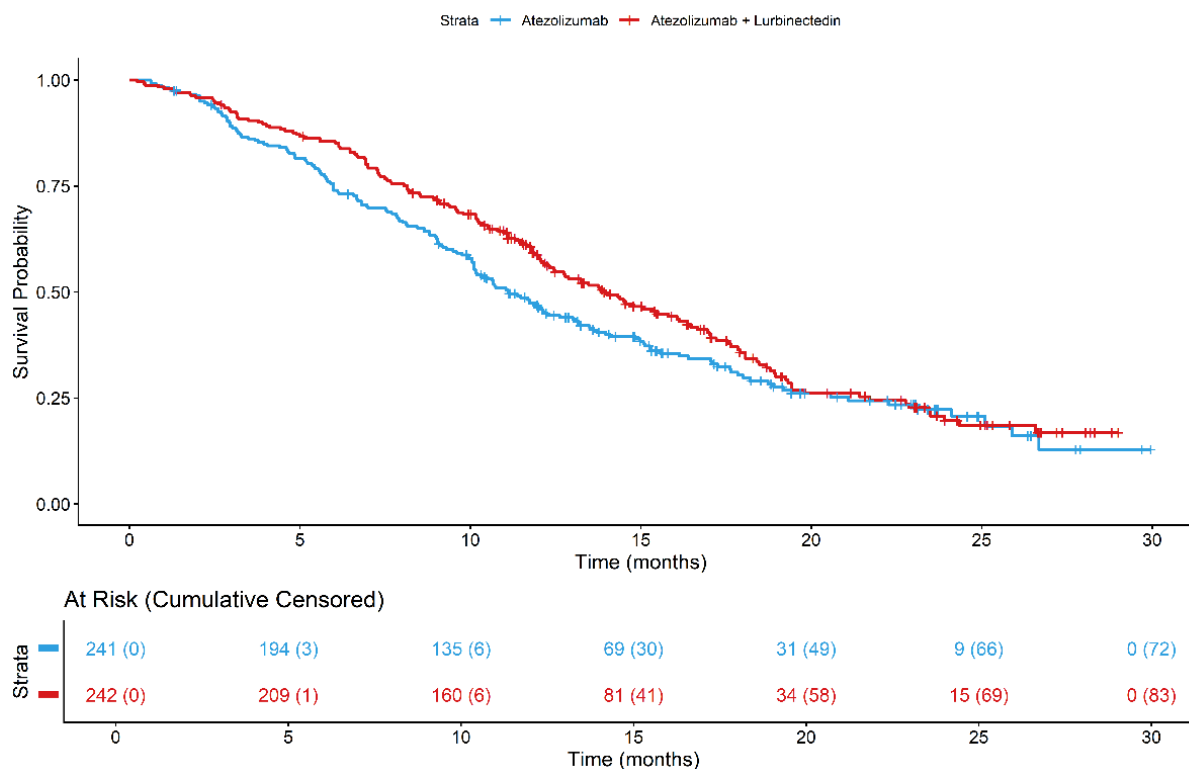


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie IMforte, FAS (Datenschnitt: 12.02.2025)

3.3 Morbidität

EQ-5D-VAS

Tabelle 13: EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 %; Studie IMforte, FAS
(Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie IMforte EQ-5D-VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 %	Lurbinectedin + Atezolizumab N = 242	Atezolizumab N = 241
Personen mit Ereignis, n (%)	104 (43,0)	99 (41,8)
Zensierungen, n (%) ¹⁾	138 (57)	138 (58,2)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] ²⁾	6,9 [4,1; 13,8]	5,9 [4,9; 9,3]
HR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ⁴⁾	0,98 [0,74; 1,3]; 0,897	

¹⁾ Personen, die den Fragebogen nicht ausgefüllt haben, wurden zum Zeitpunkt 0 zensiert.

²⁾ Berechnung der 95%-KI nach Methode von Brookmeyer und Crowley.

³⁾ Das HR wurde mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Die Stratifikationsfaktoren waren: ECOG-PS zu Beginn der Erhaltungsphase (0 vs. 1); LDH zu Beginn der Erhaltungsphase ($\leq$ ULN vs. $>$ ULN); Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Induktionsphase (ja vs. nein); Vorherige PCI (ja vs. nein).

⁴⁾ Ermittelt mittels Log-Rank-Test.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; ULN: Upper Limit Normal.

