

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

Wirkstoff: Serplulimab

Datum der Veröffentlichung: 1. August 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	7
1 Fragestellung	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	10
2.3 Endpunkte	25
2.3.1 Mortalität	26
2.3.2 Morbidität	27
2.3.3 Lebensqualität	28
2.3.4 Sicherheit	29
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	32
2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	33
2.5 Adjustierter indirekter Vergleich	35
2.5.1 Auswahl der Vergleichspopulation	35
2.5.2 Ähnlichkeit der Studien für den adjustierten indirekten Vergleich	36
2.5.3 Statistische Methoden	41
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	46
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	46
3.2 Mortalität	55
3.3 Morbidität	61
3.4 Lebensqualität	63
3.5 Sicherheit	63
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	68
4.1 Zulassungsstatus, Zulassungsstudie und Zulassungspopulation von Serplulimab	68
4.2 Indirekter Vergleich	69
4.3 Mortalität	73
4.4 Morbidität	73
4.5 Lebensqualität	74
4.6 Sicherheit	74
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	77
Referenzen	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studien ASTRUM-005 und IMpower133	11
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ASTRUM-005	20
Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie IMpower133	21
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention der Studien ASTRUM-005 und IMpower133	22
Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung für den indirekten Vergleich mit den Studien ASTRUM-005 und IMpower133	25
Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der Endpunkte in den Studien ASTRUM-005 und IMpower133	32
Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studien für den indirekten Vergleich (Serplulimab vs. Atezolizumab)	33
Tabelle 9: Verzerrungspotential der Endpunkte aus den Studien für den indirekten Vergleich (Serplulimab vs. Atezolizumab)	34
Tabelle 10: Allgemeine Angaben; Studie ASTRUM-005 und Studie IMpower133.....	47
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation der Studien ASTRUM-005 und IMpower133; ITT-Population	51
Tabelle 12: Folgetherapien; Studie ASTRUM-005 und Studie IMpower133; ITT-Population	54
Tabelle 13: Gesamtüberleben, RCT, indirekter Vergleich: Serplulimab vs. Atezolizumab; ITT-Population.....	56
Tabelle 14: Allgemeiner Gesundheitszustand, RCT, indirekter Vergleich: Serplulimab vs. Atezolizumab; ITT-Population.....	62
Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Sicherheitspopulation.....	64
Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Serplulimab + Carboplatin + Etoposid und Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Serplulimab + Chemotherapie und Atezolizumab + Chemotherapie über den Brückenkomparator Placebo + Chemotherapie	9
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studien ASTRUM-005 und IMpower133.....	19
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben. Studie ASTRUM-005, ITT-Population, 2. Datenschnitt vom 13.06.2022.....	59
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben. Studie IMpower133 – globale Kohorte, ITT-Population, 2. Datenschnitt vom 24.01.2019	60

Abkürzungsverzeichnis

AEGT	Adverse event group term
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DS	Datenschnitt
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EoT	End of treatment (Ende der Studienbehandlung)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society For Medical Oncology
ES-SCLC	Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium)
EQ-5D	Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High Level Terms
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRRC	Independent Radiology Review Committee
ITT	Intention to Treat
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht bewertbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD-(L)1	Programmed Death (Ligand)-1
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PRO	Patient reported outcomes
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SAP	Statistischer Analyseplan
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPS	Tumorproportionswerte
UE	Unerwünschtes Ereignis
VALG	Veterans Administration Lung Study Group
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Serplulimab 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 (G-BA), 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 G-BA 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 G-BA 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 G-BA 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 G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (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 Serplulimab zieht der G-BA 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 Serplulimab in seiner Sitzung am 29. Juli 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 02. Mai 2025 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 01. August 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<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 G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Serplulimab (Hetrionifly®) 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 G-BA 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 [2]:

Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC), in Kombination mit Carboplatin und Etoposid.

Serplulimab wird intravenös verabreicht. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 4,5 mg/kg Serplulimab alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität.

Eine Erhöhung oder Verringerung der Dosis wird nicht empfohlen. Eine Dosisaussetzung oder -absetzung kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein. Eine Dosisaussetzung bis zu 12 Wochen aus Gründen der Verträglichkeit ist akzeptabel.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
Studie ASTRUM-005 (HLX10-005-SCLC301) ¹⁾	Ja	Nein	Ja ²⁾	
Studien zum indirekten Vergleich³⁾				
Studie IMpower133 (GO3008) ⁴⁾	Ja	Ja	Ja	

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Die Ergebnisse des Vergleichs von „Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid“ gegenüber „Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid“ werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sind aber Bestandteil des indirekten Vergleichs von Serplulimab gegenüber Atezolizumab.

³⁾ Der indirekte Vergleich wurde für das Dossier erstellt und war nicht Teil der zulassungsbegründenden Unterlagen.

⁴⁾ Der pU war nicht Sponsor dieser Studie.

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

Da in der Studie ASTRUM-005 die Kontrollgruppe mit „Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid“ behandelt wurde, was nicht dem deutschen Versorgungsstandard entspricht, zieht der pU für die Ableitung des Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [4] anhand eines Brückenkomparators heran, um „Serplulimab mit Carboplatin und Etoposid“ gegenüber „Atezolizumab mit Carboplatin und Etoposid“ zu vergleichen. Der Studienkomparator der Studie ASTRUM-005, „Placebo mit Carboplatin und Etoposid“, wurde als Brückenkomparator definiert. Die Studie IMpower133 wurde in einer systematischen Literatursuche als geeignet für den indirekten Vergleich mit der Studie ASTRUM-005 identifiziert. Weitere Studien mit einem entsprechenden Interventionsarm wurden nicht identifiziert.

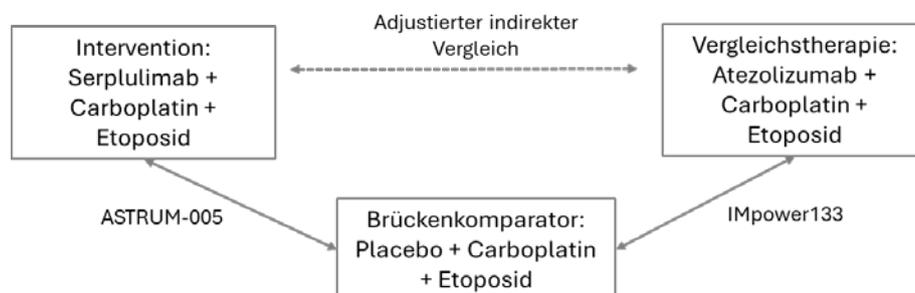


Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Serplulimab + Chemotherapie und Atezolizumab + Chemotherapie über den Brückenkomparator Placebo + Chemotherapie

Im EPAR wird zudem auf eine laufende randomisierte, kontrollierte Open-label-Studie verwiesen (Studie ASTRIDE, HLX10-005-SCLC301-E), welche die Wirksamkeit und Sicherheit von „Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid“ gegenüber „Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid“ bei Patientinnen und Patienten in den USA mit unbehandeltem ES-SCLC vergleicht. Ergebnisse aus dieser Studie liegen noch nicht vor. Die Studie soll im Dezember 2025 abgeschlossen sein [18]. Es wird davon ausgegangen, dass diese Studie aufgrund des direkt vergleichenden Studiendesigns potentiell eine höhere Ergebnissicherheit aufweisen kann als der indirekte Vergleich.

Zur Nutzenbewertung für Serplulimab herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Serplulimab [1]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie HLX10-005-SCLC301 (ASTRUM-005) [13,14,15,16,17]
- Statistischer Analyseplan (SAP) für den indirekten Vergleich [3]
- Fachinformation zu Serplulimab [2]
- Publikation zur Studie ASTRUM-005 [5]
- Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung von Atezolizumab in der Indikation „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium“ [12]
- Nutzenbewertung von Atezolizumab in der Indikation „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium“ [9,10]

Der pU verwendet für den adjustierten indirekten Vergleich Ergebnisse der Studie IMpower133, welche im veröffentlichten Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung von Atezolizumab enthalten sind [12]. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden zusätzlich einige Angaben aus der veröffentlichten Nutzenbewertung und dem Addendum zur Nutzenbewertung von Atezolizumab herangezogen [9,10].

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Serplulimab im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich, der vom pU mit Hilfe der Zulassungsstudie HLX10-005-SCLC301 (ASTRUM-005) und der Studie IMpower133 durchgeführt wurde. Die Studien und die Interventionen werden in den Tabellen 2–5 charakterisiert. Eine Bewertung des indirekten Vergleichs erfolgt in Kapitel 2.5.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studien ASTRUM-005 und IMpower133

Charakteristikum	Beschreibung der Studie ASTRUM-005	Beschreibung der Studie IMpower133
Design und Studienablauf	<p>Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab in Kombination mit der Chemotherapie Carboplatin und Etoposid bei unbehandelten Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC, Extensive stage small cell lung cancer).</p> <p>Randomisierung und Intervention</p> <p><u>Stratifizierung nach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-L1-Expressionsniveau (negativ: Tumorproportionswerte [TPS] < 1 %, positiv: TPS ≥ 1 % oder nicht auswertbar/nicht verfügbar) • Hirnmetastasen (ja oder nein) • Alter (≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre) <p><u>Randomisierung im Verhältnis 2:1 auf die folgenden Behandlungsgruppen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsarm: Serplulimab + Carboplatin-Etoposid • Kontrollarm: Placebo + Carboplatin-Etoposid <p>Studienphasen</p> <p><u>Screening</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 28 Tage (Tag -28 bis -1) <p><u>Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Induktionsphase: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vier 21-tägige Zyklen Serplulimab oder Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid) • Erhaltungstherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serplulimab oder Placebo als Monotherapie 	<p>Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, Phase-I/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit der Chemotherapie Carboplatin und Etoposid bei Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem ES-SCLC.</p> <p>Randomisierung und Intervention</p> <p><u>Stratifizierung nach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich oder weiblich) • ECOG-PS (0 oder 1) • Hirnmetastasen (ja oder nein) <p><u>Randomisierung im Verhältnis 1:1 auf die folgenden Behandlungsgruppen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsarm: Atezolizumab + Carboplatin-Etoposid • Kontrollarm: Placebo + Carboplatin-Etoposid <p>Studienphasen</p> <p><u>Screening</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 28 Tage (Tag -28 bis -1) <p><u>Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Induktionsphase: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vier 21-tägige Zyklen Atezolizumab oder Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid) • Erhaltungstherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Atezolizumab oder Placebo als Monotherapie

Charakteristikum	Beschreibung der Studie ASTRUM-005	Beschreibung der Studie IMpower133
	<ul style="list-style-type: none"> • Abbruch der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Beim Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Fortschreiten der Erkrankung (Krankheitsprogression), Tod, intolerable Toxizität, Entzug der Einverständniserklärung, Auftreten anderer im Protokoll definierter Gründe • Unter bestimmten Umständen konnten Patientinnen und Patienten auch nach Auftreten einer ersten Krankheitsprogression die Serplulimab- oder Placebo-Behandlung weiterführen. (s. Tabelle 5)¹⁾ <p><u>Follow-up</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Überlebens-Follow-up</u>: bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Entzug der Einverständniserklärung, Tod, Lost-to-Follow-up, Beendigung der Studie durch den Sponsor oder Studienende • <u>Patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität</u>: bis 30 (\pm 7) Tage nach dem jeweiligen Behandlungsende mit der Studienmedikation • <u>Sicherheits-Follow-up</u>: bis 90 (\pm 7) Tage oder bis zum Beginn einer neuen Antikrebstherapie nach dem jeweiligen Behandlungsende mit der Studienmedikation <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Abbruch der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Beim Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Fortschreiten der Erkrankung (Krankheitsprogression), Tod, intolerable Toxizität, Entzug der Einverständniserklärung, Beginn einer anderen, nicht dem Protokoll entsprechenden Krebstherapie, Schwangerschaft • Unter bestimmten Umständen konnten Patientinnen und Patienten auch nach Auftreten einer ersten Krankheitsprogression die Atezolizumab- oder Placebo-Behandlung weiterführen. (s. Tabelle 5) <p><u>Follow-up</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Überlebens-Follow-up</u>: bis zum Studienende • <u>Patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität</u>: nach 3 und 6 Monaten nach Progression mit Abbruch der Studienmedikation sowie nach 3 und 6 Monaten nach der letzten Studienmedikation für Patientinnen und Patienten, welche die Behandlung nach Progression fortsetzten. Zu jeder Visite zur Tumorbeurteilung für Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation aus anderen Gründen als Progression abbrachen. • <u>Sicherheits-Follow-up</u>: bis 30 (\pm 7) Tage (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis 90 Tage) oder bis zum Beginn einer neuen Antikrebstherapie nach dem jeweiligen Behandlungsende mit der Studienmedikation <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung der Studie ASTRUM-005	Beschreibung der Studie IMpower133
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre • Histologisch oder zytologisch diagnostizierter ES-SCLC (gemäß der Veterans Administration Lung Study Group [VALG] Staging-System) • Keine vorherige systemische Therapie für ES-SCLC (einschließlich systemischer Chemotherapie, molekularer zielgerichteter Therapie, biologischer Therapie und anderer Studienmedikation) • Bei vorheriger Chemoradiotherapie für SCLC in einem begrenzten Stadium: diese musste mit kurativer Absicht durchgeführt worden sein und es musste ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie, Strahlentherapie oder Radiochemotherapie bis zur Diagnose eines ES-SCLC vergangen sein. • Mindestens eine messbare Läsion, bewertet durch das IRRC (Independent Radiology Review Committee) gemäß RECIST 1.1-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung • Das Tumorgewebe musste die Anforderungen für die Bestimmung der Programmed-Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-Expressionswerte erfüllen. Die Patientinnen und Patienten wurden vom Zentrallabor für die Randomisierung in eine auswertbare PD-L1-Expressions-kategorie eingestuft (negativ: TPS < 1 %, positiv: TPS ≥ 1 %, oder nicht auswertbar/nicht verfügbar) • ECOG-PS-Score von 0 oder 1 • Erwartete Überlebenszeit ≥ 12 Wochen • Personen mit vorheriger Denosumab-Behandlung mussten in der Lage sein, vor der Randomisierung und während der gesamten Behandlung auf eine Bisphosphonat-Therapie zur Behandlung von Knochenmetastasen umgestellt zu werden. 	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre • Histologisch oder zytologisch bestätigtes ES-SCLC (gemäß VALG-Staging-System) • Keine vorherige systemische Therapie zur Behandlung des ES-SCLC • Bei vorheriger Chemoradiotherapie für SCLC in einem begrenzten Stadium: diese musste mit kurativer Absicht durchgeführt worden sein und es musste ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie, Strahlentherapie oder Radiochemotherapie bis zur Diagnose eines ES-SCLC vergangen sein. • Messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1. <ul style="list-style-type: none"> ○ Zuvor bestrahlte Läsionen konnten nur als messbare Erkrankung eingestuft werden, wenn die Krankheitsprogression an dieser Stelle seit der Bestrahlung eindeutig dokumentiert worden war und die zuvor bestrahlte Läsion nicht den einzigen Krankheitsherd darstellte. • Tumorgewebeprobe aus der Zeit vor der Behandlung • ECOG-PS-Score von 0 oder 1

Charakteristikum	Beschreibung der Studie ASTRUM-005	Beschreibung der Studie IMpower133
	<ul style="list-style-type: none"> • Normale Hauptorganfunktionen gemäß den folgenden Kriterien: keine Bluttransfusionen oder Behandlung mit Albumin, rekombinantem humanem Thrombopoietin oder koloniestimulierendem Faktor innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Laborergebnisse anhand: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtzahl Neutrophile Granulozyten ○ Lymphozytenzahl ○ Thrombozytenzahl ○ Hämoglobin ○ Aspartataminotransferase (AST) ○ Alaninaminotransferase (ALT) und alkalische Phosphatase ○ Bilirubinspiegel ○ Kreatininspiegel <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch oder zytologisch bestätigter gemischter SCLC • Andere aktive bösartige Erkrankungen innerhalb von 5 Jahren oder zur gleichen Zeit. Lokalisierte Tumore, die geheilt wurden, wie Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächliches Blasenkarzinom, Prostatakarcinom in situ, Gebärmutterhalskrebs in situ und Brustkrebs in situ waren akzeptabel. • Vorbereitung oder Erhalt einer Organ- oder Knochenmarktransplantation • Pleura- oder Perikarderguss, der einen klinischen Eingriff erfordert, oder Aszites • Bekannte oder dokumentierte aktive Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöser Meningitis zum Zeitpunkt des Screenings. Erlaubt war eine Studienteilnahme bei: <ul style="list-style-type: none"> ○ Asymptomatische Hirnmetastasen (keine progressiven ZNS-Symptome aufgrund von Hirnmetastasen, kein Bedarf an Kortikosteroiden und eine Läsionsgröße $\leq 1,5$ cm). In diesem 	<ul style="list-style-type: none"> • Adäquate hämatologische und Endorganfunktion, definiert durch folgende, 14 Tage vor der Randomisierung erzielte Laborergebnisse anhand: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtzahl Neutrophile Granulozyten ○ Lymphozytenzahl ○ Thrombozytenzahl ○ Hämoglobin ○ International normalized ratio (INR) ○ Aspartataminotransferase (AST) ○ Alaninaminotransferase (ALT) und alkalische Phosphatase ○ Bilirubinspiegel ○ Kreatininspiegel <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere maligne Erkrankungen als SCLC, die in einem Zeitraum von 5 Jahren vor der Randomisierung aufgetreten waren, mit Ausnahme von Erkrankungen mit vernachlässigbarem Risiko bezüglich Metastasen oder Tod sowie Erkrankungen, deren Behandlung voraussichtlich eine Heilung zur Folge haben würde • Vorherige allogene Stammzelltransplantation oder Transplantation eines soliden Organs • Unkontrollierte Pleuraergüsse, Perikardergüsse oder Aszites, die sich wiederholende Drainagevorgänge erforderten • Aktive oder unbehandelte ZNS-Metastasen gemäß CT- oder MRT-Scans im Rahmen der Voruntersuchung oder vorhergehenden radiologischen Untersuchungen. Patientinnen und Patienten mit einer Vorgeschichte behandelter, asymptomatischer ZNS-Metastasen wurden als für die Studie geeignet erachtet, sofern sie alle folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nur supratentorielle und zerebellare Metastasen

Charakteristikum	Beschreibung der Studie ASTRUM-005	Beschreibung der Studie IMpower133
	<p>Fall musste jedoch regelmäßig eine Bildgebung des Gehirns am Ort der Läsion erfolgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandelte Hirnmetastasen, die seit mindestens 2 Monaten stabil waren (bestätigt durch 2 radiologische Untersuchungen im Abstand von mindestens 4 Wochen nach der Behandlung der Hirnmetastasen), ohne Anzeichen für neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen und Absetzen der Steroide 3 Tage vor der Verabreichung des Studienmedikaments (Stabile Hirnmetastasen mussten vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bestätigt werden.) ● Myokardinfarkt innerhalb eines halben Jahres vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, schlecht kontrollierte Herzrhythmusstörungen ● Herzinsuffizienz der Klassen III bis IV gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) oder eine linksventrikuläre Auswurfraction < 50 % ● Unkontrollierte oder symptomatische Hyperkalzämie ● Periphere Neuropathie ≥ Grad 2 nach CTCAE ● Aktive oder latente Lungentuberkulose ● Frühere oder gleichzeitige interstitielle Lungenentzündung, Pneumokoniose, Strahlenpneumonitis, arzneimittelbedingte Pneumonitis und schwerwiegende Beeinträchtigung der Lungenfunktion, die nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals die Erkennung und Behandlung einer vermuteten arzneimittelbedingten Lungentoxizität beeinträchtigen könnte ● Bekannte aktive oder vermutete Autoimmunerkrankheiten. Personen, die sich in einem stabilen Zustand befanden und keine 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Kein kontinuierlicher Bedarf an Kortikosteroiden zur Behandlung der ZNS-Erkrankung. ○ Keine Hinweise auf ein zwischenzeitliches Fortschreiten zwischen der ZNS-gesteuerten Therapie und der Randomisierung. ○ Bei neuen, im Zuge des Screening-Scans nachgewiesenen asymptomatischen ZNS-Metastasen sollte eine radiologische und/oder chirurgische Therapie zur Behandlung der ZNS-Metastasen erfolgen. ● Relevante kardiovaskuläre Erkrankung wie Herzkrankheiten des Stadiums II oder höher gemäß NYHA-Klassifikation ● Patientinnen und Patienten mit unkontrollierter oder symptomatischer Hyperkalzämie, die vor der Randomisierung Denosumab erhielten, mussten bereit und geeignet sein, die Einnahme abzubrechen und das Medikament für die Dauer der Studie durch ein Bisphosphonat zu ersetzen. ● Aktive Tuberkulose ● Vorgeschichte einer idiopathischen Lungenfibrose ● Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung. Ausnahmen:

Charakteristikum	Beschreibung der Studie ASTRUM-005	Beschreibung der Studie IMpower133
	<p>systemische immunsuppressive Therapie benötigten, wurden zur Teilnahme zugelassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuvor erhaltene Antikörper/Arzneimittel gegen Immun-Checkpoints, wie Programmed Cell Death-1 (PD-1), PD-L1, Zytotoxische T-Lymphozyten assoziiertes Protein-4 (CTLA4) • Radikale Strahlentherapie innerhalb von 3 Monaten vor der Einnahme des Studienmedikaments <ul style="list-style-type: none"> ○ Anmerkung: Eine palliative Strahlentherapie an Knochen oder eine palliative Strahlentherapie an oberflächlichen Läsionen war gemäß den lokalen Standards 14 Tage vor der ersten Dosis erlaubt. Eine Strahlentherapie, die mehr als 30 % des Knochenmarkbereichs abdeckte, war innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis nicht erlaubt. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Personen mit einer Vorgeschichte von autoimmunvermittelter Hypothyreose und festgesetzter Dosis eines Schilddrüsenersatzhormons wurden als geeignet erachtet. Ebenso Personen mit kontrolliertem Typ-I-Diabetes mellitus und Insulintherapie. ○ Ekzeme, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit ausschließlich dermatologischen Manifestationen, sofern sie die folgenden Bedingungen erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hautausschlag, der weniger als 10 % der Körperoberfläche bedeckt ▪ Erkrankung war bei Studienbeginn gut kontrolliert und erforderte topische Steroide mit nur geringer Wirksamkeit ▪ Keine akuten Exazerbationen der Grunderkrankung in den vergangenen 12 Monaten • Vorhergehende Behandlung mit CD137-Agonisten oder Immun-Checkpoint-Blockadetherapien, einschließlich der therapeutischen Antikörper Anti-PD-1 oder Anti-PD-L1.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = 894 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 585 Intervention: N = 389 Kontrolle: N = 196</p>	<p>Globale Kohorte Gescreent gesamt: N = 526 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 403 Intervention: N = 201 Kontrolle: N = 202</p> <p>China-Erweiterungskohorte Gescreent gesamt: N = 138 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 110 Intervention: N = 57 Kontrolle: N = 53</p>

Charakteristikum	Beschreibung der Studie ASTRUM-005	Beschreibung der Studie IMpower133
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren Insgesamt 105 Standorte in 6 Ländern: China (61 Zentren), Russland (12 Zentren), Türkei (11 Zentren), Ukraine (10 Zentren), Georgien (10 Zentren) und Polen (1 Zentrum)</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person, erste Visite: 12.09.2019 • Letzte Person eingeschlossen: 27.04.2021 • Studienende: 16.08.2024 <p>Datenschnitte²⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt 1: 22.10.2021 (präspezifiziert) • Datenschnitt 2: 13.06.2022 (präspezifiziert) • Datenschnitt 3: 07.05.2024 (präspezifizierte finale OS-Analyse) 	<p>Studienzentren <u>Globale Kohorte</u> Insgesamt 106 Zentren in 21 Ländern: Australien 11 (3), Brasilien 4 (3), Chile 6 (2), China 1 (1), Deutschland 9 (5), Frankreich 7 (4), Griechenland 11 (3), Italien 15 (6), Japan 42 (13), Mexiko 4 (1), Österreich 20 (4), Polen 45 (6), Russland 30 (6), Serbien 15 (3), Spanien 25 (6), Südkorea 17 (4), Taiwan 9 (3), Tschechische Republik 17 (3), Ungarn 19 (4), Vereinigte Staaten von Amerika 86 (22), Vereinigtes Königreich 10 (4).</p> <p><u>China-Erweiterungskohorte</u> 12 Zentren in China und Taiwan</p> <p>Studienzeitraum <u>Globale Kohorte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person, erste Visite: 06.06.2016 • Letzte Person eingeschlossen: 31.05.2017 • Studienende: 07/2022³⁾ <p><u>China-Erweiterungskohorte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person, erste Visite: 20.09.2016 • Letzte Person eingeschlossen: 26.03.2018 • Studienende: 07/2022³⁾ <p>Datenschnitte <u>Globale Kohorte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt 1: 24.04.2018 (präspezifiziert) • Datenschnitt 2: 24.01.2019 (von der EMA geforderte explorative OS-Analyse) <p><u>China-Erweiterungskohorte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt 1: 29.10.2018 (präspezifiziert) • Datenschnitt 2: 24.01.2019 (Anlass unklar) • Datenschnitt 3: 31.07.2019 (Grundlage für die Zulassung in China)

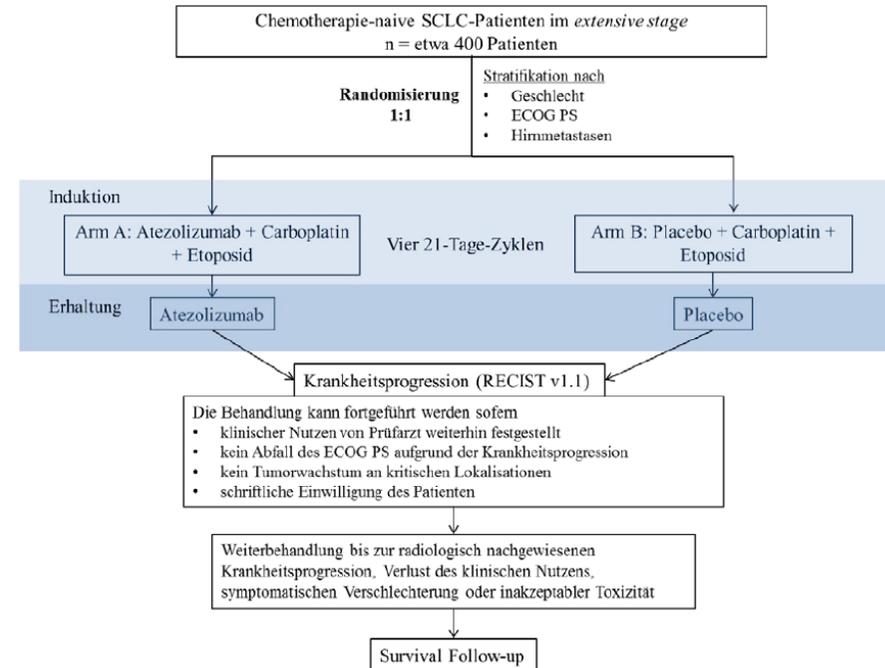
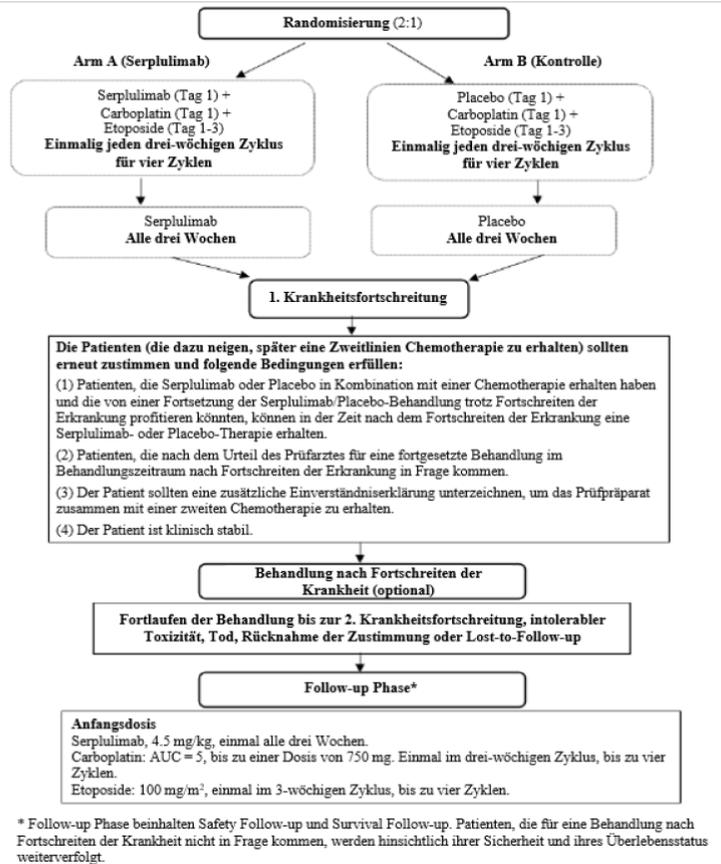
Charakteristikum	Beschreibung der Studie ASTRUM-005	Beschreibung der Studie IMpower133
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben • Objektive Ansprechrates • Dauer des Ansprechens • Sicherheit und Verträglichkeit • Gesundheitsstatus, Symptomatik und Lebensqualität 	Ko-primäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrates • Dauer des Ansprechens • Progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten und 1 Jahr • Gesamtüberleben nach 1 und 2 Jahren • Sicherheit und Verträglichkeit • Gesundheitsstatus, Symptomatik und Lebensqualität

¹⁾ Begründet wurde dies mit der limitierten Verfügbarkeit und Wirksamkeit oder erhöhten Toxizität von weiteren Behandlungsoptionen, einer Adaptation an die klinische Praxis sowie dem Potential für Pseudoprogression/Tumor-Immun-Infiltration. Es wurde argumentiert, dass konventionelle Response-Kriterien möglicherweise nicht geeignet sind, die Aktivität immunotherapeutischer Wirkstoffe zu erfassen, da eine Krankheitsprogression mittels initialer radiographischer Evaluation nicht notwendigerweise therapeutisches Versagen reflektiere.

²⁾ Im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan sind 2 Analysezeitpunkte für den primären Endpunkt Gesamtüberleben benannt: eine Interimsanalyse nach ungefähr 66 % (N = 226) Ereignissen und eine finale Analyse nach ungefähr 342 Ereignissen. Im Studienprotokoll wird zudem spezifiziert, dass das Studienende mit dem Zeitpunkt zusammenfällt, an dem entweder ungefähr 342 Ereignisse eingetreten sind oder alle Personen die Behandlung und das 90-Tage-Sicherheits-Follow-up abgeschlossen haben, je nachdem, was davon zuletzt eintritt. Aufgrund der vorzeitigen Erreichung der Ereigniszahlen für den Endpunkt Gesamtüberleben noch vor der letzten Studienvsiste werden sowohl der 2. als auch der 3. Datenschnitt als präspezifiziert angesehen.

³⁾ Es ist unklar, warum das Studienende der Studie IMpower133 vom pU mit 07/2022 angegeben wurde. In Modul 4 des Dossiers zu Atezolizumab ist angegeben, dass das Studienende geplant war nach der letzten Visite der letzten Patientin oder des letzten Patienten, einschließlich der Kohorte in China, dem Eintreten von etwa 306 Todesfällen in der globalen Kohorte und genügend (geplant: 55) Todesfällen in der Kohorte in China. Diese Ereignisse waren für beide Kohorten zu den jeweiligen 2. Datenschnitten erreicht. In der China-Erweiterungskohorte wurde für die Zulassung von Atezolizumab in China ein letzter Datenschnitt am 31.07.2019 durchgeführt (vgl. Addendum zur Nutzenbewertung von Atezolizumab [9]). In der Nutzenbewertung zu Atezolizumab wurde darauf verwiesen, dass für die China-Erweiterungskohorte eine weitere Analyse des Gesamtüberlebens nach dem Eintreten von ca. 83 Todesfällen geplant war. Ein weiterer Datenschnitt für diese Kohorte ist den Unterlagen allerdings nicht zu entnehmen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: European Medicines Agency; ES-SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (extensive stage small cell lung cancer); IRRC: Independent Radiology Review Committee; NYHA: New York Heart Association; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-(L)1: Programmed Death (Ligand)-1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TPS: Tumorproportionswerte; VALG: Veterans Administration Lung Study Group.