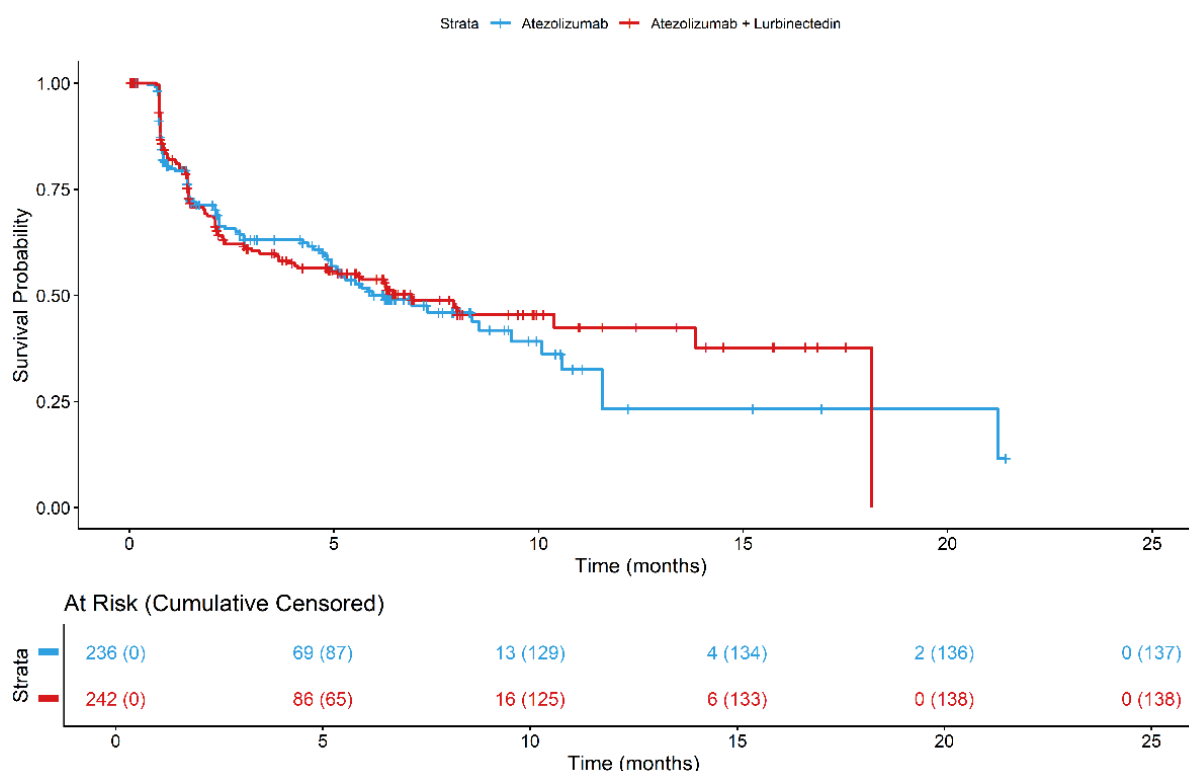


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq$ 15 %); Studie IMforte, FAS (Datenschnitt: 12.02.2025)

3.4 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ konnten keine Ergebnisse herangezogen werden.

3.5 Sicherheit

In der Studie IMforte liegen in der Nachbeobachtungsdauer der Sicherheit Unterschiede zwischen den Studienarmen vor: Im Interventionsarm (Lurbinectedin + Atezolizumab) lag im Median eine Nachbeobachtung von 7,56 Monaten (min; max: 0,2; 28,8) vor, während es im Vergleichsarm 5,06 Monate (min; max: 0,6; 30,4) waren. Auch die Behandlungsdauer unterscheidet sich zwischen den Studienarmen: Im Vergleichsarm war die mediane Behandlungsdauer 2,1 Monate (min; max: 0; 30); im Interventionsarm betrug die mediane Behandlungsdauer mit Lurbinectedin 4,4 Monate (min; max: 0; 28) und die Gabe von Atezolizumab erfolgte im Median 6,3 Monate (min; max: 0; 28).

Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase; Studie IMforte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie IMforte Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	Lurbinectedin + Atezolizumab N = 242 <i>Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis, Tage [95%-KI]¹⁾</i>	Atezolizumab N = 240 <i>Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis, Tage [95%-KI]¹⁾</i>	HR²⁾ [95%-KI] p-Wert³⁾
UE (ergänzend dargestellt)	235 (97,1) 10 [9; 11]	196 (81,7) 35 [24; 43]	-
schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	112 (46,3) 336 [254; 403]	65 (27,1) n. a. [326; n. a.]	1,69 [1,24; 2,30] 0,0007
SUE	83 (34,3) 512 [378; n. a.]	43 (17,9) n. a. [n. a.; n. a.]	1,77 [1,22; 2,56] 0,0023
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁴⁾	17 (7,0) n. a. [n. a.; n. a.]	10 (4,2) n. a. [n. a.; n. a.]	1,43 [0,65; 3,14] 0,37

¹⁾ Berechnung der 95%-KI nach Methode von Brookmeyer und Crowley.

²⁾ Das HR wurde mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Die Stratifikationsfaktoren waren: ECOG-PS zu Beginn der Erhaltungsphase (0 vs. 1); LDH zu Beginn der Erhaltungsphase (≤ ULN vs. > ULN); Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Induktionsphase (ja vs. nein); Vorherige PCI (ja vs. nein).

³⁾ Ermittelt mittels Log-Rank-Test.

⁴⁾ Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, welche Komponente zum Eintreten des Ereignisses führte oder ob es sich um die Absetzung beider Komponenten handelte.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; n. a.: nicht anwendbar; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; - : nicht berechenbar.

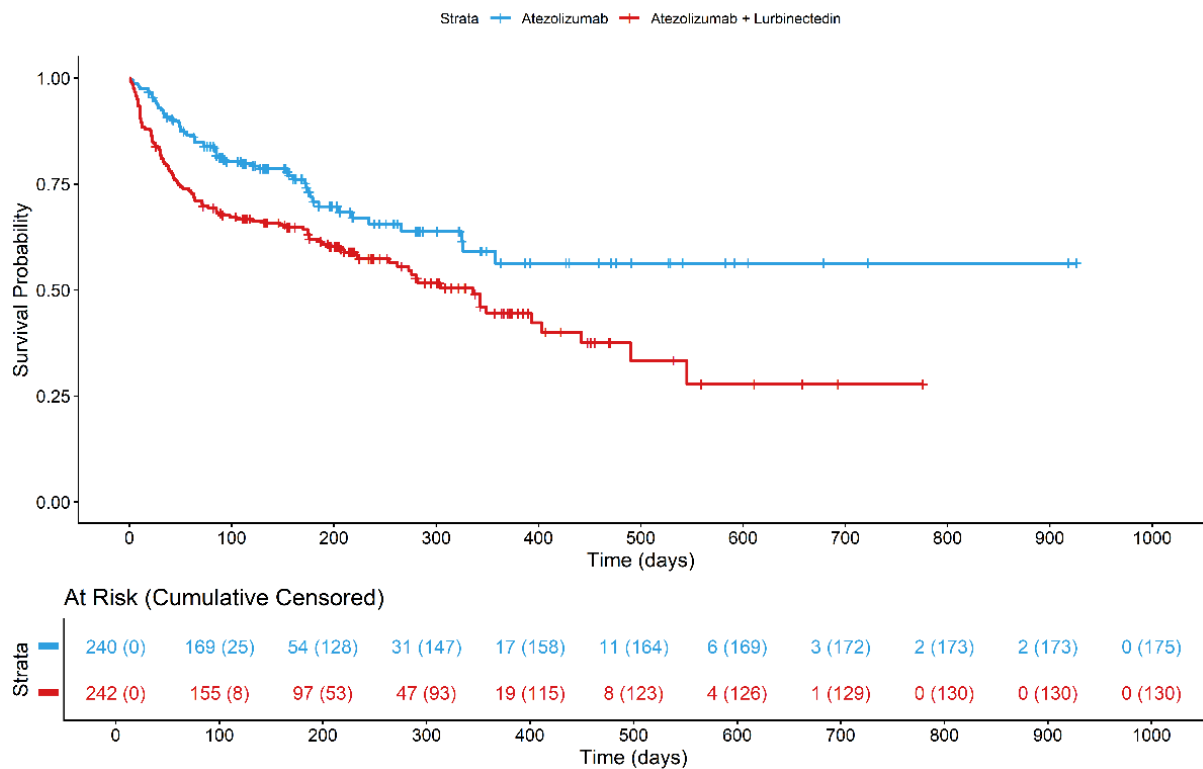


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für „Schwere UE“; Studie IMforte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