Abkürzungen: AUC: Bereich unterhalb der Kurve; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; TPS: Tumor Proportion Score.

Abbildung 2: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 (Quelle: Modul 4 des Herstellerdossiers [1])

Protokolländerungen

Studie ASTRUM-005

Das Originalprotokoll der Studie ASTRUM-005 wurde für die Studienzentren in China erstellt und ist datiert auf den 04.03.2019. Es wurden 4 Änderungen des Originalprotokolls vorgenommen, die für alle globalen Zentren galten. Alle Protokolländerungen wurden nach Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden (12.09.2019) eingeführt.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ASTRUM-005

Studie ASTRUM-005	
Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 3 vom 08.04.2020 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.) ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Instruktionen für die Weiterbehandlung mit Serplulimab oder Placebo nach der ersten Krankheitsprogression: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klarstellung, dass Patientinnen und Patienten, welche eine zweite Chemotherapie erhalten (nach NCCN- oder ESMO-Leitlinien), weiterhin die Studienbehandlung (Serplulimab oder Placebo) erhalten konnten, sofern sie gemäß prüfärztlicher Einschätzung davon profitieren und ihre Einwilligung erteilen. Andere Anti-PD1- und Anti PD-L1-Behandlungen waren nicht erlaubt. Die Behandlung konnte fortgeführt werden bis zum Eintreten des ersten der folgenden Ereignisse: zweite Krankheitsprogression, intolerable Toxizität, Tod, Entzug der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up. ○ Die in der initialen Protokollversion festgelegten Kriterien für „klinische Stabilität“ (s. Tabelle 5) sowie eine erneute Einverständniserklärung als Voraussetzungen für die Weiterbehandlung mit der Studienmedikation über die erste Krankheitsprogression hinaus blieben unverändert. • Reduzierung der maximalen Dosis Carboplatin von 800 mg auf 750 mg pro Infusion gemäß NCCN-Leitlinie und Klarstellung der Reihenfolge der Chemotherapien (Etoposid soll nach der Infusion mit Carboplatin verabreicht werden.) • Klarstellung, dass Begleittherapien auch Folgetherapien umfassen. Hinzufügen der Dokumentation von Folgetherapien durch das prüfärztliche Studienpersonal. Ergänzung, dass Chemotherapien durch das prüfärztliche Personal in Anlehnung an die NCCN- oder ESMO-Leitlinien ausgewählt werden und dass eine andere Anti-PD1- und Anti-PD-L1-Therapie nicht erlaubt ist. • Dokumentation der UE: Festlegung, dass, wenn eine Person eine neue Krebstherapie während des Sicherheits-Follow-ups beginnt, ab dem Zeitpunkt der neuen Krebstherapie lediglich UE, welche kausal der Studienmedikation zugeordnet werden, zu dokumentieren sind.

¹⁾ Die Änderungen erfolgten vor der ersten Interimsanalyse im Oktober 2021.

Abkürzungen: ESMO: European Society for Medical Oncology; k. A.: keine Angabe; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; PD-(L)1: Programmed Death (Ligand)-1; UE: Unerwünschte Ereignisse.

Studie IMpower133

Das Originalprotokoll der Studie IMpower133 ist datiert auf den 08.12.2015. Es wurden 5 Änderungen des Originalprotokolls vorgenommen, die für alle globalen Zentren galten. Alle Protokolländerungen wurden nach Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden (06.06.2016) eingeführt.

Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie IMpower133

	Studie IMpower133
Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 3 vom 25.08.2016 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Bei den Kriterien für ein Fortführen der Studienbehandlung über eine radiologisch festgestellte Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 hinaus wurde das Kriterium des Fehlens von Symptomen und Anzeichen, einschließlich einer eindeutig auf eine Krankheitsprogression hindeutenden Verschlechterung der Laborwerte, gestrichen.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention der Studien ASTRUM-005 und IMpower133

Studie ASTRUM-005		Studie IMpower133	
Serplulimab + Carboplatin + Etoposid	Placebo + Carboplatin + Etoposid	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	Placebo + Carboplatin + Etoposid
Dosierung / Art der Verabreichung			
Induktion (vier 21-tägige Zyklen) <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 (± 3 Tage): <ul style="list-style-type: none"> ○ Serplulimab (4,5 mg/kg, i.v.) oder Placebo ○ Carboplatin (AUC = 5, bis 750 mg, i.v.) ○ Etoposid (100 mg/m² KOF, i.v.) • Tag 2 und 3: <ul style="list-style-type: none"> ○ Etoposid (100 mg/m², i.v.) Erhaltungstherapie (21-tägige Zyklen) <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 (± 3 Tage): <ul style="list-style-type: none"> ○ Serplulimab (4,5 mg/kg, i.v.) oder Placebo 		Induktion (vier 21-tägige Zyklen) <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 (± 3 Tage): <ul style="list-style-type: none"> ○ Atezolizumab (1200 mg i.v.) oder Placebo ○ Carboplatin (AUC = 5, bis 750 mg, i.v.) ○ Etoposid (100 mg/m² KOF, i.v.) • Tag 2 und 3: <ul style="list-style-type: none"> ○ Etoposid (100 mg/m², i.v.) Erhaltungstherapie (21-tägige Zyklen) <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 (± 3 Tage): <ul style="list-style-type: none"> ○ Atezolizumab (1200 mg i.v.) oder Placebo 	
Dosisanpassungen			
<ul style="list-style-type: none"> • Serplulimab/Placebo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Dosisanpassung vorgesehen ○ Temporäre Unterbrechung (maximal 12 Wochen) der Behandlung aufgrund von Unverträglichkeiten möglich • Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid): <ul style="list-style-type: none"> ○ Permanente Dosisreduktion aufgrund von Unverträglichkeiten möglich ○ Temporäre Unterbrechung (maximal 6 Wochen) der Behandlung mit einem oder beiden Chemotherapeutika aufgrund von Unverträglichkeiten möglich 		<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab/Placebo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Dosisanpassung vorgesehen ○ Temporäre Unterbrechung (maximal 105 Tage) der Behandlung aufgrund von Unverträglichkeiten möglich • Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid): <ul style="list-style-type: none"> ○ Permanente Dosisreduktion aufgrund von Unverträglichkeiten möglich ○ Absetzen empfohlen für den Fall, dass eine Patientin / ein Patient nach 2 Dosissenkungen oder einer Verzögerung der Behandlung aufgrund einer Toxizität um mehr als 63 Tage eine hämatologische oder nichthämatologische Toxizität der Grade 3 oder 4 aufwies 	

Studie ASTRUM-005		Studie IMpower133	
Serplulimab + Carboplatin + Etoposid	Placebo + Carboplatin + Etoposid	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	Placebo + Carboplatin + Etoposid
Regeln zum Abbruch der Studienmedikation			
<ul style="list-style-type: none"> • Fortschreiten der Erkrankung (Krankheitsprogression) • Auftreten inakzeptabler Toxizitäten • Widerruf der Einwilligung • Prüfärztliche Entscheidung • Auftreten anderer im Protokoll definierter Gründe (Schwangerschaft, geringe Compliance, administrative Gründe) 		<ul style="list-style-type: none"> • Fortschreiten der Erkrankung (Krankheitsprogression nach RECIST 1.1) • Auftreten inakzeptabler Toxizität • Widerruf der Einwilligung • Prüfärztliche Entscheidung • Anwendung einer anderen, nicht dem Protokoll entsprechenden Krebstherapie • Schwangerschaft 	
<p>Möglichkeit der Fortführung der Studienmedikation nach erster Krankheitsprogression:¹⁾ Eine weitere Gabe von Serplulimab bzw. Placebo nach Krankheitsprogression war unter folgenden Umständen möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Möglicher Nutzen durch eine Weiterbehandlung für Patientin/Patienten • Patientin/Patient war nach prüfärztlicher Einschätzung geeignet • Zusätzliche Einwilligung der Patientin / des Patienten • Patientin/Patient war klinisch stabil (stabiler ECOG-PS, keine klinischen Anzeichen und Laborbefunde, welche auf eine Krankheitsprogression hindeuten, keine Krankheits- oder Tumorprogression an kritischen anatomischen Stellen, welche eine dringende Intervention erfordert (z. B. Spinalkanalkompression). 		<p>Möglichkeit der Fortführung der Studienmedikation nach erster Krankheitsprogression: Eine weitere Gabe von Atezolizumab bzw. Placebo nach Krankheitsprogression war unter folgenden Umständen möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweise auf einen klinischen Nutzen gemäß der Beurteilung durch das zuständige ärztliche Prüfpersonal • Kein progressionsbedingter Rückgang des ECOG-PS • Keine Tumorprogression an kritischen anatomischen Stellen (z. B. Erkrankung der Leptomeninx), die nicht durch ein dem Protokoll entsprechendes Eingreifen gehandhabt werden könnte • Zusätzliche Einwilligung der Patientin / des Patienten 	
Prämedikation vor Gabe der Studienmedikation			
<ul style="list-style-type: none"> • Antiemetika möglich 		<ul style="list-style-type: none"> • Keine Prämedikation vor der ersten Atezolizumab- bzw. Placebo-Dosis • Ab Zyklus 2 im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals eine Prämedikation mit Antihistaminika • Zur Gabe von Carboplatin und Etoposid: Prämedikation mit Antiemetika nach lokalen Standards möglich • Prämedikation mit Kortikosteroiden sollte auf ein klinisch relevantes Minimum reduziert werden. 	

Studie ASTRUM-005		Studie IMpower133	
Serplulimab + Carboplatin + Etoposid	Placebo + Carboplatin + Etoposid	Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	Placebo + Carboplatin + Etoposid
Nicht erlaubte Begleitmedikation			
<ul style="list-style-type: none"> • Jede andere systemische Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie, biologische Therapie, molekulare gezielte Therapie mit Anti-Tumor-Wirkung oder moderne chinesische Medizin-Präparate für die Antitumortherapie • Immunmodulatoren mit adjuvanter Antitumorwirkung (z. B. Thymosin, Lentinan, Interleukin-12) • Denosumab²⁾ • Andere immunsuppressive Arzneimittel, einschließlich, aber nicht beschränkt auf systemische Glukokortikoide mit einer Dosis von mehr als 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent (kurzfristige Behandlung in einigen Ausnahmesituationen erlaubt) 		<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche Antitumortherapie bis zur Krankheitsprogression und Abbruch der Studienmedikation • Bestrahlung des Thorax mit der Absicht der Heilung oder der Absicht der Beseitigung einer Resterkrankung • Denosumab²⁾ 	
Erlaubte Begleitmedikation/-behandlung			
<ul style="list-style-type: none"> • Die lokale Behandlung einer isolierten Läsion (außer der Zielläsion), z. B. lokale Operation oder Strahlentherapie bei Knochenmetastasen 		<ul style="list-style-type: none"> • Palliative Strahlentherapie (z. B. bei Knochenmetastasen), sofern sie die Beurteilung von Tumorzielläsionen nicht einschränkt; palliative Thoraxbestrahlung • Prophylaktische Bestrahlung des Schädels während der Erhaltungsphase 	

¹⁾ Für die Weiterbehandlung nach der ersten Krankheitsprogression galten die gleichen Regeln zum Abbruch der Studienmedikation wie in der ersten Behandlungsphase. Eine Fortführung der Behandlung nach einer zweiten Krankheitsprogression war nicht vorgesehen. Patientinnen und Patienten, die die Erstbehandlung aufgrund einer unerwünschten Arzneimittelwirkung, der Rücknahme der Einwilligung oder aus einem anderen Grund als dem Fortschreiten der Erkrankung endgültig abbrachen, kamen für die Behandlung nach Fortschreiten der Erkrankung nicht in Frage.

²⁾ Patientinnen und Patienten mit vorheriger Denosumab-Behandlung mussten einwilligen, vor der Randomisierung und während der gesamten Behandlung auf eine Bisphosphonattherapie umgestellt zu werden.

Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve (Area under the curve); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP der Studie ASTRUM-005 und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen.

Da der pU zur Ableitung eines Zusatznutzens für Serplulimab einen adjustierten indirekten Vergleich heranzieht, wurde zusätzlich die Ähnlichkeit der Operationalisierungen und Erhebungsstrategien für die einzelnen Endpunkte in den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien ASTRUM-005 und IMpower133 bewertet, um deren Geeignetheit für die Nutzenbewertung zu beurteilen (vgl. Abschnitt 2.5.2). Darüber hinaus wurde das Verzerrungspotential der einzelnen Endpunkte im jeweiligen Studienkontext bewertet (s. Abschnitt 2.4).

Da Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen per se eine geringe Ergebnissicherheit aufweisen, werden Endpunkte, für die eine eingeschränkte Ergebnissicherheit vorliegt (z. B. aufgrund eines hohen Verzerrungspotentials), nicht für den indirekten Vergleich herangezogen. Bei vergleichbarer Operationalisierung zwischen den Studien werden für patientenrelevante Endpunkte mit nicht ausreichender Ergebnissicherheit die Ergebnisse der einzelnen direkten Vergleiche aus den beiden Studien lediglich aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit dargestellt.

Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 6 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung für den indirekten Vergleich mit den Studien ASTRUM-005 und IMpower133

Endpunkt	Kategorie	Studien zum indirekten Vergleich		Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		ASTRUM-005	IMpower133		
Gesamtüberleben ^{1), 2)}	Mortalität	x	x	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben ²⁾	Morbidität	x	x	Ja	Nein
Allgemeiner Gesundheitszustand EQ-5D-VAS		x	x	Nein ³⁾	Nein ^{4), 5)}
Symptomatik EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13		x	x	Nein ³⁾	Nein ⁶⁾
Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30	Lebensqualität	x	x	Nein ³⁾	Nein ⁶⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	x	x	Ja	Nein ⁵⁾

¹⁾ Primärer Endpunkt in der Studie ASTRUM-005.

²⁾ Ko-primärer Endpunkt in der Studie IMpower133.

- ³⁾ Ausgewählte Daten aus der ASTRUM-005-Studie zu diesem Endpunkt sind in Modul 4 des Dossiers dargestellt, um die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext zu demonstrieren (deskriptiver Vergleich der nicht-asiatischen Kohorte mit der asiatischen Kohorte im Serplulimab-Arm). Der Endpunkt wurde vom pU allerdings nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.
- ⁴⁾ Für diesen Endpunkt liegen vergleichbare Auswertungen zu Woche 12 nach Behandlungsbeginn aus beiden Studien vor. (s. Abschnitt 2.5.2)
- ⁵⁾ Für den indirekten Vergleich nicht verwertbar, da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist (vgl. Abschnitt 2.5.3). Es werden aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit im Ergebnisteil die Ergebnisse der direkten Vergleiche zu diesem Endpunkt aus den Studien ASTRUM-005 und IMpower133 dargestellt.
- ⁶⁾ Aus der Studie IMpower133 liegen lediglich Responderanalysen (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) für diesen Endpunkt vor. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsintervalle dieses Endpunkts in den beiden Studien (alle 2 Behandlungszyklen in der Studie ASTRUM-005, was einem Abstand von 6 Wochen entspricht, und zu jedem Behandlungszyklus in der Studie IMpower133, was einem Abstand von 3 Wochen entspricht) können diese Daten in der vorliegenden Operationalisierung nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen werden.

Abkürzungen: EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; VAS: visuelle Analogskala.

Die Operationalisierung und Erhebung der Endpunkte in den Studien ASTRUM-005 und IMpower133 war überwiegend vergleichbar. Abweichungen sind in den folgenden Abschnitten hervorgehoben.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Gesamtüberleben (OS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Im Rahmen des Survival-Follow-ups wurde der Überlebensstatus für alle Personen bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende im Rahmen der Studienvsiten und nach Behandlungsende alle 12 Wochen erhoben.

Für die Analysen wurden Personen ohne Todesnachweis zum letzten bekannten Datum des Überlebens zensiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen. Die Erhebung dieses Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das „Progressionsfreie Überleben“ (PFS) war in beiden Studien definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten registrierten Progress oder Tod jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst eintrat).

Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte dabei separat durch das prüfärztliche Personal (beide Studien) und den radiologischen Prüfungsausschuss (IRRC; nur Studie ASTRUM-005) auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1) [7], in der Studie ASTRUM-005 zusätzlich gemäß iRECIST (modifizierte RECIST 1.1 für immunbasierte Therapien). Dazu wurden bildgebende Verfahren (Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt: in der Screening-Phase (bis zu 28 Tage vor Beginn der Studienbehandlung), alle 6 Wochen während der ersten 48 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung und alle 9 Wochen nach Woche 48, bis zum Ende der Studienbehandlung aufgrund einer Krankheitsprogression.

In der Studie IMpower133 wurden die Tumormessungen bei Patientinnen und Patienten, welche die Studienbehandlung nach einem ersten Progress fortsetzten und bei denen in Folge ein Verlust des klinischen Nutzens festgestellt wurde, abgebrochen.

In der Studie ASTRUM-005 sollten bei Patientinnen und Patienten, welche die Studienbehandlung aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression abbrechen, die radiologischen Untersuchungen weitergeführt werden, bis zu einer Krankheitsprogression, dem Beginn einer neuen Krebstherapie, Widerruf der Einverständniserklärung, Tod oder Studienende.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

Patientenrelevanz

Die Bestimmung des progressionsfreien Überlebens erfolgte anhand RECIST 1.1 [7] bzw. iRECIST 1.1. Die Beurteilung beruht somit ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Daher sind die Operationalisierungen des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ nicht per se patientenrelevant.

Validität

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

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels der EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ wird für den indirekten Vergleich nicht berücksichtigt aufgrund des hohen Verzerrungspotentials (s. Abschnitt 2.4 und Abschnitt 2.5.3).

Operationalisierung

Beschreibung

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D) erhoben. Die EQ-5D-VAS ist eine Skala von 0 bis 100, auf der Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Ein Wert von „0“ entspricht dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand, ein Wert von „100“ dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Abweichende Erhebungszeitpunkte der EQ-5D-VAS in den Studien ASTRUM-005 und IMpower133

In der Studie ASTRUM-005 sollten die Fragebögen der patientenberichteten Endpunkte (PRO) bei den Studienvisiten jeweils vor der Studienbehandlung ausgefüllt werden. Die erste Erhebung erfolgte vor der ersten Dosis, entweder im Rahmen der Screeningphase innerhalb einer Woche vor Beginn der Studienbehandlung oder zur ersten Behandlungsvisite, und anschließend alle 6 Wochen / alle 2 Behandlungszyklen (Zyklus 3, 5, 7 usw.). Des Weiteren erfolgten Erhebungen bei Behandlungsende (sofern innerhalb der letzten 3 Wochen kein Assessment erfolgt war) sowie im Rahmen des telefonischen 30-Tage-Sicherheits-Follow-ups. In der Studie IMpower133 wurde die EQ-5D-VAS, wie auch alle anderen PRO-Fragebögen (s. u.), während der Behandlungsphase vor jeder Studienbehandlung, während des Follow-ups nach 3 Monaten und 6 Monaten nach Progression ausgefüllt.

Abweichende Auswertungen der EQ-5D-VAS in den Studien ASTRUM-005 und IMpower133

In der Studie ASTRUM-005 waren deskriptive Auswertungen der EQ-5D-VAS geplant. In der Studie IMpower133 wurden Responderanalysen vorgelegt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Eine Bewertung der Ähnlichkeit der Erhebung in beiden Studien erfolgt in Abschnitt 2.5.2.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits in verschiedenen Anwendungsgebieten als valide bewertet und wird auch im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

2.3.3 Lebensqualität

Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungs- und Auswertungsstrategien für das Instrument „EORTC QLQ-C30“ in den beiden Studien liegen keine für den adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten zu dem Endpunkt „Lebensqualität“ vor (s. Tabelle 6).

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) wird für den indirekten Vergleich nicht berücksichtigt aufgrund der eingeschränkten Ergebnissicherheit des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund von UE“ und des hohen Verzerrungspotentials der anderen UE-Kategorien (s. Abschnitt 2.4 und Abschnitt 2.5.3).

Operationalisierung

Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels bei Patientinnen und Patienten, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbezogen angesehen wird oder nicht. Ein UE konnte irgendeine klinisch bedeutsame Erscheinung (z. B. ein klinisch bedeutsamer anormaler Laborbefund), ein Symptom oder eine Krankheit sein.

Im Falle eines auffälligen Befunds sollte anhand der folgenden Kriterien entschieden werden, ob dieser als UE gemeldet werden sollte oder nicht:

- der Befund war mit einem Symptom verbunden und (oder)
- der Befund erforderte eine weitere diagnostische Untersuchung oder einen medikamentösen/chirurgischen Eingriff und (oder)
- der Befund führt zu einer Dosisanpassung (außerhalb des Protokolls) oder
- der Befund stellte nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals oder Sponsors ein UE dar.

Nicht als UE betrachtet wurde

- jede Begleiterkrankung, die bei der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung angegeben wurde und deren Schweregrad oder Häufigkeit des Auftretens sich während der Studie nicht verschlechterte. Wenn sich jedoch eine solche Begleiterkrankung bei einer Patientin / einem Patienten verschlimmerte, sollte diese Verschlimmerung oder Komplikation als UE dokumentiert werden.
- Das Fortschreiten (Progression) des zugrundeliegenden Tumors sollte nicht als UE gemeldet werden. Allerdings sollten Symptome, welche nicht eindeutig ausschließlich durch das Fortschreiten des Tumors verursacht wurden, als UE erfasst werden.

Die **Erfassung von UE** begann mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und endete 90 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments (einschließlich Chemotherapeutika) oder dem Beginn einer neuen Antikrebstherapie. Eine Ausnahme stellten schwerwiegende UE dar (s. u.), welche auch nach dem 90-Tage-Sicherheits-Follow-up berichtet werden sollten, sofern ein möglicher Bezug zur Studienmedikation gesehen wurde.

In der Studie IMpower133 wurden unerwünschte Ereignisse, welche nicht als „schwerwiegend“ oder „von besonderem Interesse“ eingestuft wurden (s. u.), lediglich bis Tag 30 erfasst.

Bei Beginn einer neuen Antikrebstherapie während des 90-Tage-Sicherheits-Follow-ups sollten ab Beginn der neuen Antikrebstherapie nur noch solche UE, welche als in Bezug zur ursprünglichen Studienmedikation eingeschätzt wurden, dokumentiert werden.

Die Erfassung von UE nach Behandlungsende erfolgte lediglich telefonisch, im Vergleich zur Erfassung in der Behandlungsphase, während derer die UE im Rahmen der Studienvisiten erfasst wurden. Es liegen keine Angaben darüber vor, ob eine aktive Erfassung der UE zum Beispiel anhand von standardisierten Listen erfolgte.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren definiert als Ereignisse, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- tödlich
- lebensbedrohlich
- führt zu einer stationären Hospitalisierung oder einer Verlängerung einer Hospitalisierung (ausgenommen waren vor Beginn der Studie geplante Hospitalisierungen und geplante Hospitalisierungen zur Studienbehandlung)
- führt zu einer bleibenden oder signifikanten Behinderung
- führt bei Nachkommen von Personen, die die Prüfsubstanz erhielten, zu einer kongenitalen Fehlbildung/Geburtsfehler
- stellt anderweitig ein medizinisch bedeutsames Ereignis dar, welches medizinische Maßnahmen zur Verhinderung eines der vorgenannten Ereignisse erfordert.
- In der Studie ASTRUM-005 wurde zusätzlich das Auftreten eines neuen Primärtumors (eine Krebserkrankung, die nicht die Hauptursache für die Behandlung mit dem Studienmedikament ist und nach der Aufnahme in die Studie entdeckt wird) als SUE gewertet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studie ASTRUM-005

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) waren definiert als infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (IRR) und immunbedingte unerwünschte Ereignisse (irAE). Als IrAE sollten UE klassifiziert werden, wenn sie unter Studienbehandlung auftraten und in Übereinstimmung mit einem immun-vermittelnden Mechanismus standen; dazu sollten die NCCN-Leitlinien zum Management Immuntherapie-bezogener Toxizitäten [11] herangezogen werden. Serologische, immunologische und histologische Daten sollten gegebenenfalls zur Stützung dieser Diagnose verwendet werden und alternative pathologische Faktoren wie Tumore, Infektionen und Toxine sollten durch geeignete Methoden ausgeschlossen werden.

Studie IMpower133

AESI wurden in der Studie IMpower133 als übergreifende immunvermittelte Krankheitsbilder definiert (z. B. Colitis). Bei der Datenanalyse wurden Standardised MedDRA Queries (SMQ), Sponsor-definierte UE-Gruppenbezeichnungen (AEGT = Adverse event group term) sowie High Level Terms (HLT) nach einem definierten medizinischen Konzept verwendet, um weitere AESI aus der UE-Datenbank zu identifizieren. Dieses medizinische Konzept umfasst die mit Atezolizumab assoziierten bereits identifizierten als auch potentiellen Risiken sowie Klasseneffekte, die unter ähnlichen Substanzen beobachtet wurden. Eine zusammenfassende Darstellung der Ereignisse im Dossier erfolgte entsprechend der definierten AEGT, MedDRA standardisierten SMQ und HLT.

Potentiell immunvermittelte UE werden auf oben beschriebene Weise unter den AESI erfasst. Zusätzlich zu oben genannten AESI wurden alle AESI, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, beschrieben.

Kodierung und Schweregradeinstufung

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) nach Systemorganklasse und Preferred Term.

Die Einstufung des Schweregrads erfolgte anhand der National Cancer Institute (NCI)-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 (Studie ASTRUM-005) bzw. Version 4.0 (Studie IMpower133).

Schwere UE

„Schwere UE“ wurden in beiden Studien unterschiedlich definiert. In der Studie ASTRUM-005 wurden in diese Kategorie alle UE, welche mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 bewertet wurden, eingeschlossen. Dies beinhaltete auch die Kategorie 5 (Tod bedingt durch ein UE). In der Studie IMpower133 waren schwere UE definiert als CTCAE-Schweregrad 3 oder 4.

Auswertung

Der pU führt aus, dass für den indirekten Vergleich von Serplulimab mit Atezolizumab UE berücksichtigt wurden, welche bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Initiierung einer neuen onkologischen Therapie auftraten.

Für den indirekten Vergleich der SUE und AESI wurden solche Ereignisse verglichen, welche bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Initiierung einer neuen onkologischen Therapie auftraten.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. UE, die mit einer Progression der Tumorerkrankung in Verbindung standen, sollten nicht als ein UE gewertet werden. Da keine Auflistung typischer Progressionssymptome vorliegt, ist unklar, ob die Bewertung in den verschiedenen Zentren ähnlich erfolgte. Außerdem ist unklar, wie mit anderen erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgegangen wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass diese mit in die Erfassung der UE eingingen.

Eine Bewertung der Ähnlichkeit der Klassifikation der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) in den beiden Studien erfolgt in Abschnitt 2.5.2.

Die Auswertung der schweren UE für den indirekten Vergleich wird als nicht sachgerecht eingeschätzt. In der Studie ASTRUM-005 sollten alle UE (nicht nur die SUE und AESI) bis 90 Tage nach Ende der Studienbehandlung erfasst werden. Die Inzidenzen der „schweren UE“ im Studienbericht, welcher lediglich Ergebnisse zum Placebo-Vergleich innerhalb der ASTRUM-005-Studie beinhaltete, unterscheiden sich nur unwesentlich von den in Modul 4 berichteten Inzidenzen der schweren UE in beiden Studienarmen (im Studienbericht waren 4 Ereignisse im Serplulimab-Arm und 2 Ereignisse im Placebo-Arm aus den Analysen ausgeschlossen, da es sich um Krankheitsfortschreiten oder COVID-19 handelte). Es wird daher davon ausgegangen, dass in der Auswertung zum adjustierten indirekten Vergleich der schweren UE keine Zensierung der Ereignisse in der ASTRUM-005-Studie nach 30 Tagen stattfand. Damit umfassen diese Inzidenzen eine längere Nachbeobachtung der schweren UE in der ASTRUM-005-Studie im Vergleich zur IMpower133-Studie.

Patientenrelevanz und Validität

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

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der Endpunkte in den Studien ASTRUM-005 und IMpower133

Endpunkt \ Visite	SCR		Behandlungsphase					EoT ¹⁾	Sicherheits-FU nach EoT			Überlebens-FU ²⁾ nach EoT
	≤ 28 Tage		21-Tage-Zyklen; Tag 1						30 Tage	90 Tage	180 Tage	Alle 12 Wochen
	-28 bis -8	-7 bis -1	1	2	3	4	n					
Studie ASTRUM-005												
Gesamtüberleben ³⁾									Fortlaufend			
EQ-5D-VAS ⁴⁾		x	x		x		x	(x) ⁵⁾	x			
Unerwünschte Ereignisse ⁴⁾		x	x	x	x	x	x	x	x ⁶⁾	x ⁶⁾		
Studie IMpower133												
Gesamtüberleben									Fortlaufend			
EQ-5D-VAS ⁴⁾			x	x	x	x	x			x ⁷⁾	x	
Unerwünschte Ereignisse ⁴⁾			x	x	x	x	x		x ⁶⁾	x ^{6), 8)}		

¹⁾ ± 7 Tage nach Ende der Studienbehandlung und vor dem Start einer neuen Antikrebstherapie (Studie ASTRUM-005). Für die Studie IMpower133 ist keine EoT-Erhebung berichtet.

²⁾ Telefonisch durchgeführt.

³⁾ Für den indirekten Vergleich sind für diesen Endpunkt lediglich die Ergebnisse zum ersten Datenschnitt verwertbar, da für den zweiten Datenschnitt die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist.

⁴⁾ Für den indirekten Vergleich nicht verwertbar, da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist.

⁵⁾ Für den Fall, dass innerhalb der letzten 3 Wochen keine PRO-Erhebung erfolgt war.

⁶⁾ Nach Beginn einer neuen Antikrebstherapie sollten nur noch UE mit Bezug zur Studienmedikation erfasst bzw. ausgewertet werden.

⁷⁾ Nach 3 und 6 Monaten nach Progression mit Abbruch der Studienmedikation sowie nach 3 und 6 Monaten nach der letzten Studienmedikation für Patientinnen und Patienten, welche die Behandlung nach Progression fortsetzten. Zu jeder Visite zur Tumorbeurteilung für Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation aus anderen Gründen als Progression abbrachen. Tumorbeurteilungen wurden zu Baseline, alle 6 Wochen bis Woche 48 und anschließend alle 9 Wochen – unabhängig von Behandlungsunterbrechungen – durchgeführt. Bei Patientinnen und Patienten, die die Behandlung nach Progression weiterführten, wurden weiterhin alle 6 Wochen bis zur Beendigung der Therapie Tumormessungen vorgenommen.

⁸⁾ Nur SUE und AESI.

Abkürzungen: AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; EoT: Ende der Studienbehandlung; EQ-5D: Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FU: Follow-up; SCR: Screening; PRO: patient reported outcome; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.

2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Im Folgenden wird das Verzerrungspotential für die Studien und die für die Nutzenbewertung ausgewählten Endpunkte dargestellt.

Für die Studie ASTRUM-005 wird das Verzerrungspotential für den ersten Datenschnitt vom 22.10.2021 und den zweiten Datenschnitt vom 13.06.2022 getrennt bewertet, da zum ersten Datenschnitt auf Grundlage einer Interimsanalyse eine Entblindung erfolgte (vgl. auch [8]). Der dritte Datenschnitt der Studie wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da für diesen kein vergleichbarer Beobachtungszeitraum zur Studie IMpower133 vorliegt (vgl. auch Abschnitt 2.5.3).

Für die Studie IMpower133 erfolgt eine Gesamtschätzung für die globale und die China-Kohorte, da sich das Verzerrungspotential für die beiden Kohorten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene nicht unterscheidet (s.a. [10]).

Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studien für den indirekten Vergleich (Serplulimab vs. Atezolizumab)

Vergleich 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
Serplulimab vs. Placebo							
ASTRUM-005 DS 1 ¹⁾ DS 2 ²⁾	Ja Ja	Ja Ja	Ja Unklar ³⁾	Ja Unklar ³⁾	Nein Nein	Nein Nein	Niedrig Unklar
Atezolizumab vs. Placebo							
IMpower133	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Präspezifizierter erster Datenschnitt mit Interimsanalyse vom 22.10.2021.

²⁾ Präspezifizierter zweiter Datenschnitt vom 13.06.2022.

³⁾ Es ist nicht eindeutig beschrieben, auf welchem Level die Entblindung nach der Interimsanalyse (Datenschnitt 1 vom 22.10.2021) erfolgte. Es ist nicht auszuschließen, dass auch ein Teil des Studienpersonals und/oder der Patientinnen und Patienten nach Interimsanalyse entblindet wurde. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts waren noch 25 % der Patientinnen und Patienten im Serplulimab-Arm und 12 % im Placebo-Arm in der Studienbehandlung.

Abkürzungen: DS: Datenschnitt.

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Verzerrungspotential der Endpunkte aus den Studien für den indirekten Vergleich (Serplulimab vs. Atezolizumab)

Endpunkt Vergleich Studie	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnis- gesteuerte Bericht- erstattung	Sonstige, das Verzerrungs- potential beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potential
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Serplulimab vs. Placebo ASTRUM-005 DS 1 ¹⁾ DS 2 ²⁾	Ja Unklar ³⁾	Ja Ja	Nein Nein	Nein Nein	Niedrig Unklar
Atezolizumab vs. Placebo IMpower133	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Morbidität					
EQ-5D-VAS					
Serplulimab vs. Placebo ASTRUM-005	Ja ⁴⁾	Nein ⁵⁾	Nein	Nein	Hoch
Atezolizumab vs. Placebo IMpower133	Ja	Nein ⁵⁾	Nein	Nein	Hoch
Sicherheit					
Schwere UE⁶⁾					
Serplulimab vs. Placebo ASTRUM-005 DS 1 ¹⁾ DS 2 ²⁾	Ja Unklar ³⁾	Ja Ja	Nein Nein	Ja ⁷⁾ Ja ⁷⁾	Hoch Hoch
Atezolizumab vs. Placebo IMpower133	Ja	Ja	Nein	Ja ⁷⁾	Hoch
SUE					
Serplulimab vs. Placebo ASTRUM-005 DS 1 ¹⁾ DS 2 ²⁾	Ja Unklar ³⁾	Ja Ja	Nein Nein	Ja ⁷⁾ Ja ⁷⁾	Hoch Hoch
Atezolizumab vs. Placebo IMpower133	Ja	Ja	Nein	Ja ⁷⁾	Hoch
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte					
Serplulimab vs. Placebo ASTRUM-005 DS 1 ¹⁾ DS 2 ²⁾	Ja Unklar ³⁾	Ja Ja	Nein Nein	Nein Nein	Niedrig ⁸⁾ Unklar
Atezolizumab vs. Placebo IMpower133	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig ⁸⁾

- 1) Präspezifizierter erster Datenschnitt mit Interimsanalyse vom 22.10.2021.
- 2) Präspezifizierter zweiter Datenschnitt vom 13.06.2022.
- 3) Es ist nicht eindeutig beschrieben, auf welchem Level die Entblindung nach der Interimsanalyse (Datenschnitt 1 vom 22.10.2021) erfolgte. Es ist nicht auszuschließen, dass auch ein Teil des Studienpersonals und/oder der Patientinnen und Patienten nach Interimsanalyse entblindet wurde. Dies könnte die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation beeinflusst haben sowie Entscheidungen bezüglich möglicher Folgetherapien.
- 4) Für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ ergibt sich aus der Unsicherheit bezüglich einer möglichen Entblindung nach der Interimsanalyse zum ersten Datenschnitt kein erhöhtes oder unklares Verzerrungspotential, da die Erhebungen bis zur 12. Behandlungswoche für alle Studienteilnehmenden bereits zum ersten Datenschnitt abgeschlossen waren. Erhebungen nach Woche 12 werden für diesen Endpunkt aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten nicht herangezogen (vgl. Abschnitt 2.5.3).
- 5) Für den indirekten Vergleich sind lediglich die stetigen Auswertungen zu Woche 12 verwertbar, für alle späteren Erhebungszeitpunkte liegt der Rücklauf in beiden Studien < 70 % (vgl. Abschnitt 2.5.3). Zu Woche 12 ist der Anteil fehlender Werte hoch (> 10 %) sowie der Unterschied dieses Anteils zwischen den Behandlungsgruppen > 5 % in allen Studienkohorten.
- 6) Der Endpunkt wird aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen in den beiden Studien nicht für den indirekten Vergleich herangezogen (s. Abschnitt 2.3.4 und 2.5.3).
- 7) Unvollständige Beobachtungen aus potentiell informativen Gründen.
- 8) Trotz niedrigem Verzerrungspotential wird für den Endpunkt von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit aufgrund von konkurrierenden Ereignissen ausgegangen, da Protokoll-gemäß ein Abbruch der Studienbehandlung aus anderen Gründen möglich war und diese vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten konnten. Mögliche Abbruchgründe waren Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Tod, je nachdem, was früher auftrat.

Abkürzungen: DS: Datenschnitt; EQ-5D: Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.

Auswirkung des Verzerrungspotentials auf den indirekten Vergleich

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse für die Endpunkte EQ-5D-VAS und SUE ist in beiden Studien hoch. Für den Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ liegt trotz eines niedrigen Verzerrungspotentials eine eingeschränkte Ergebnissicherheit vor. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist das Verzerrungspotential zum ersten Datenschnitt unklar. Daher ist für diese Endpunkte die Anforderung an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt, es wird jeweils kein indirekter Vergleich durchgeführt.

2.5 Adjustierter indirekter Vergleich

2.5.1 Auswahl der Vergleichspopulation

Der pU führte eine Recherche nach RCT für einen potentiellen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [4] durch. Dafür wählte der pU als Vergleichstherapie für „Serplulimab + Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid)“ „Atezolizumab + Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid)“ oder „Durvalumab + Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid oder Cisplatin und Etoposid)“ als potentielle Komparatoren aus.

Die systematische Studienrecherche des pU scheint geeignet, den Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich abzubilden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich identifizierte der pU auf Seiten der Intervention „Serplulimab + Chemotherapie“ die Studie ASTRUM-005 und auf Seiten des Komparators die Studie IMpower133 für die Vergleichstherapie „Atezolizumab + Chemotherapie“.

Als Brückenkompator für den indirekten Vergleich fungiert die Behandlung mit „Placebo + Chemotherapie“, welche in beiden Studien den Vergleichsarm darstellte.

Der indirekte Vergleich umfasst damit jeweils eine Studie auf jeder Seite des Vergleichs.

Im Folgenden werden zunächst mehrere die Ähnlichkeit der Studien betreffende Aspekte diskutiert. Die Ähnlichkeitsannahme ist eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich.

2.5.2 Ähnlichkeit der Studien für den adjustierten indirekten Vergleich

Ähnlichkeit der Studienpopulationen

In beiden Studien wurde die Population nach ähnlichen Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen (vgl. Tabelle 2 in Abschnitt 2.1). Die Diagnose „kleinzelliges Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)“ erfolgte gemäß dem „Veterans Administration Lung Study Group“ (VALG) Staging-System.

In der Studie ASTRUM-005 wurde das Tumorstadium weiter spezifiziert, demnach hatten zu Studienbeginn 82 % der Patientinnen und Patienten im Serplulimab-Arm und 79 % im Placebo-Arm eine Erkrankung im Stadium IV, 8,5 % und 9 % hatten ein Erkrankungsstadium III und bei 10 % und 12 % war das Tumorstadium unbekannt. Es ist allerdings unklar, auf welchem Klassifikationssystem diese Einteilung beruht. Der pU führte eine Re-Klassifikation nach den Kriterien der American Joint Commission on Cancer (AJCC) durch, wonach 85 % in der Serplulimab-Gruppe und 82 % in der Placebo-Gruppe Stadium IV hatten, 15 % bzw. 18 % hatten Stadium III. Es ist nicht berichtet, warum gemäß dieser Re-Klassifikation allen Patientinnen und Patienten ein Tumorstadium zugewiesen werden konnte.

In der Nutzenbewertung zu Atezolizumab [10] wurde angenommen, dass alle Patientinnen und Patienten der IMpower133-Studie sich gemäß Stadieneinteilung nach der International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL) und Union International Contre le Cancer (UICC) im Krankheitsstadium IV befanden. Daten dazu sind allerdings nicht berichtet.

Da die Diagnose „ES-SCLC“ in beiden Studien nach dem gleichen Staging-System erfolgte, wird von einer hinreichenden Ähnlichkeit der beiden Studienpopulationen hinsichtlich des Tumorstadiums ausgegangen.

Größere Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zeigten sich in den Merkmalen Abstammung, Geschlecht, Raucherstatus sowie im Allgemeinzustand zu Baseline (vgl. Tabelle 11 in Abschnitt 3.1). In der Studie ASTRUM-005 waren 69 % der Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung, gegenüber 35 % der gepoolten Gesamtkohorte der IMpower133-Studie (17 % in der globalen Kohorte und 100 % in der China-Kohorte).

Die ASTRUM-005-Studie beinhaltete einen deutlich geringeren Anteil an Frauen als die gesamte Kohorte der IMpower133-Studie (18 % vs. 32 %), was vor allem durch den höheren Anteil an Frauen in der globalen Kohorte der IMpower133-Studie bedingt war.

Der größte Unterschied betrifft den Raucherstatus. Während 20 % der Patientinnen und Patienten in der ASTRUM-005-Studie nie geraucht haben, betrug der Anteil in der gesamten IMpower133-Kohorte 7 %. Allerdings war dieser Anteil zwischen der ASTRUM-005-Kohorte und der China-Kohorte der IMpower133-Studie vergleichbar.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 1 zum Studieneinschluss lag in der ASTRUM-005-Studie mit 82 % höher als in der gepoolten IMpower133-Kohorte, hier lag der Anteil bei 71 % (globale Kohorte: 65 %; China-Kohorte: 90 %).

Das PD-L1-Expressionsniveau wurde in der IMpower133-Studie nicht erhoben.

Geschlecht und Allgemeinzustand nach ECOG-PS werden in der aktuellen S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ für die Indikation „ES-SCLC“ als Merkmale mit besonderer prognostischer Bedeutung angegeben [6]. Allerdings wurden weder in der ASTRUM-005-Studie noch in der IMpower133-Studie Effektmodifikationen durch diese Merkmale gezeigt. Auch für die Merkmale Abstammung, Raucherstatus und PD-L1-Expressionsniveau wurden keine Effektmodifikationen gefunden.

Insgesamt werden die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zwischen den Studien ASTRUM-005 und IMpower133 als hinreichend ähnlich eingeschätzt.

Auswahl der Studienpopulation für den indirekten Vergleich

Der pU verwendet nicht die adäquate Studienkohorte für den indirekten Vergleich, da lediglich die globale Kohorte, nicht aber die Erweiterungskohorte China (im Folgenden: China-Kohorte) der Studie IMpower133 für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurde. Letztere umfasst 21 % der gesamten Studienpopulation der Studie IMpower133.

In der Nutzenbewertung von Atezolizumab wurden Ergebnisse zur Kohorte in China zusammen mit Ergebnissen zur globalen Kohorte berücksichtigt, da Patientinnen und Patienten der Kohorte China als relevante Teilpopulation der Studie IMpower133 eingeschätzt wurden [10]. Als Begründung wurde aufgeführt, dass sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung in den Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit zeigte. Für die Studie ASTRUM-005 zeigte sich für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zum ersten Datenschnitt vom 22. Oktober 2021 ebenfalls keine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung [5]. Für die weiteren Endpunkte und Datenschnitte wurden vom pU keine Interaktionstests berechnet, allerdings werden im Studienbericht gleichgerichtete Effekte in ähnlicher Größenordnung auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der asiatischen und der nicht-asiatischen Kohorte für alle 3 Datenschnitte berichtet, sodass hier ebenfalls nicht von einer Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung ausgegangen wird.

Eine Berücksichtigung der China-Kohorte der IMpower133-Studie für den indirekten Vergleich wird demnach als sachgerecht beurteilt. Obwohl die Auswertungen für die Nutzenbewertung von Atezolizumab nicht auf den individuellen Patientendaten (IPD) der beiden Kohorten aus der IMpower133-Studie basierten, liegen für beide Kohorten relevante Angaben zu demografischen Charakteristika, Krankheitsmerkmalen und Merkmalen der Behandlung vor. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ liegen im Addendum der Nutzenbewertung von Atezolizumab metaanalytische Auswertungen für beide Kohorten vor, welche für den indirekten Vergleich verwertbar sind.

Ähnlichkeit der Studiendurchführung

Die beiden multizentrischen Studien im randomisiert kontrollierten Design folgten einem ähnlichen Ablauf von der Screeningphase bis zur Nachbeobachtung (s. Tabelle 2 und Abbildung 2 in Abschnitt 2.1). Der Ablauf der Behandlung, das die Studienbehandlung begleitende Chemotherapie-Regime (Carboplatin und Etoposid) in der Induktionsphase sowie die Kriterien für einen Abbruch der Studienmedikation waren vergleichbar und die Vorgaben hinsichtlich der erlaubten und nicht erlaubten Medikation waren hinreichend ähnlich (s. Tabelle 5).

Allerdings wurde die Studie ASTRUM-005 zur Interimsanalyse (erster Datenschnitt vom 22. Oktober 2021) entblindet und es ist unklar, ob die weitere Studienbehandlung bis zum Studienende für alle Patientinnen und Patienten sowie das Studienpersonal verblindet erfolgte (vgl. Abschnitt 2.4). Daraus resultiert ein unklares Verzerrungspotential und die

Datenschnitte nach der Interimsanalyse erfüllen nicht die Anforderung an die Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich.

Zeiträume der Studiendurchführung, Begleit- und Folgetherapien

Die beiden Studien wurden im Abstand von über 3 Jahren durchgeführt, von daher ist eine geänderte Versorgungssituation nicht auszuschließen. Dies bildet sich vor allem über die Folgetherapien nach Beendigung der Studienbehandlung ab.

Die Studie IMpower133 wurde im Juni 2016 mit der globalen Kohorte begonnen, im September 2016 erfolgte der Studieneinschluss der ersten Person in die China-Kohorte. Die letzte Person wurde im Mai 2017 bzw. März 2018 eingeschlossen. Das Studienende ist auf Juli 2022 datiert, wobei die letzten Datenschnitte im Januar bzw. Juli 2019 durchgeführt wurden. Weitere Datenschnitte waren nicht geplant und es ist unklar, warum die Studie weitergeführt wurde.

Die Studie ASTRUM-005 begann im September 2019, die letzte Person wurde im April 2021 eingeschlossen und die Studie ist im August 2024 beendet worden.

Der pU macht keine Angaben zur Vergleichbarkeit der Versorgungssituation der Studienkohorten.

Anhand der in der Studie ASTRUM-005 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens. Angaben zu den Begleittherapien in der Studie IMpower133 konnten den Unterlagen nicht entnommen werden. Da sich die Vorgaben in den Studienprotokollen der beiden Studien zu erlaubten und nicht erlaubten Begleittherapien nicht unterschieden, wird von einer hinreichenden Ähnlichkeit der beiden Studien hinsichtlich der verabreichten Begleitmedikation ausgegangen.

In beiden Studien wurden keine Vorgaben bezüglich der Folgetherapien nach Abbruch der Studienbehandlung gemacht.

Neue Therapien für die Zweitlinienbehandlung des ES-SCLC sind weder von der EMA noch von der FDA seit 2016 zugelassen worden. Entsprechend finden sich in der deutschen S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ auch keine aktualisierten Empfehlungen für die Zweitlinie [6].