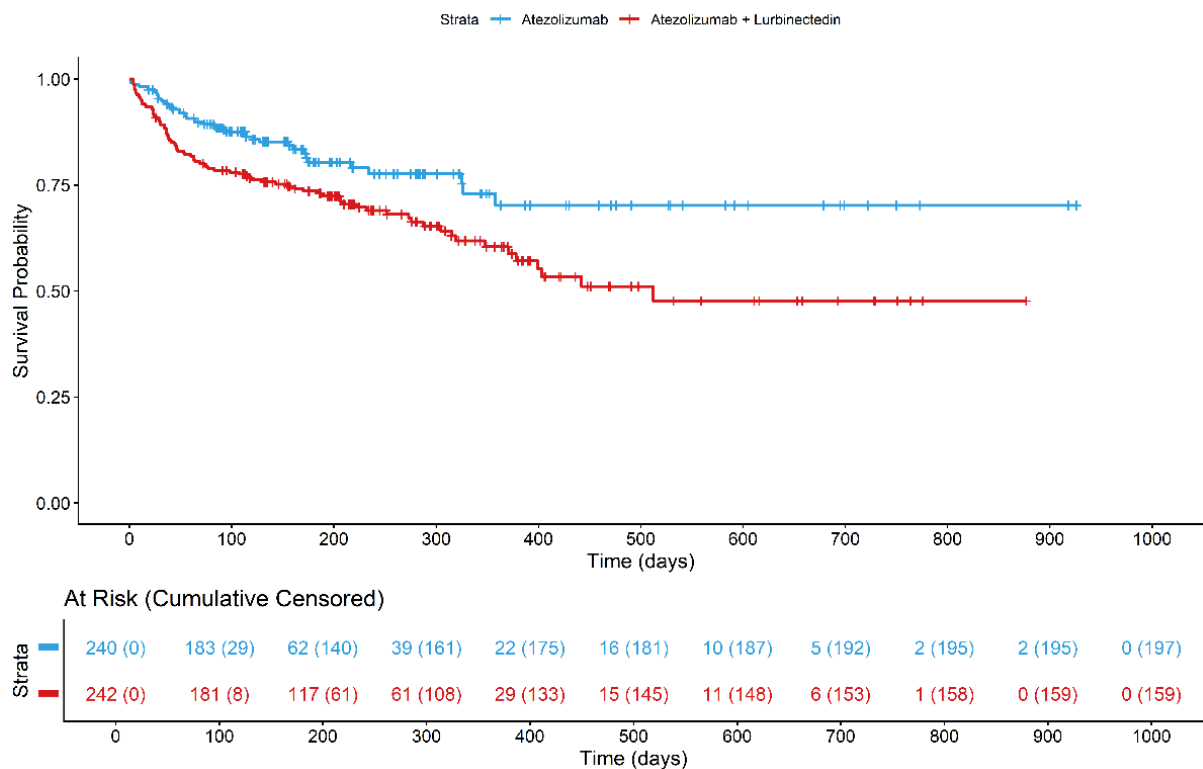


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für „SUE“; Studie IMforte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