Angaben zu den tatsächlich erhalten Folgetherapien liegen für die Studie IMpower133 vor und sind im Ergebnisteil in Abschnitt 3.1 dargestellt (Tabelle 12). Innerhalb der Studie IMpower133 waren die Folgetherapien hinreichend ausgewogen in den Studienarmen (vgl. Tabelle 12), mit Ausnahme der zielgerichteten Therapien, welche im Placebo-Arm in der China-Kohorte häufiger verabreicht wurden als im Atezolizumab-Arm. Zwischen der globalen Kohorte und der China-Kohorte gab es deutliche Unterschiede in der Verabreichung von Anthrazyklin. In der Nutzenbewertung von Atezolizumab wurde bereits darauf verwiesen, dass sich gegebenenfalls bei der isolierten Betrachtung einzelner Länder innerhalb der globalen Kohorte ähnliche Unterschiede zeigen könnten, sodass hier unterschiedliche Versorgungsstandards zugrunde liegen könnten [9]. Da sich darüber keine Effektmodifikation des Merkmals „Abstammung“ auf die einzelnen Endpunkte in den Daten der IMpower133-Studie zeigte, wurden in der Nutzenbewertung trotz dieser Unterschiede in den Folgetherapien die Effektschätzer für die Effektivitäts- und die Sicherheitsendpunkte für beide Kohorten gepoolt dargestellt.

In Modul 4 des Dossiers zu Serplulimab finden sich keine Angaben zu den Folgetherapien der Studie ASTRUM-005 und die Angaben im Studienbericht sind inkonsistent. Der Studienbericht enthält unterschiedliche Operationalisierungen von Folgetherapien, zum Beispiel

„Folgetherapien nach erster Krankheitsprogression“, aber auch Tabellen mit unterschiedlichen Angaben zu „Antikrebstherapie nach Behandlung“ („post treatment anti cancer therapy“). Die Angaben weichen darüber hinaus ab von den Angaben in der Publikation der Ergebnisse aus dem ersten Datenschnitt [5].

Es ist davon auszugehen, dass Folgetherapien in diesem Krankheitsstadium einen weiteren Effekt auf das Überleben haben. Durch die Unsicherheiten bezüglich der Folgetherapien in der Studie ASTRUM-005 ergeben sich somit Unsicherheiten bei der Bewertung der Ähnlichkeitsvoraussetzung für den indirekten Vergleich des Endpunkts „Gesamtüberleben“.

Allerdings ergaben sich nur geringe Unterschiede in der medianen Überlebenszeit in den Brückenkomparator- (Placebo-)Armen der Studien (zu den von der Beobachtungsdauer her vergleichbaren Datenschnitten, s. Abschnitt 2.5.3). Die mediane Überlebenszeit betrug zum ersten Datenschnitt 10,9 (95%-KI: [9,96; 14,3]) Monate in ASTRUM-005, 10,3 [9,3; 11,3] Monate in der globalen Kohorte und 11,9 [10,0; 16,1] Monate in der China-Kohorte aus IMpower133, mit geringen Veränderungen zum zweiten Datenschnitt.

Die geschätzte 12-Monats-Überlebensrate lag in ASTRUM-005 bei 48 % zum ersten bzw. 46 % zum zweiten Datenschnitt und in der globalen Kohorte der IMpower133-Studie bei 38 % bzw. 39 %. Vergleichbare Angaben sind für die China-Kohorte aus IMpower133 nicht verfügbar.

Der leichte Unterschied in der 12-Monats-Überlebensrate in den Placebo-Armen zwischen den beiden Studien könnte durch unterschiedliche Folgetherapien erklärbar sein. Da keine Vorgaben bezüglich der Folgetherapien gemacht wurden und während der Durchführung der beiden Studien kein neuer Versorgungsstandard in der Zweitlinie etabliert wurde, ist es denkbar, dass Unterschiede in den Versorgungsstandards der einzelnen Studienzentren zu diesem Unterschied beigetragen haben. Solche Unterschiede können auch innerhalb der Studien bestehen, wie Unterschiede zwischen der China-Kohorte und der globalen Kohorte der IMpower133-Studie zeigen. Darüber hinaus unterschieden sich die Studienpopulationen in einigen demografischen und klinischen Charakteristika (s. vorheriger Abschnitt). Obwohl es keine Hinweise darauf gibt, dass diese Faktoren in der vorliegenden Indikation die Wirksamkeit der beiden Studienmedikamente beeinflussen („Effektmodifikation“), könnten sie doch die leicht unterschiedlichen 12-Monats-Überlebensraten in den Placebo-Armen der Studien beeinflussen.

In der Gesamtschau wird daher von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Versorgungssituation in den beiden Studien ausgegangen.

Ähnlichkeit des Brückenkomparators

Der Brückenkomparator im vorliegenden indirekten Vergleich ist „Placebo + Chemotherapie“. Das Verabreichungsschema in den beiden Studien war vergleichbar (s. Tabelle 5).

Ähnlichkeit der Endpunkte

Gesamtüberleben

Die Operationalisierung und Erhebung dieses Endpunkts (s. Abschnitt 2.3.1) in den beiden Studien wird als hinreichend ähnlich bewertet.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Aus beiden Studien liegen Erhebungen zu diesem Endpunkt zu Woche 12 vor. In der Studie ASTRUM-005 waren deskriptive Auswertungen der EQ-5D-VAS geplant. In der Studie IMpower133 wurden Responderanalysen vorgelegt. Für beide Studien sind Mittelwerte (und

Standardabweichungen) zu allen Erhebungszeitpunkten berichtet (vgl. auch [10]), somit liegen Daten in vergleichbarer Operationalisierung vor.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Operationalisierung dieses Endpunkts (s. Abschnitt 2.3.4) in den beiden Studien wird – mit Ausnahme der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) und der Schweregradkategorie „schwere UE“ – als hinreichend ähnlich bewertet.

Eine Erhebung der UE, welche als nicht „schwerwiegend“ (SUE) oder als „unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse“ (AESI) eingestuft wurden, erfolgte in der Studie IMpower133 lediglich bis 30 Tage nach Behandlungsende, in der Studie ASTRUM-005 hingegen bis 90 Tage nach Behandlungsende (s. Tabelle 7). Daher liegt für die Kategorie „schwere UE“ eine unterschiedliche Nachbeobachtungszeit vor. Die „schweren UE“ waren darüber hinaus in den beiden Studien unterschiedlich operationalisiert und sind daher in der vorliegenden Operationalisierung nicht für den indirekten Vergleich geeignet.

Eine Einschätzung der Ähnlichkeit der Klassifikation der AESI kann anhand der vorliegenden Studienunterlagen, insbesondere aufgrund fehlender Angaben zu den definierten AEGT, MedDRA standardisierten SMQ und HLT der Studie IMpower133, nicht vorgenommen werden. Von daher wird dieser Endpunkt ebenfalls nicht für den indirekten Vergleich berücksichtigt.

Die UE-Kategorie „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ ist von der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeit nicht betroffen, hier wird die Operationalisierung und Erhebung in den beiden Studien als hinreichend ähnlich eingeschätzt.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Aus Tabelle 10 in Abschnitt 3.1 ist ersichtlich, dass die *Beobachtungsdauer* für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ jeweils zum ersten und zweiten Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 und der globalen Kohorte IMpower133 annähernd vergleichbar ist. Für die China-Kohorte der IMpower133-Studie ergibt sich eine vergleichbare Beobachtungsdauer zum zweiten bzw. dritten Datenschnitt. Dabei lagen die Beobachtungsdauern in den Studienarmen zu Datenschnitt 1 zwischen 12,3 und 14,0 Monaten und zum zweiten Datenschnitt zwischen 19,8 und 23,1 Monaten.

Die mediane *Behandlungsdauer* in der Studie ASTRUM-005 lag zu beiden Datenschnitten bei 5,5 Monaten im Serplulimab-Arm und 4,1 Monaten im Placebo-Arm (s. Tabelle 10). In Modul 4 des Dossiers und in der Nutzenbewertung zu Atezolizumab ist die Behandlungsdauer in der Studie IMpower133 für die globale Kohorte nur zum ersten Datenschnitt angegeben. Es wird davon ausgegangen, dass auch hier die mediane Behandlungsdauer über die Datenschnitte hinweg nicht wesentlich variierte.

Die Behandlungsdauer im Interventionsarm der beiden Kohorten der IMpower133-Studie war im Median etwas kürzer im Vergleich zum Interventionsarm in der ASTRUM-005-Studie. Da die Behandlungsdauer im Placebo-Arm der beiden Kohorten allerdings vergleichbar zum Placebo-Arm der ASTRUM-005-Studie war, wird die Behandlungsdauer als hinreichend vergleichbar eingeschätzt.

2.5.3 Statistische Methoden

Analysepopulationen

Die Definition der Analysepopulationen war in beiden Studien vergleichbar:

- ITT-Population: alle randomisierten Patientinnen und Patienten.
- Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben. Die Sicherheitspopulation wurde für die Sicherheitsanalysen verwendet und basiert auf der Behandlung, die die Patientinnen und Patienten tatsächlich erhalten haben. Für die Studie IMpower133 wurde dies dahingehend spezifiziert, dass Patientinnen und Patienten dem Atezolizumab + Chemotherapie-Arm zugeordnet werden, sobald sie mindestens eine Dosis Atezolizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“).

Datenschnitte

Studie ASTRUM-005

In der Studie ASTRUM-005 wurden gemäß Studienprotokoll und SAP 3 ereignisgesteuerte Datenschnitte durchgeführt:

- Datenschnitt 1 vom 22. Oktober 2021: Eine Interimsanalyse bei 66 % OS-Ereignissen (geplant etwa 226 Ereignisse). Dieser erfolgte bei 246 OS-Ereignissen. Nach dieser Interimsanalyse wurde auf Empfehlung des unabhängigen Data Monitoring Komitees (IDMC) die Studie entblindet.
- Datenschnitt 2 vom 13. Juni 2022: Eine weitere Analyse sollte gemäß SAP nach dem Auftreten von 342 OS-Ereignissen durchgeführt werden. Tatsächlich wurde der Datenschnitt nach dem Auftreten von 363 OS-Ereignissen durchgeführt zur Unterstützung des Zulassungsantrags bei der EMA.
- Datenschnitt 3 vom 07. Mai 2024: Ein finaler Datenschnitt war geplant, nachdem alle Patientinnen und Patienten der Studie die Studienbehandlung und das 90-Tage-Sicherheits-Follow-up abgeschlossen hatten. Dies war bei Auftreten von 342 OS-Ereignissen noch nicht der Fall, sodass ein dritter Datenschnitt für diesen Zeitpunkt vorliegt.

Die Studienunterlagen geben keine eindeutige Auskunft über das Ausmaß der Entblindung zur Interimsanalyse. Da der pU diesbezüglich keine eindeutigen Aussagen gemacht hat, hat die EMA für die Zulassung den 1. Datenschnitt vom 22. Oktober 2021 als Hauptanalyse herangezogen und betrachtet den für die Zulassung ebenfalls eingereichten 2. Datenschnitt vom 13. Juni 2022 lediglich als supportiv, da sie alle folgenden Erhebungen als „open-label“ betrachtet. Die Datenreife für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde zum 1. Datenschnitt als ausreichend angesehen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird von einem unklaren Verzerrungspotential für die Datenschnitte nach der Interimsanalyse ausgegangen (vgl. Abschnitt 2.4, Tabelle 8).

Studie IMpower133

Globale Kohorte:

- Datenschnitt 1 vom 24. April 2018: Konfirmatorische Analyse des PFS nach 360 (geplant 295) Ereignissen parallel zur als Interimsanalyse geplanten, durch das Erreichen der prä-spezifizierten statistischen Stoppregel und der geplanten Eventzahlen jedoch als konfirmatorisch geltenden OS-Analyse nach 238 (geplant 240) Ereignissen

- Datenschnitt 2 vom 24.01.2019: von der EMA geforderte explorative OS-Analyse nach 302 OS-Ereignissen (geplant 306)

China-Erweiterungskohorte:

- Datenschnitt 1 vom 29. Oktober 2018
- Datenschnitt 2 vom 24. Januar 2019: Analyse des Gesamtüberlebens nach 61 Ereignissen (geplant nach 55 Ereignissen)
- Datenschnitt 3 vom 31.07.2019: Grundlage für die Zulassung in China

In der Nutzenbewertung zu Atezolizumab wurden alle Datenschnitte als adäquat bewertet.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Studie ASTRUM-005

Die folgenden für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppenanalysen waren präspezifiziert für den Endpunkt Gesamtüberleben:

- Alter (≥ 65 Jahre, < 65 Jahre)*
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (asiatisch, nicht-asiatisch)
- ECOG-PS zu Beginn der Studie (0, 1)
- Baseline-Raucherstatus
- Vorliegen von Hirnmetastasen zu Beginn der Studie (ja, nein)*
- PD-L1-Expressionsniveau
 - PD-L1-Expressionsniveau auf der Grundlage von Tumor-Proportion-Scores (positive TPS ≥ 1 %, negative TPS < 1 %)*
 - PD-L1-Expressionsniveau auf der Grundlage des kombinierten positiven Scores (positiver kombinierter positiver Score [CPS] ≥ 1 %, negativer CPS < 1 %)

*Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung. Beim PD-L1-Expressionsniveau wurde bei der Stratifizierung eine dritte Kategorie berücksichtigt (nicht auswertbar/nicht verfügbar).

Studie IMpower133

Die folgenden für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppenanalysen waren präspezifiziert für den Endpunkt Gesamtüberleben:

- Alter (≥ 65 Jahre, < 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)*
- Ethnische Zugehörigkeit (weiß, asiatisch, andere)
- ECOG-PS zu Beginn der Studie (0, 1)*
- Baseline-Raucherstatus (nie, gegenwärtig, früher)
- Vorliegen von Hirnmetastasen zu Beginn der Studie (ja, nein)*

*Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung.

Zusätzlich für das Dossier durchgeführte Subgruppenanalyse:

- Geografische Region („Europa“, „Amerika“ und „Asien-Pazifik oder Australien“)

Subgruppenanalysen im adjustierten indirekten Vergleich

Für den indirekten Vergleich wurden mit der Begründung der unterschiedlichen Datenverfügbarkeit keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Imputationen von fehlenden Werten wurden nicht durchgeführt.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Subgruppenanalysen

Das Dossier zu Serplulimab enthält keine Auswertungen, welche Schlüsse zu einer möglichen Effektmodifikation eines Subgruppenmerkmals zulassen (Signifikanztests für Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmalen).

Lediglich in einer Publikation zu den Ergebnissen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zum ersten Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 finden sich Ergebnisse von Interaktionstests für die präspezifizierten Subgruppen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ [5]. Da keine weiteren Interaktionstests vorliegen, sind Aussagen zu möglichen Effektmodifikationen zu den beiden späteren Datenschnitten für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ sowie für andere Endpunkte nicht möglich.

Für die Studie IMpower133 wurden die Subgruppenanalysen bereits im Addendum der Nutzenbewertung von Atezolizumab als adäquat bewertet ([9]).

Für den indirekten Vergleich wurden mit der Begründung der unterschiedlichen Datenverfügbarkeit keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D-VAS

Für die Nutzenbewertung von Atezolizumab wurde eine Auswertung der stetigen Daten der EQ-5D-VAS herangezogen [10], welche auch für die vorliegende Nutzenbewertung von Serplulimab als sachgerecht beurteilt wird.

In beiden Studien wurde der Endpunkt zu Baseline und danach alle 6 Wochen, zu Beginn jedes zweiten Behandlungszyklus erhoben (in der Studie IMpower133 zusätzlich alle 3 Wochen). In der Nutzenbewertung zu Atezolizumab wurden Daten zu Woche 12 ausgewertet, für weitere Auswertungen waren die Rücklaufquoten zu niedrig.

Sowohl in der Studie ASTRUM-005 als auch in beiden Kohorten der Studie IMpower133 lag für alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer der Studieneinschluss > 12 Wochen vor dem ersten Datenschnitt.

In der Studie ASTRUM-005 lagen die Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS (im Verhältnis zum Anteil der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als lebend bekannten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer) zu Woche 12 in beiden Studienarmen über 70 %. Nach Woche 12 lagen die Rücklaufquoten unter 70 %.

Eine Auswertung der Mittelwertsdifferenzen der stetigen Daten zu Woche 12 wird analog zur Nutzenbewertung von Atezolizumab als sachgerecht beurteilt. Allerdings wird der Endpunkt aufgrund des hohen Verzerrungspotentials nicht für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen (s. Abschnitt 2.4).

Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE)

Die Auswertungen der UE mittels Ereigniszeitanalysen werden aufgrund der variablen Behandlungsdauer mit der Studienmedikation (s. Tabelle 10) und der an die Behandlungsdauer geknüpften Zensierung der Beobachtungsdauer für diesen Endpunkt als angemessen bewertet.

Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht.

Allerdings werden die Sicherheitsendpunkte aufgrund ungleicher Operationalisierung zwischen den Studien („schwere UE“), einem hohen Verzerrungspotential (schwere UE und SUE) bzw. eingeschränkter Ergebnissicherheit bei niedrigem Verzerrungspotential (Therapieabbruch aufgrund von UE) nicht für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Auswahl der Datenschnitte für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie ASTRUM-005

Für den vorliegenden adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zieht der pU aus der Studie ASTRUM-005 die Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt vom 13. Juni 2022 heran.

Dies wird aufgrund des unklaren Verzerrungspotentials aufgrund der nicht vollständigen Angaben bezüglich der Verblindung nach dem ersten Datenschnitt als nicht sachgerecht bewertet.

Für den ersten Datenschnitt wird das Verzerrungspotential für die Studie ASTRUM-005 als niedrig bewertet. Für diesen Datenschnitt liegen vergleichbare Beobachtungszeiträume der IMpower133-Studie für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ vor (Datenschnitt 1 der globalen Kohorte und Datenschnitt 2 der China-Kohorte; vgl. Tabelle 13). Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ fehlen Angaben zur Beobachtungsdauer.

Da der zweite Datenschnitt eine längere Nachbeobachtungsdauer hat und damit eine umfassendere Beurteilung der Wirksamkeit der Studienmedikation in Hinblick auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ermöglicht, werden die Ergebnisse des direkten (Placebo-adjustierten) Vergleichs zum zweiten Datenschnitt im Ergebnisteil (Abschnitt 3) aus Transparenzgründen und der Vollständigkeit halber zusätzlich zum ersten Datenschnitt dargestellt. Für einen adjustierten indirekten Vergleich ist allerdings für diesen Datenschnitt die Anforderung an die Ergebnissicherheit nicht erfüllt (s. Tabelle 9).

Der dritte Datenschnitt mit einer Beobachtungsdauer von insgesamt 42 Monaten ist für den indirekten Vergleich nicht geeignet, da in der Studie IMpower133 kein Datenschnitt mit einer ähnlich langen Beobachtungsdauer verfügbar ist.

Studie IMpower133

Aus der Studie IMpower133 wählt der pU Daten aus dem ersten Datenschnitt der globalen Kohorte der IMpower133-Studie aus. Dies ist aufgrund der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeit im Vergleich zum zweiten Datenschnitt der ASTRUM-005-Studie für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nicht sachgerecht. Stattdessen werden für den adjustierten indirekten Vergleich jeweils die Datenschnitte mit vergleichbarer medianer Beobachtungsdauer als adäquat angesehen. Dies sind der jeweils erste Datenschnitt aus ASTRUM-005 und der globalen Kohorte aus IMpower133 und Datenschnitt 2 aus der China-Kohorte, sowie der jeweils zweite Datenschnitt aus ASTRUM-005 und der globalen IMpower133-Kohorte sowie Datenschnitt 3 aus der China-Kohorte (vgl. Tabelle 10).

Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs

Hinsichtlich der Ähnlichkeit der beiden Studien ergeben sich in der Gesamtschau einige Unterschiede, die vor allem die Charakteristika der Studienpopulationen und die Operationalisierung des Endpunkts „schwere UE“ betreffen. Diese Unterschiede zwischen den Studien führen jedoch nicht dazu, die Ähnlichkeitsannahme der Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich grundsätzlich infrage zu stellen.

Allerdings werden die Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkte aufgrund eines hohen Verzerrungspotentials (EQ-5D-VAS und SUE) oder eingeschränkter Ergebnissicherheit bei niedrigem Verzerrungspotential (Therapieabbruch aufgrund von UE) nicht für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist zum zweiten Datenschnitt der ASTRUM-005-Studie aufgrund der nicht vollständigen Angaben bezüglich der Verblindung nach dem ersten Datenschnitt das Verzerrungspotential unklar, weshalb dieser Endpunkt ebenfalls nicht die Anforderung an die Ergebnissicherheit für einen adjustierten indirekten Vergleich erfüllt.

Zum ersten Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 wird der Endpunkt „Gesamtüberleben“ hingegen mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet und kann für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

Die Auswertungen des pU zum adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ sind nicht sachgerecht. Zum einen wird die China-Kohorte der IMpower133-Studie in den vorgelegten Auswertungen nicht berücksichtigt. Zum anderen werden nicht die Daten des ersten Datenschnitts der ASTRUM-005-Studie verwendet.

Aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit werden im Folgenden dennoch die Ergebnisse der direkten (placebokontrollierten) Vergleiche der beiden Studien dargestellt, soweit die Endpunkte eine vergleichbare Operationalisierung aufweisen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 10 enthält allgemeine Angaben der beiden Studien ASTRUM-005 und IMpower133 zu den Datenschnitten mit vergleichbaren Beobachtungszeiträumen. Die mediane Behandlungsdauer in Monaten war über die Datenschnitte vergleichbar.

Patientinnen und Patienten im Serplulimab-Arm der ASTRUM-005-Studie hatten zu beiden Datenschnitten im Median 8 Behandlungszyklen mit Serplulimab (Minimum 1 Zyklus und Maximum 42 Zyklen zu Datenschnitt 2) und 6 Zyklen Placebo im Placebo-Arm (Minimum 1 Zyklus und Maximum 46 Zyklen zu Datenschnitt 2) durchlaufen. Die mediane Anzahl an Behandlungszyklen für die Chemotherapie betrug in beiden Studienarmen zu beiden Datenschnitten 4 (Minimum 1 und Maximum 5 Zyklen).

Tabelle 10: Allgemeine Angaben; Studie ASTRUM-005 und Studie IMpower133

Allgemeine Angaben	ASTRUM-005		IMpower133 globale Kohorte		IMpower133 China-Kohorte		IMpower133 Gesamt	
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 201)	Placebo + CE (N = 202)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 53)	Atezolizumab + CE (N = 258)	Placebo + CE (N = 255)
<i>Analysepopulation, n (%)</i>								
ITT-Population ¹⁾	389 (100)	196 (100)	201 (100)	202 (100)	57 (100)	53 (100)	258 (100)	255 (100)
Sicherheitspopulation ¹⁾	389 (100)	196 (100)	198 (98,5) ²⁾	196 (97,0) ²⁾	56 (98,2)	53 (100)	254 (98,4)	249 (97,6)
<i>Abbruch der Teilnahme an der Studie, n (%)</i>								
DS 1 ³⁾								
Gesamt	161 (41,4)	110 (56,1)	142 (70,6)	142 (70,3)	35 (61,4)	34 (64,2)	177 (68,6)	176 (69,0)
Aufgrund von:								
Tod	146 (37,5)	100 (51,0)	101 (50,2)	132 (65,3)	31 (54,4)	30 (56,6)	132 (51,2)	162 (63,5)
Lost-to-Follow-up	0	0	3 (1,5)	1 (0,5)	0	1 (1,9)	3 (1,2)	2 (0,8)
Entzug der Einverständniserklärung	15 (3,9)	10 (5,1)	18 (9,0)	9 (4,5)	3 (5,3)	3 (5,7)	21 (8,14)	12 (4,7)
Ärztliche Entscheidung	0	0	2 (1,0)	0	1 (1,8)	0	2 (0,8)	0
DS 2 ⁴⁾								
Gesamt	247 (63,5)	153 (78,1)	161 (80,1)	172 (85,1)				
Aufgrund von:								
Tod	224 (57,6)	140 (71,4)	138 (68,7)	158 (78,2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Lost-to-Follow-up	5 (1,3)	3 (1,5)	3 (1,5)	2 (1)				
Entzug der Einverständniserklärung	18 (4,6)	10 (5,1)	18 (9,0)	12 (5,9)				
Ärztliche Entscheidung	0	0	2 (1,0)	-				

Allgemeine Angaben	ASTRUM-005		IMpower133 globale Kohorte		IMpower133 China-Kohorte		IMpower133 Gesamt	
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 201)	Placebo + CE (N = 202)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 53)	Atezolizumab + CE (N = 258)	Placebo + CE (N = 255)
<i>Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)⁵⁾</i>								
DS 1 ³⁾								
Gesamt	292 (75,1)	173 (88,3)	175 (88,4)	185 (94,4)	52 (92,9)	51 (96,2)	227 (88,0)	236 (92,6)
Aufgrund von:								
UE	27 (6,9)	10 (5,1)						
Krankheitsprogression	201 (51,7)	130 (66,3)						
Geringe Compliance	3 (0,8)	1 (0,5)						
Entscheidung Ärztin/Arzt	8 (2,1)	5 (2,6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Lost-to-Follow-up	0	0						
Tod	14 (3,6)	10 (5,1)						
Protokollverletzung	2 (0,5)	1 (0,5)						
Entzug der Einverständniserklärung	33 (8,5)	15 (7,7)						
Andere	4 (1,0)	1 (0,5)						
DS 2 ⁴⁾								
Gesamt	337 (86,6)	189 (96,4)	184 (91,9)	196 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Aufgrund von:								
UE	33 (8,5)	12 (6,1)						
Krankheitsprogression	233 (59,9)	142 (72,4)						
Geringe Compliance	3 (0,8)	2 (1,0)						
Entscheidung Ärztin/Arzt	8 (2,1)	5 (2,6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Lost-to-Follow-up	1 (0,3)	0						
Tod	15 (3,9)	10 (5,1)						
Protokollverletzung	2 (0,5)	1 (0,5)						
Entzug der Einverständniserklärung	37 (9,5)	15 (7,7)						
Andere	5 (1,3)	2 (1,0)						

	ASTRUM-005		IMpower133 globale Kohorte		IMpower133 China-Kohorte		IMpower133 Gesamt	
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 201)	Placebo + CE (N = 202)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 53)	Atezolizumab + CE (N = 258)	Placebo + CE (N = 255)
Allgemeine Angaben								
<i>Behandlungsdauer (Gesamt) in Monaten^{5,6)}</i>								
DS 1 ³⁾								
Mittelwert (SD)	6,7 (4,7)	4,8 (3,4)	5,7 (4,4)	5,0 (3,5)	5,1 (3,9)	4,2 (2,1)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	5,5 (0,03; 26,9)	4,1 (0,03; 26,5)	4,7 (0; 21)	4,1 (0; 21)	3,7 (0,0; 17,0)	3,7 (1,0; 12,0)		
DS 2 ⁴⁾								
Mittelwert (SD)	8,0 (6,8)	5,25 (4,5)	k. A.	k. A.	5,5 (4,9)	4,2 (2,1)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	5,5 (0,03; 34,8)	4,1 (0,03; 34,8)			3,7 (0,0; 24,5)	3,7 (1,0; 12,0)		
<i>Weiterbehandlung mit Serplulimab/Atezolizumab/ Placebo nach Krankheitsprogression⁷⁾, n (%)</i>								
DS 1 ³⁾	88 (22,6)	44 (22,4)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
DS 2 ⁴⁾	101 (26,0)	46 (23,5)						
<i>Beobachtungsdauer in Monaten</i>								
<i>Endpunkt „Gesamtüberleben“</i>								
DS 1 ³⁾								
Median [95%-KI]	12,3 [11,7; 12,9] ⁸⁾		13,9	13,2	14,3	14,0	k. A.	k. A.
Min; Max	k. A.		k. A.	k. A.	0,0; 19,4	0,9; 20,8		
DS 2 ⁴⁾								
Median [95%-KI]	19,75 [19,09; 20,63] ⁸⁾		23,1 [k. A.]	22,6 [k. A.]	21,9 [k. A.]	20,5 [k. A.]		
Min; Max	k. A.		0,0; 29,5	0,0; 30,7	0,0; 24,5	0,9; 26,5		

Allgemeine Angaben	ASTRUM-005		IMpower133 globale Kohorte		IMpower133 China-Kohorte		IMpower133 Gesamt	
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 201)	Placebo + CE (N = 202)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 53)	Atezolizumab + CE (N = 258)	Placebo + CE (N = 255)
Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ DS 1 ³⁾ / DS 2 ⁴⁾ Median [95%-KI] Min; Max	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. k. A.

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.5.3.

²⁾ Eine Person aus dem Placebo Arm erhielt fälschlicherweise Atezolizumab und wurde daher in der Sicherheitspopulation dem Atezolizumab-Arm zugeordnet.

³⁾ Für die Gegenüberstellung der Ergebnisse wurden Datenschnitte mit vergleichbaren Beobachtungszeiträumen ausgewählt. Studie ASTRUM-005: 1. DS vom 22.10.2021; Studie IMpower133 globale Kohorte: 1. DS vom 24.04.2018; Studie IMpower133 China-Kohorte: 2. DS vom 24.01.2019.

⁴⁾ Für die Gegenüberstellung der Ergebnisse wurden Datenschnitte mit vergleichbaren Beobachtungszeiträumen ausgewählt. Studie ASTRUM-005: 2. DS vom 13.06.2022; Studie IMpower133 globale Kohorte: 2. DS vom 24.01.2019; Studie IMpower133 China-Kohorte: 3. DS vom 31.07.2019.

⁵⁾ Angaben basieren auf der jeweiligen Sicherheitspopulation.

⁶⁾ Eigene Berechnung für die Studie ASTRUM-005 (im Dossier ist die Behandlungsdauer in Wochen angegeben).

⁷⁾ Die Fortführung der Studienmedikation nach erster Krankheitsprogression war in beiden Studien möglich, sofern ein klinischer Nutzen zu erwarten war (zu den Voraussetzungen s. Tabelle 5).

⁸⁾ Im Dossier finden sich keine separaten Angaben zur Beobachtungsdauer für die beiden Studienarme der Studie ASTRUM-005.

Abkürzungen: CE: Carboplatin + Etoposid; DS: Datenschnitt; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation der Studien ASTRUM-005 und IMpower133; ITT-Population

Charakterisierung der Studienpopulation	ASTRUM-005		IMpower133 globale Kohorte		IMpower133 China-Kohorte		IMpower133 Gesamt	
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizu- mab + CE (N = 201)	Placebo + CE (N = 202)	Atezolizu- mab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 53)	Atezolizu- mab + CE (N = 258)	Placebo + CE (N = 255)
<i>Alter (Jahre)</i>								
MW (SD)	61,0 (8,64)	61,1 (8,75)	63,8 (8,8)	63,6 (9,0)	59,7 (9,1)	60,7 (8,8)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	63,0 (28; 76)	62,0 (31; 83)	64,0 (28; 90)	64,0 (26; 87)	61,0 (25; 76)	63,0 (37; 79)		
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)¹⁾</i>								
< 65	236 (60,7)	119 (60,7)	111 (55,2)	106 (52,5)	41 (71,9)	35 (66,0)	152 (58,9)	141 (55,3)
≥ 65	153 (39,3)	77 (39,3)	90 (44,8)	96 (47,5)	16 (28,1)	18 (34,0)	106 (41,1)	114 (44,7)
<i>Geschlecht, n (%)²⁾</i>								
Männlich	317 (81,5)	164 (83,7)	129 (64,2)	132 (65,3)	46 (80,7)	41 (77,4)	175 (67,8)	173 (67,8)
Weiblich	72 (18,5)	32 (16,3)	72 (35,8)	70 (34,7)	11 (19,3)	12 (22,6)	83 (32,2)	82 (32,2)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>								
Kaukasisch/weiß	127 (32,6)	57 (29,1)	163 (81,1)	159 (78,7)	-	-	163 (53,2)	159 (62,4)
Asiatisch	262 (67,4)	139 (70,9)	33 (16,4)	36 (17,8)	57 (100)	53 (100)	90 (34,9)	89 (34,9)
Andere	-	-	5 (2,5)	7 (3,5)	-	-	5 (1,9)	7 (2,7)
<i>Region, n (%)</i>								
Europa (geografisch)	k. A.	k. A.	116 (57,7)	107 (53,0)	-	-	116 (45,0)	107 (41,9)
EMEA	4 (1,0)	3 (1,5)	k. A.	k. A.	-	-	k. A.	k. A.
Europa/Asien (geografisch, nicht EMEA) ³⁾	123 (31,6)	54 (27,6)	k. A.	k. A.	-	-	k. A.	k. A.
Amerika	-	-	45 (22,4)	55 (27,2)	-	-	45 (17,4)	55 (21,6)
Asien/Pazifik oder Australien	262 (67,4)	139 (70,9)	40 (19,9)	40 (19,8)	57 (100)	53 (100)	97 (37,6)	93 (36,5)
<i>Baseline ECOG-PS, n (%)²⁾</i>								
0	71 (18,3)	32 (16,3)	73 (36,3)	67 (33,2)	7 (12,3)	2 (3,8)	80 (31,0)	69 (27,1)
1	318 (81,7)	164 (83,7)	128 (63,7)	135 (66,8)	50 (87,7)	51 (96,2)	178 (69,0)	186 (72,9)