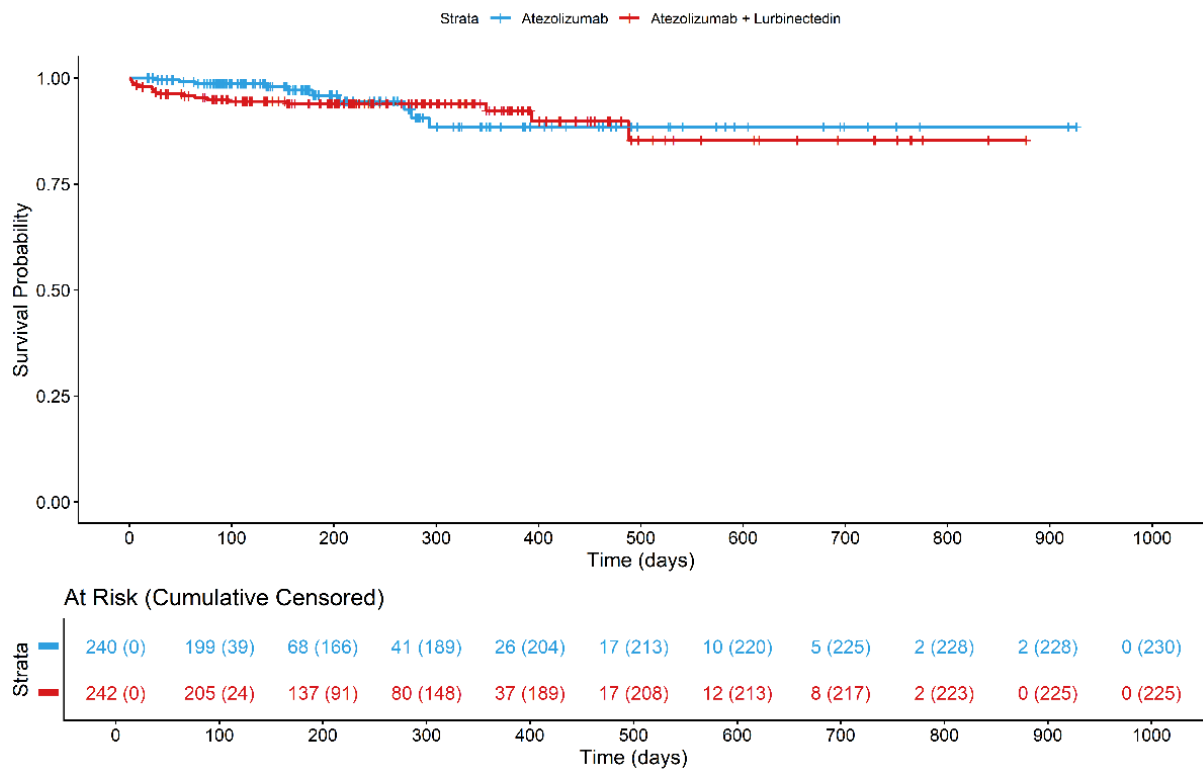


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“;
Studie IMforte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 15: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und 1% bei mindestens 10 Personen; Studie IMforte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie IMforte UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Lurbinectedin + Atezolizumab N = 242 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis, Tage [95%-KI]¹⁾</i>	Atezolizumab N = 240 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis, Tage [95%-KI]¹⁾</i>	HR [95%-KI]²⁾ p-Wert³⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	107 (44,2) 349 [241; 512]	23 (9,6) n. a.	5,25 [3,3; 8,3] < 0,0001
Anämie	82 (33,9) 512 [400; n. a.]	17 (7,1) n. a. [n. a.; n. a.]	4,9 [2,9; 8,3] < 0,0001
Neutropenie	30 (12,4) n. a. [n. a.; n. a.]	4 (1,7) n. a. [n. a.; n. a.]	6,9 [2,4; 19,7] < 0,0001
Thrombozytopenie	31 (12,8) n. a. [n. a.; n. a.]	4 (1,7) n. a. [n. a.; n. a.]	7,64 [2,7; 21,7] < 0,001
Herzerkrankungen	14 (5,8) n. a. [n. a.; n. a.]	4 (1,7) n. a. [n. a.; n. a.]	3,12 [1,0; 9,5] 0,035
Endokrine Erkrankungen	27 (11,2) n. a. [n. a.; n. a.]	24 (10,0) n. a. [n. a.; n. a.]	0,99 [0,57; 1,73] 0,98
Hypothyreose	19 (7,9) n. a. [n. a.; n. a.]	17 (7,1) n. a. [n. a.; n. a.]	0,95 [0,49; 1,85] 0,88
Gastrointestinale Erkrankungen	144 (59,5) 84 [44; 157]	64 (26,7) n. a. [420; n. a.]	2,94 [2,2; 3,97] < 0,0001
Abdominalschmerzen	12 (5,0) n. a. [n. a.; n. a.]	4 (1,7) n. a. [n. a.; n. a.]	2,70 [0,87; 8,41] 0,07
Obstipation	31 (12,8) n. a. [n. a.; n. a.]	15 (6,3) n. a. [n. a.; n. a.]	1,8 [1,0; 3,5] 0,04
Diarrhö	38 (15,7) n. a. [n. a.; n. a.]	20 (8,3) n. a. [n. a.; n. a.]	1,74 [1,0; 2,9] 0,04
Übelkeit	91 (37,6) n. a. [n. a.; n. a.]	11 (4,6) n. a. [n. a.; n. a.]	9,7 [5,2; 18,1] < 0,0001
Erbrechen	36 (14,9) n. a. [775; n. a.]	6 (2,5) n. a. [n. a.; n. a.]	5,8 [2,5; 14,0] < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	116 (47,9) 233 [170; 434]	67 (27,9) 610 [399; n. a.]	1,9 [1,4; 2,6] < 0,0001
Asthenie	34 (14,0) n. a. [772; n. a.]	16 (6,7) n. a. [n. a.; n. a.]	1,8 [1,04; 3,4] 0,034
Fatigue	51 (21,1) n. a. [n. a.; n. a.]	20 (8,3) n. a. [n. a.; n. a.]	2,5 [1,5; 4,3] 0,0003
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	99 (40,9) 350 [303; 412]	64 (26,7) 539 [328; n. a.]	1,41 [1,03; 1,9] 0,03

Studie IMforte UE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Lurbinectedin + Atezolizumab N = 242 <i>Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis, Tage [95%-KI]¹⁾</i>	Atezolizumab N = 240 <i>Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis, Tage [95%-KI]¹⁾</i>	HR [95%-KI]²⁾ p-Wert³⁾
Untersuchungen	90 (37,2) n. a. [308; n. a.]	51 (21,3) n. a. [400; n. a.]	1,7 [1,2; 2,4] 0,002
Neutrophilenzahl vermindert	32 (13,2) n. a. [n. a.; n. a.]	3 (1,3) n. a. [n. a.; n. a.]	9,99 [3,05; 32,7] < 0,0001
Thrombozytenzahl vermindert	37 (15,3) n. a. [n. a.; n. a.]	7 (2,9) n. a. [n. a.; n. a.]	5,2 [2,3; 11,6] < 0,0001
Leukozytenzahl vermindert	19 (7,9) n. a. [n. a.; n. a.]	5 (2,1) n. a. [n. a.; n. a.]	3,4 [1,3; 9,2] 0,009
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	90 (37,2) n. a. [359; n. a.]	58 (24,2) n. a. [466; n. a.]	1,59 [1,1; 2,2] 0,005
Verminderter Appetit	44 (18,2) n. a. [n. a.; n. a.]	16 (6,7) n. a. [n. a.; n. a.]	2,7 [1,5; 4,9] 0,0003
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	59 (24,4) n. a. [520; n. a.]	48 (20,0) n. a. [523; n. a.]	1,1 [0,76; 1,63] 0,58
Erkrankungen des Nervensystems	62 (25,6) 630 [401; n. a.]	38 (15,8) n. a. [n. a.; n. a.]	1,4 [0,93; 2,1] 0,11
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	77 (31,8) n. a. [437; n. a.]	63 (26,3) 604 [441; n. a.]	1,1 [0,81; 1,6] 0,46
Dyspnoe	26 (10,7) n. a. [n. a.; n. a.]	20 (8,3) n. a. [n. a.; n. a.]	1,1 [0,64; 2,1] 0,65
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	40 (16,5) n. a. [n. a.; n. a.]	48 (20,0) n. a. [316; n. a.]	0,64 [0,41; 0,97] 0,04
Vaskuläre Erkrankungen	48 (19,8) n. a. [545; n. a.]	13 (5,4) n. a. [n. a.; n. a.]	3,4 [1,86; 6,3] < 0,0001

¹⁾ Berechnung der 95%-KI nach Methode von Brookmeyer und Crowley.

²⁾ Das HR wurde mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Die Stratifikationsfaktoren waren: ECOG-PS zu Beginn der Erhaltungsphase (0 vs. 1); LDH zu Beginn der Erhaltungsphase ($\leq$ ULN vs. $>$ ULN); Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Induktionsphase (ja vs. nein); Vorherige PCI (ja vs. nein).

³⁾ Ermittelt mittels Log-Rank-Test.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht anwendbar; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 16: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie IMforte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie IMforte Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Lurbinectedin + Atezolizumab N = 242 Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis, Tage [95%-KI] ¹⁾	Atezolizumab N = 240 Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis, Tage [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	43 (17,8) n. a. [n. a.; n. a.]	4 (1,7) n. a. [n. a.; n. a.]	10,34 [3,7; 28,9] < 0,0001
Anämie	23 (9,5) n. a. [n. a.; n. a.]	2 (0,8) n. a. [n. a.; n. a.]	10,51 [2,5; 44,7] < 0,0001
Neutropenie	12 (5,0) n. a. [n. a.; n. a.]	1 (0,4) n. a. [n. a.; n. a.]	11,0 [1,4; 84,8] 0,004
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (6,6) n. a. [n. a.; n. a.]	9 (3,8) n. a. [n. a.; n. a.]	1,5 [0,65; 3,4] 0,346
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (9,5) n. a. [n. a.; n. a.]	16 (6,7) n. a. [n. a.; n. a.]	1,24 [0,65; 2,35] 0,51
Untersuchungen	30 (12,4) n. a. [n. a.; n. a.]	12 (5,0) n. a. [n. a.; n. a.]	2,4 [1,2; 4,6] 0,009
Neutrophilenzahl vermindert	18 (7,4) n. a. [n. a.; n. a.]	0 (0) n. a. [n. a.; n. a.]	n. a. [0,0; n. a.] < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (7,9) n. a. [n. a.; n. a.]	12 (5,0) n. a. [n. a.; n. a.]	1,34 [0,65; 2,8] 0,42
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (6,2) n. a. [n. a.; n. a.]	6 (2,5) n. a. [n. a.; n. a.]	2,1 [0,81; 5,5] 0,11

¹⁾ Berechnung der 95%-KI nach Methode von Brookmeyer und Crowley.

²⁾ Das HR wurde mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Die Stratifikationsfaktoren waren: ECOG-PS zu Beginn der Erhaltungsphase (0 vs. 1); LDH zu Beginn der Erhaltungsphase ($\leq$ ULN vs. $>$ ULN); Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Induktionsphase (ja vs. nein); Vorherige PCI (ja vs. nein).

³⁾ Ermittelt mittels Log-Rank-Test.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht anwendbar; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 17: SUE, die bei $\geq 5\%$ und 1% bei mindestens 10 Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie IMforte; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie IMforte SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Lurbinectedin + Atezolizumab N = 242 Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis, Tage [95%-KI] ¹⁾	Atezolizumab N = 241 Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis, Tage [95%-KI] ¹⁾	HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (12,0) n. a. [n. a.; n. a.]	16 (6,7) n. a. [n. a.; n. a.]	1,54 [0,84; 2,85] 0,16
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (6,2) n. a. [n. a.; n. a.]	7 (2,9) n. a. [n. a.; n. a.]	1,87 [0,76; 4,6] 0,167

¹⁾ Berechnung der 95%-KI nach Methode von Brookmeyer und Crowley.

²⁾ Das HR wurde mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Die Stratifikationsfaktoren waren: ECOG-PS zu Beginn der Erhaltungsphase (0 vs. 1); LDH zu Beginn der Erhaltungsphase ($\leq$ ULN vs. $>$ ULN); Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Induktionsphase (ja vs. nein); Vorherige PCI (ja vs. nein).

³⁾ Ermittelt mittels Log-Rank-Test.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht anwendbar; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden vom pU sowohl das deutsche Dossier zur Nutzenbewertung als auch das europäische EU-Dossier zum JCA vorgelegt. Im deutschen Dossier zur Nutzenbewertung verweist der pU auf Angaben und Auswertungen, die bereits im europäischen EU-Dossier zum JCA vorgelegt worden sind. Weitere Angaben zu den Inhalten des EU-Dossiers zum JCA, die herangezogen werden konnten, finden sich in Kapitel 4.8.

Der JCA-Bericht zu Lurbinectedin (JCA-MP-2024-16) war zu Beginn des nationalen Nutzenbewertungsverfahrens am 01.07.2026 noch nicht veröffentlicht und wurde daher entsprechend § 7 Absatz 1 Nr. 2 AM-NutzenV für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

4.1 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Die Studie IMforte ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zu Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab gegenüber einer Atezolizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Carboplatin, Etoposid und Atezolizumab bei Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium (ES-SCLC).

Die Studie bestand aus einer nicht-randomisierten Induktionsphase, bei der die Einschlusskriterien zur Studie vor Randomisierung erfüllt sein mussten, und einer darauffolgenden randomisierten Erhaltungsphase. Die erfolgreiche Absolvierung der Induktionsphase und des Screenings zur Erhaltungsphase war eine Bedingung für die Aufnahme in die Erhaltungsphase. U. a. war für die Teilnahme an der Erhaltungsphase bei der radiographische Tumorbewertung zum Ende der Induktionstherapie ein vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung gemäß RECIST erforderlich. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach: ECOG-PS zu Beginn der Erhaltungsphase (0 vs. 1); Laktatdehydrogenase (LDH) zu Beginn der Erhaltungsphase ($\leq$ ULN vs. $>$ ULN); Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Induktionsphase (ja vs. nein); vorherige prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) (ja vs. nein). Die Randomisierung sollte innerhalb von 5 Wochen nach der letzten Dosierung der Induktionstherapie erfolgen. Die Behandlung mit Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab bzw. einer Atezolizumab-Monotherapie in der Erhaltungsphase erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder bis zu inakzeptabler Toxizität. Ein Behandlungswechsel war nicht vorgesehen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung ist die klinische Studie IMforte noch nicht abgeschlossen.

Für die Nutzenbewertung relevant ist der vorgelegte 2. Datenschnitt. Der Datenschnitt erfolgte präspezifiziert, nachdem laut SAP 70 % aller Ereignisse im Gesamtüberleben aufgetreten sind. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 21,6 Monate im Interventionsarm und 19,8 Monate im Vergleichsarm. Der Studienstart erfolgte im November 2021, das geschätzte Studienende ist im August 2026.

Studienpopulation

Patientinnen und Patienten, die ein Vorliegen oder eine Historie von Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Auch Personen, die eine palliative Radiotherapie zur Behandlung von Läsionen wie bspw. Knochenmetastasen erfordern, waren von der Teilnahme ausgeschlossen.

Für den Studieneinschluss zur Induktionstherapie wurden insgesamt 895 Personen gescreent, davon wurden 660 Personen eingeschlossen; 571 Personen haben die Induktionstherapie abgeschlossen. Das Screening für die randomisierte Erhaltungsphase absolvierten 546 Personen, wovon 483 randomisiert worden sind.

Beim Screening zum Studieneinschluss zur Induktionstherapie war der häufigste Ausschlussgrund das Vorliegen von ZNS-Metastasen (79 von 237 Screening-Versagen). Weitere Ausschlussgründe

waren die medizinische Vorgeschichte (43 von 237) sowie inadäquate Laborparameter und Organfunktion (33 von 237). Bei 20 von 237 Personen lag ein ECOG-PS ≥ 2 vor.

Für die randomisierte Erhaltungsphase waren die häufigsten Ausschlussgründe eine progressive Erkrankung (56 von 88), aufgetretene UE, die noch nicht abgeklungen waren (12 von 88), inadäquate Laborparameter (5 von 88) sowie ECOG-PS (3 von 88). Die Ergebnisse zur Studie beziehen sich auf die Erhaltungstherapie, also ab dem Zeitpunkt der Randomisierung in die Erhaltungsphase (N = 483).

Bei der Studienpopulation handelt es sich um Erwachsene, die im Mittel im Interventionsarm 65,1 Jahre (SD: 7,6) und im Vergleichsarm 66 Jahre (SD: 8,0) alt waren. Es wurden knapp über 60 % Männer in die Studie eingeschlossen. Die mittlere Zeit von der Diagnose der ES-SCLC-Erkrankung bis zum Studieneinschluss beträgt 0,8 Monate. Das Staging zum Zeitpunkt der ES-SCLC-Diagnose war leicht häufiger pathologisch als klinisch in beiden Studienarmen. Die Einschlusskriterien sahen einen ECOG-PS von 0 oder 1 vor, wobei ein leicht häufiger ECOG-PS von 1 vorliegt (57 %). Um die 73 % hatten einen LDH-Wert $\leq$ ULN und 15 % erhielten vor Studienbeginn eine PCI. Zu Studieneinschluss lagen bei 40 % der Studienpopulation Lebermetastasen und bei 90 % Lungenmetastasen vor. Im Interventionsarm waren 60,7 % der Patientinnen und Patienten ehemalige Raucher, im Kontrollarm traf dies auf 67,6 % zu.

Die Baseline-Charakteristika waren weitestgehend ausbalanciert. Eine Imbalance konnte bei der Ausbreitung der Tumorerkrankung mittels TNM-Klassifikation festgestellt werden: Mehr Personen im Kontrollarm (58,5 %) hatten einen Metastasen-Status von M1C im Vergleich zum Interventionsarm (47,5 %); weiterhin liegt ein Unterschied von knapp 10 % im Tumorstadium T4 vor, das bei 58,5 % im Kontrollarm und bei 50,8 % im Interventionsarm vorlag. Dies kann auf ein dezent günstigeres Risikoprofil hinsichtlich dieser Merkmale im Interventionsarm hindeuten.

Studienmedikation

Von den 483 in die Studie randomisierten Personen erhielten 482 (99,8 %) die Studienmedikation; eine Person im Kontrollarm erhielt keine Studienmedikation. Die Gabe der Studienmedikation erfolgte in der zulassungskonformen Dosierung von 3,2 mg/m² alle 21 Tage bis zur Krankheitsprogression oder bis zu inakzeptabler Toxizität. Die Dosierung von Lurbinectedin erlaubte die zweimalige Reduzierung der Dosis. Bei der Gabe von Atezolizumab war dies in beiden Studienarmen nicht vorgesehen, eine Unterbrechung der Gabe von Atezolizumab aufgrund von UE war jedoch gestattet. Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm beträgt 4,4 Monate (min; max: 0; 28) mit Lurbinectedin und 6,3 Monate (min; max: 0; 28) mit Atezolizumab, während die mediane Behandlungsdauer im Kontrollarm mit der Atezolizumab-Monotherapie 2,1 Monate (min; max: 0; 30) beträgt.

Der häufigste Grund für den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation war eine Krankheitsprogression. Dies traf auf mehr Personen im Kontroll- (88,6 %) als im Interventionsarm (ca. 80 %) zu.

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung erhielten 11,2 % der Studienpopulation noch ihre jeweilige Studienmedikation.

4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Lurbinectedin (Zepzelca®) ist laut Fachinformation als Kombinationstherapie mit Atezolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (extensives Stadium) als Erhaltungstherapie zugelassen. Die Erkrankung darf nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweisen. Die Erstlinien-Induktionstherapie zum Studieneinschluss entspricht dabei der Empfehlung der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom [4]. Die Behandlung der Erhaltungstherapie erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation.

Die Studienpopulation entsprach zu 95 % dem Stadium IV (M1, extensives Stadium). Personen mit ZNS-Metastasen oder einem ECOG-PS ≥ 2 waren von der klinischen Studie ausgeschlossen. Lurbinectedin soll laut Fachinformation in dieser Patientenpopulation nur nach sorgfältiger Abwägung des potentiellen Nutzens/Risikos auf Einzelfallbasis angewendet werden.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Die klinische Studie IMforte wurde zum Großteil im europäischen Versorgungskontext durchgeführt, 10 % der Patientinnen und Patienten wurden in deutschen Studienzentren eingeschlossen. Der verwendete Komparator Atezolizumab ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung als Erstlinien-Erhaltungstherapie zugelassen. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit

Zusammenfassend zeigt die Studie IMforte aufgrund ihres randomisierten Designs ein geringes Verzerrungspotential auf Studienebene. Die Ergebnissicherheit wird jedoch eingeschränkt durch die kurze Nachbeobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte und der UE.

Das Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Für alle weiteren zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt. Die Begründung liegt im offenen Studiendesign. Zudem liegen unterschiedliche Beobachtungszeiten sowie rapide abnehmende Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen vor. Dies hängt mit einer fehlenden Nachbeobachtung nach Behandlungsabbruch zusammen, die zu potentiell informativer Zensierung führt. Weiterhin konnten in den Unterlagen die Zensierungsgründe nicht identifiziert werden.

In der Nutzenbewertung werden die Folgetherapien dargestellt, die als erste nachfolgende Therapie nach Abbruch der Studienmedikation gegeben worden sind. 48,1 % der Personen im Kontrollarm und 39,3 % im Interventionsarm erhielten eine Folgetherapie; am häufigsten wurde eine Chemotherapie initiiert. Im Studienverlauf erhielten 9,1 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm Lurbinectedin, das nicht als Zweitlinientherapie im deutschen Versorgungskontext zugelassen ist. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist jedoch unklar, ob es sich tatsächlich um eine Zweitlinientherapie handelt, da es in der Darstellung als nachfolgende Therapie 3,7 % erhielten. Der pU verweist auf „nachfolgende nicht protokollgemäße Tumorthérapien“, wobei keine Definition von „nicht protokollgemäße Tumorthérapien“ identifiziert werden konnte. Ein Behandlungswechsel vom Kontrollarm in den Vergleichsarm war nicht erlaubt.

Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in der Gesamtschau somit auszugehen.

4.4 Mortalität

Für den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ liegt zum Zeitpunkt des bewertungsrelevanten 2. Datenschnitts kein signifikanter Unterschied zwischen Lurbinectedin + Atezolizumab gegenüber der Atezolizumab-Monotherapie vor.

Das Studiendesign wurde mit Protokoll-Amendment 7 angepasst; nähere Informationen dazu finden sich in Kapitel 2.4. Der ereignisgesteuerte 2. Datenschnitt, der laut SAP präspezifiziert war, hat eine längere Nachbeobachtungsdauer als der 1. Datenschnitt. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 21,6 Monate. Die berichtete Anzahl und Art der Folgetherapien und deren Verteilung auf die Studienarme werden auf Basis der vorliegenden Unterlagen als nicht maßgeblich einschränkend auf die Ergebnissicherheit bewertet. Die Analyse nach dem ITT-Prinzip und die Schätzung des „Treatment Policy Estimands“, wie in den Studienunterlagen vom pU präspezifiziert, wird als valide erachtet.

Das Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet.

4.5 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zu den Endpunkten „Progressionsfreies Überleben“, „Tumorsprechen“, „EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen“, „EORTCQLQ-LC13“ sowie „EQ-5D-VAS“ vor.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist Kapitel 2.3.2 zu entnehmen, Einschätzungen zu den statistischen Auswertungen finden sich in Kapitel 2.4. Zusammenfassend wurden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Endpunkt „EQ-5D-VAS“ herangezogen. Es zeigten sich für die Operationalisierung als Ereigniszeitanalyse bis zur erstmaligen Verschlechterung keine signifikanten Unterschiede. Da für EORTCQLQ-C30 und EORTCQLQ-LC13 nur Auswertungen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vorlagen, konnten diese vor dem Hintergrund der Unterschiede in der Beobachtungszeit und der insgesamt kurzen Nachbeobachtung für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Die Darstellung des co-primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ erfolgt aus Transparenzgründen im Anhang.

Das Verzerrungspotential für die patientenberichteten Morbiditätsendpunkte wird insgesamt als hoch bewertet. Es liegen unterschiedliche Beobachtungszeiten sowie rapide abnehmende Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen vor. Dies hängt mit einer fehlenden Nachbeobachtung nach Behandlungsabbruch zusammen, die zu potentiell informativer Zensierung führt. Zudem liegt ein offenes Studiendesign vor.

4.6 Lebensqualität

Es konnten keine Ergebnisse zur Endpunktkategorie „Lebensqualität“ herangezogen werden, da auch hierfür nur Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vorgelegt wurde (siehe Kapitel 4.5).

4.7 Sicherheit

Die Sicherheitserhebung in der Studie IMforte begann mit der erstmaligen Gabe der Studienmedikation und endete 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm beträgt 4,4 Monate (min; max: 0; 28) mit Lurbinectedin und 4,8 Monate (min; max: 0; 28) mit Atezolizumab, im Vergleichsarm beträgt die mediane Behandlungsdauer 2,1 Monate (min; max: 0; 30). Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm lag somit über der medianen Behandlungsdauer im Vergleichsarm.

Bei fast allen Personen im Interventionsarm (97,1 %) trat ein UE auf, im Kontrollarm trat bei 81,7 % ein UE auf. Es liegt ein statistisch signifikanter Effekt in der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm vor (HR: 1,69 (95%-KI: [1,24; 2,30])). Ebenfalls konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum ersten SUE zuungunsten der Intervention beobachtet werden (HR: 1,77 (95%-KI: [1,22; 2,56])).

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zuungunsten der Kombinationstherapie Lurbinectedin + Atezolizumab gegenüber Atezolizumab als Monotherapie in folgenden Systemorganklassen: „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Herzerkrankungen“, „Gastrointestinale Erkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ sowie „Vaskuläre Erkrankungen.“

Bezogen auf schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich in den Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Untersuchungen“ ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms (Tabelle 16).

Zusammenfassend zeigten sich im Interventionsarm hinsichtlich der Gesamtraten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE sowie für einzelne Systemorganklassen und Preferred Terms signifikante Unterschiede zuungunsten der Kombinationstherapie Lurbinectedin + Atezolizumab gegenüber einer Atezolizumab-Monotherapie. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss die deutlich längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm berücksichtigt werden. Dies hängt mit dem frühzeitigen Behandlungs-/Studienabbruch von Personen im Kontrollarm zusammen. Entsprechend wird das Verzerrungspotential aufgrund einer potentiellen informativen Zensierung als hoch eingeschätzt.

4.8 Zugrundeliegendes EU-HTA-Verfahren (JCA-MP-2024-16)

Grundlage für die nationale Nutzenbewertung ist das nationale Dossier. In Modul 4 verweist der pU auf das Dossier im zugrundeliegenden EU-HTA-Verfahren, wenn Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt hinterlegt sind. Weiterhin verweist der pU auf das EU-Dossier, sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien dargestellt worden sind.

Für das nationale Nutzenbewertungsverfahren wurde auf Daten und Auswertungen zurückgegriffen, die im europäischen EU-HTA-Verfahren vorgelegt worden sind. Aus dem EU-Dossier wurden Daten aus Kapitel 4 und Kapitel 5 sowie Appendix A1 des JCA berücksichtigt, die folgende Inhalte betreffen:

- Studiencharakteristika
- Patientencharakteristika
- Folgetherapien
- Operationalisierung von Endpunkten
- Statistische Methoden

Für die Nutzenbewertung relevant ist der Datenschnitt vom 12.02.2025. Die Ergebnisse aus Appendix C wurden herangezogen und in der Nutzenbewertung dargestellt.

In Tabelle 5 der Nutzenbewertung wurde weiterhin gekennzeichnet, welche Ergebnisse bereits im EU-Dossier zum JCA dargestellt worden sind und vom pU für das nationale Dossier herangezogen worden sind. Ergebnisse wurden für folgende Endpunkte extrahiert:

- Gesamtüberleben
- EQ-5D-VAS
- Progressionsfreies Überleben (im Anhang)

Zusätzlich legt der pU im deutschen Dossier Auswertungen zu den UE vor, die den AMNOG-Anforderungen entsprechen. Es wurden weitere Endpunkte vorgelegt, die entweder nicht Gegenstand des Assessment-Scopes waren (EORTC-IL46) oder post hoc ausgewertet worden sind (Q-TWiST). Die Bewertung der Endpunkte findet sich in Kapitel 2.3.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Lurbinectedin (Zepzelca®) ist laut Fachinformation als Kombinationstherapie mit Atezolizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit kleinzelligem Lungenkrebs im extensiven Stadium, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist, als Erhaltungstherapie zugelassen. Die Nutzenbewertung von Lurbinectedin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie IMforte, eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zu Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab gegenüber Atezolizumab als Monotherapie als Erhaltungstherapie nach einer Induktionstherapie mit 4 Zyklen Carboplatin, Etoposid und Atezolizumab.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Lurbinectedin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung. Informationen über den Einbezug des EU-HTA-Verfahrens finden sich in den Kapiteln 2.1 und 4.8.

Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie IMforte

Studie IMforte Darstellung der Ergebnisse	Lurbinectedin + Atezolizumab N = 242			Atezolizumab N = 241			Wirkstoff vs. Komparator	Effekt
Mortalität								
	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Über- lebenszeit (Monate), [95%-KI]	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Über- lebenszeit, Monate [95%-KI]	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-wert ³⁾	
Gesamt- überleben	242	159 (65,7)	13,9 [12,3; 16,1]	241	169 (70,1)	11,1 [10,1; 13,0]	0,81 [0,65; 1,01]; 0,06	↔
Morbidität								
EQ-5D-VAS	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Über- lebenszeit (Monate) [95%-KI]	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Über- lebenszeit (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-wert ³⁾	
Erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 %	242	104 (43,0)	6,9 [4,1; 13,8]	241	99 (41,8)	5,9 [4,9; 9,3]	0,98 [0,73; 1,3]; 0,897	↔
Sicherheit ⁴⁾								
Unerwünschte Ereignisse	N ⁵⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		N ⁵⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		HR [95%-KI] ²⁾ ; p-wert ³⁾	
Schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	242	112 (46,3)		240	65 (27,1)		1,69 [1,24; 2,30]; 0,0007	↓
SUE	242	83 (34,3)		240	43 (17,9)		1,77 [1,22; 2,56]; 0,0023	↓
UE, das zum Abbruch der Studienmedi- kation führte	242	17 (7,0)		240	10 (4,2)		1,43 [0,65; 3,14]; 0,37	↔

¹⁾ Full Analysis Set. Definition siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Das HR wurde mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Die Stratifikationsfaktoren waren: ECOG-PS zu Beginn der Erhaltungsphase (0 vs. 1); LDH zu Beginn der Erhaltungsphase (≤ ULN vs. > ULN); Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Induktionsphase (ja vs. nein); Vorherige PCI (ja vs. nein).

³⁾ Ermittelt mittels Log-Rank-Test.

⁴⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

⁵⁾ Sicherheitspopulation. Definition siehe Kapitel 2.4.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA).** Zepzelca: European public assessment report EMEA/H/C/006673/0000 [online]. 26.03.2026. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 01.07.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zepzelca-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. **F. Hoffmann-La Roche.** A phase III, randomized, open-label, multicenter study of lurbinectedin in combination with atezolizumab compared with atezolizumab as maintenance therapy in participants with extensive-stage small cell lung cancer (ES SCLC) following first-line induction therapy with carboplatin, etoposide and atezolizumab (GO43104); clinical study report [unveröffentlicht]. 2025.
3. **F. Hoffmann-La Roche.** A phase III, randomized, open-label, multicenter study of lurbinectedin in combination with atezolizumab compared with atezolizumab as maintenance therapy in participants with extensive-stage small cell lung cancer (ES SCLC) following first-line induction therapy with carboplatin, etoposide and atezolizumab (GO43104); study protocol [unveröffentlicht]. 2025.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langvers. 5.1 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Stand: 07.2026. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2026. [Zugriff: 20.08.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_5/S3_LL_Lungenkarzinom_Langversion_5.1.pdf.
5. **Pharma Mar.** Dossier of the Joint Clinical Assessment of a medicinal product pursuant to regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment and pursuant to the template set out in annex I of Commission Implementing Regulation (EU)2024/1381; Lurbinectedin (zepzelca) [unveröffentlicht]. 2026.
6. **Pharma Mar.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A– Anhang 4G: Lurbinectedin (Zepzelca), Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 29.06.2026.
7. **Pharma Mar.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Lurbinectedin (Zepzelca), Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im extensiven Stadium, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Induktionstherapie mit Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid keine Krankheitsprogression aufweist; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 29.06.2026.
8. **Pharma Mar.** Zepzelca 2 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Zepzelca 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 05.2026. Frankfurt/Main (GER). [Zugriff: 01.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025799/zepzelca>.

Anhang

Progressionsfreies Überleben (ergänzend dargestellt)

Tabelle 19: Progressionsfreies Überleben; Studie IMforte, FAS (Datenschnitt: 12.02.2025)

Studie IMforte Progressionsfreies Überleben (bewertet durch Prüfpersonal)	Lurbinectedin + Atezolizumab N = 242	Atezolizumab N°=°241
Ereignis, n (%)	204 (84,3)	217 (90,0)
Tod	k. A.	k. A.
Krankheitsprogression	k. A.	k. A.
Zensierungen, n (%)	38 (15,7)	24 (10,0)
Lebend	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up	k. A.	k. A.
Rücknahme der Einverständniserklärung	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungszeit (Monate)	17,7	17,4
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95%-KI]	5,5 [4,5; 6,77]	2,73 [2,5; 2,8]
HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾	0,56 [0,46; 0,69]; < 0,0001	

¹⁾ Das HR wurde mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Die Stratifikationsfaktoren waren: ECOG-PS zu Beginn der Erhaltungsphase (0 vs. 1); LDH zu Beginn der Erhaltungsphase ($\leq$ ULN vs. $>$ ULN); Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Induktionsphase (ja vs. nein); Vorherige PCI (ja vs. nein).

²⁾ Ermittelt mittels Log-Rank-Test.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; PCI: Prophylaktische Schädelbestrahlung; ULN: Upper Limit of Normal.