Charakterisierung der Studienpopulation	ASTRUM-005		IMpower133 globale Kohorte		IMpower133 China-Kohorte		IMpower133 Gesamt	
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 201)	Placebo + CE (N = 202)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 53)	Atezolizumab + CE (N = 258)	Placebo + CE (N = 255)
<i>Raucherstatus, n (%)</i>								
Niemals	81 (20,8)	35 (17,9)	9 (4,5)	3 (1,5)	13 (22,8)	13 (24,5)	22 (8,5)	16 (6,3)
Aktuell	102 (26,2)	47 (24,0)	74 (36,8)	75 (37,1)	9 (15,8)	10 (18,9)	83 (32,2)	85 (33,3)
Früher	206 (53,0)	114 (58,2)	118 (58,7)	124 (61,4)	35 (61,4)	30 (56,6)	153 (59,3)	154 (60,4)
<i>PD-L1-Expressionsniveau, n (%)¹⁾</i>								
Negativ (TPS < 1 %)	308 (79,2)	152 (77,6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Positiv (TPS ≥ 1 %)	64 (16,5)	35 (17,9)						
Nicht auswertbar/nicht verfügbar	17 (4,4)	9 (4,6)						
<i>Hirnmetastasen zu Baseline, n (%)^{1),2)}</i>								
Ja	51 (13,1)	27 (13,8)	17 (8,5)	18 (8,9)	2 (3,5)	2 (3,8)	19 (7,4)	20 (7,8)
Nein	338 (86,9)	169 (86,2)	184 (91,5)	184 (91,1)	55 (96,5)	51 (96,2)	239 (92,6)	235 (92,2)
<i>Tumorstadium, bei Studienbeginn, n (%)⁴⁾</i>								
III	33 (8,5)	18 (9,2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
IV	318 (81,7)	155 (79,1)						
Unbekannt	38 (9,8)	23 (11,7)						
<i>Metastasierter Tumor, n (%)</i>								
Ja	378 (97,2)	187 (95,4)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nein	11 (2,8)	9 (4,6)						

¹⁾ Stratifizierungsfaktor der Studie ASTRUM-005.

²⁾ Stratifizierungsfaktor der Studie IMpower133.

³⁾ Nicht-asiatische (kaukasisch/weiße) Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer aus der Studie ASTRUM-005, welche in Georgien, Russland, der Türkei und der Ukraine rekrutiert wurden.

⁴⁾ Es ist nicht berichtet, nach welchem Klassifikationssystem diese Einteilung erfolgte. Für den Studienbericht der ASTRUM-005-Studie wurde eine Re-Klassifikation der Tumorstadien bei Studienbeginn nach dem AJCC-System der NCCN-Leitlinie vorgenommen. Demnach war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Stadium III in beiden Studienarmen etwas höher (15 % im Serplulimab-Arm und 18 % im Placebo-Arm) und der Anteil mit Stadium IV geringer (85 % im Serplulimab-Arm und 82 % im Placebo-Arm).

Abkürzungen: AJCC: American Joint Commission on Cancer; CE: Carboplatin + Etoposid; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; SD: Standardabweichung; TPS: Tumorproportionswert.

Protokollverletzungen

Anhand der in den Studien ASTRUM-005 und IMpower133 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Folgetherapien

Tabelle 12 stellt die Folgetherapien aus der Studie IMpower133 dar.

Für die Studie ASTRUM-005 sind im Dossier keine eindeutigen Angaben zu den Folgetherapien zu finden (vgl. Abschnitt 2.5.2).

Tabelle 12: Folgetherapien; Studie ASTRUM-005 und Studie IMpower133; ITT-Population

Folgetherapien	ASTRUM-005		IMpower133 globale Kohorte DS 2 vom 24.01.2019		IMpower133 China-Kohorte ¹⁾ DS 1 vom 29.10.2018		IMpower133 Gesamt	
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 201)	Placebo + CE (N = 202)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 53)	Atezolizumab + CE (N = 258)	Placebo + CE (N = 255)
Erhalt mindestens einer Folgetherapie, n (%)	k. A.	k. A.	110 (54,7)	125 (61,9)	32 (56,1)	32 (60,4)	142 (55,0)	157 (61,6)
Art der Folgetherapien, n (%)								
Chemotherapie + Nichtanthrazyklin			86 (42,8)	99 (49,0)	31 (54,4)	29 (54,7)	117 (45,4)	128 (50,2)
Chemotherapie + Anthrazyklin	k. A.	k. A.	38 (18,9)	51 (25,2)	0 (0)	0 (0)	38 (14,7)	51 (20,0)
Immuntherapie			7 (3,5)	17 (8,4)	1 (1,8)	0 (0)	8 (3,1)	17 (6,7)
Zielgerichtete Therapie			2 (1,0)	1 (0,5)	2 (3,5)	9 (17,0)	4 (1,6)	10 (3,9)
Biologikum			0	0	0	1 (1,9)	0	1 (0,4)
Andere			3 (1,5)	3 (1,5)	2 (3,5)	1 (1,9)	5 (1,9)	4 (1,6)

¹⁾ Die Angaben sind dem Addendum der Nutzenbewertung zu Atezolizumab entnommen [9]. Sie liegen für die China-Kohorte lediglich für den ersten Datenschnitt vom 29.10.2018 vor.

Abkürzungen: CE: Carboplatin + Etoposid; DS: Datenschnitt; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe.

3.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ zum ersten Datenschnitt aus der Studie ASTRUM-005 ist grundsätzlich für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet (s. Abschnitt 2.5).

Für den ersten Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 legt der pU keinen adjustierten indirekten Vergleich mit Datenschnitten mit vergleichbarer Beobachtungszeit aus der Gesamtkohorte der Studie IMpower133 vor.

Zum zweiten Datenschnitt liegt für den Endpunkt in der Studie ASTRUM-005 ein unklares Verzerrungspotential vor, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass nach der Interimsanalyse einige Patientinnen und Patienten und/oder das Studienpersonal vorzeitig bezüglich der Zuteilung zu den Studienarmen entblindet wurden und eine Behandlung über einen Progress hinaus erfolgen konnte. Von daher erfüllt der Endpunkt zu diesem Datenschnitt nicht die Anforderung an die Ergebnissicherheit für einen adjustierten indirekten Vergleich.

Aus Transparenzgründen werden in Tabelle 13 die Ergebnisse der direkten (Placebo-) Vergleiche zu beiden Datenschnitten dargestellt. Dabei wurden Datenschnitte mit jeweils vergleichbaren Beobachtungszeiträumen aus den 3 Kohorten nebeneinandergestellt.

Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“

In der Studie ASTRUM-005 wurden für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für verschiedene präspezifizierte Subgruppen Interaktionstests durchgeführt [5]. Alle Interaktionsterme waren nicht signifikant. Es wird nicht davon ausgegangen, dass sich der Effekt der Intervention auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zwischen den Subgruppen unterscheidet.

In der Studie IMpower133 ergaben sich keine signifikanten Interaktionen für das Gesamtüberleben [9].

Tabelle 13: Gesamtüberleben, RCT, indirekter Vergleich: Serplulimab vs. Atezolizumab; ITT-Population

Gesamtüberleben	ASTRUM-005		IMpower133 globale Kohorte		IMpower133 China-Kohorte		IMpower133 Gesamt	
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 201)	Placebo + CE (N = 202)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 53)	Atezolizumab + CE (N = 258)	Placebo + CE (N = 255)
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten (min; max) ¹⁾ DS 1 ²⁾ DS 2 ³⁾	12,3 (k. A.) 19,8 (k. A.)		13,9 (k. A.) 23,1 (0,0; 29,5)	13,2 (k. A.) 22,6 (0,0; 30,7)	14,3 (0,0; 19,4) 21,9 (0,0; 24,5)	14,0 (0,9; 20,8) 20,5 (0,9; 26,5)	k. A.	k. A.
Tod, n (%) DS 1 ²⁾ DS 2 ³⁾	146 (37,5) 223 (57,3)	100 (51,0) 140 (71,4)	104 (51,7) 142 (70,6)	134 (66,3) 160 (79,2)	31 (54,4) 41 (71,9)	30 (56,6) 41 (77,4)	135 (52,3) 183 (70,9)	164 (64,3) 201 (78,8)
Zensurierungen, n (%) DS 1 ²⁾ Gesamt Lebend Lost-to-Follow-up DS 2 ³⁾ Gesamt Lebend Lost-to-Follow-up	243 (62,5) 228 (58,6) 15 (3,9) 166 (42,7) 142 (36,5) 24 (6,2)	96 (49,0) 86 (43,9) 10 (5,1) 56 (28,6) 43 (21,9) 13 (6,6)	97 (48,3) k. A.	68 (33,7) k. A.	26 (45,6) k. A.	23 (43,4) k. A.	123 (47,7) k. A.	91 (35,7) k. A.
Medianes Überleben in Monaten [95%-KI] ⁴⁾ DS 1 ²⁾ DS 2 ³⁾	15,4 [13,3; n. a.] 15,8 [14,1; 17,6]	10,9 (9,96; 14,3) 11,1 [9,96; 12,4]	12,3 [10,8; 15,9] 12,3 [10,8; 15,8]	10,3 [9,3; 11,3] 10,3 [9,3; 11,3]	11,4 [8,8; 19,4] 11,4 [8,8; 15,4]	11,9 [10,0; 16,1] 11,9 [10,0; 14,7]	k. A.	k. A.

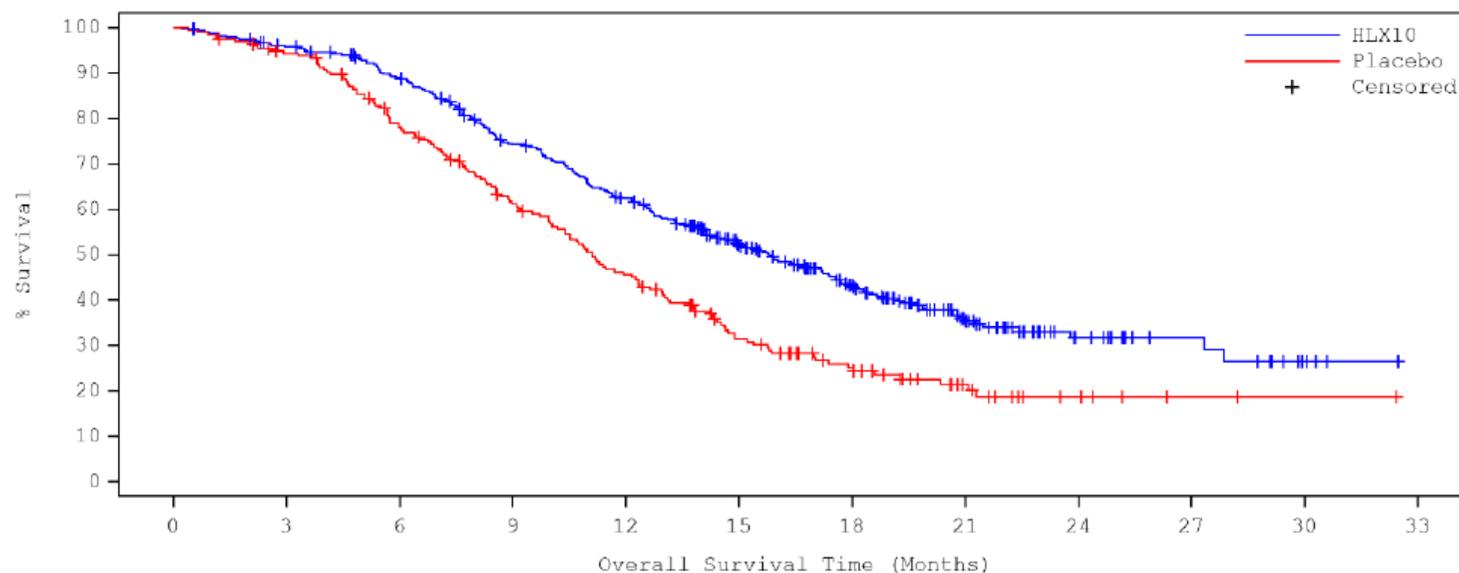
Gesamtüberleben	ASTRUM-005		IMpower133 globale Kohorte		IMpower133 China-Kohorte		IMpower133 Gesamt	
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 201)	Placebo + CE (N = 202)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 53)	Atezolizumab + CE (N = 258)	Placebo + CE (N = 255)
Direkter Vergleich								
DS 1 ²⁾							k. A.	
HR [95%-KI] ⁵⁾	0,63 [0,49; 0,82]		0,70 [0,54; 0,91]		1,04 [0,63; 1,73]			
p-Wert ⁶⁾	< 0,001		0,0069		0,865			
DS 2 ³⁾								
HR [95%-KI] ⁵⁾	0,62 [0,50; 0,76]		0,76 [0,60; 0,95]		0,93 [0,60; 1,43]		0,79 [0,65; 0,97] ⁷⁾	
p-Wert ⁶⁾	< 0,001		0,015		0,734		0,026	
Indirekter Vergleich über den Brückenkomparator: Serplulimab + CE vs. Atezolizumab + CE⁸⁾								
DS 1 ²⁾					k. A.			
DS 2 ³⁾					_9)			
Gesamtüberleben nach DS 1 ²⁾								
12 Monaten, %	61	48	51,7	38,2				
[95%-KI]	[55; 66]	[40; 56]	[44,4; 59,0]	[31,2; 45,3]				
24 Monaten, %	43	8	n. a.	n. a.				
[95%-KI]	[34; 52]	[1; 27]	[n. a.; n. a.]	[n. a.; n. a.]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
DS 2 ³⁾								
12 Monaten, %	63	46	51,9	39,0				
[95%-KI]	[57; 0,67]	[38; 53]	[44,6; 59,1]	[32,1; 45,9]				
24 Monaten, %	32	19	22,0	16,8				
[95%-KI]	[26; 38]	[13; 26]	[15,7; 28,3]	[11,3; 22,2]				

¹⁾ Für die Studie IMpower133 basieren diese Angaben auf der Sicherheitspopulation (globale Kohorte: N = 198 im Atezolizumab-Arm und N = 196 im Placebo-Arm).

²⁾ Für die Gegenüberstellung der Ergebnisse wurden Datenschnitte mit vergleichbaren Beobachtungszeiträumen ausgewählt. Studie ASTRUM-005: 1. DS vom 22.10.2021; Studie IMpower133 globale Kohorte: 1. DS vom 24.04.2018; Studie IMpower133 China-Kohorte: 2. DS vom 24.01.2019.

- ³⁾ Für die Gegenüberstellung der Ergebnisse wurden Datenschnitte mit vergleichbaren Beobachtungszeiträumen ausgewählt. Studie ASTRUM-005: 2. DS vom 13.06.2022; Studie IMpower133 globale Kohorte: 2. DS vom 24.01.2019; Studie IMpower133 China-Kohorte: 3. DS vom 31.07.2019.
- ⁴⁾ Studie ASTRUM-005: Kaplan-Meier-Methode, Berechnung des 95%-KI mittels Brookmeyer-Crowley-Methode. Studie IMpower133: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn (globale Kohorte) bzw. Geschlecht (China-Kohorte).
- ⁵⁾ Cox proportional hazards Modell. Studie ASTRUM-005: Stratifiziert nach PD-L1-Expressionsniveau (negativ, positiv, nicht evaluierbar / nicht vorhanden), Hirnmetastasen (ja, nein) und Alter (≥ 65 , < 65 Jahre). Studie IMpower133: stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-PS zu Therapiebeginn (globale Kohorte) bzw. nach Geschlecht (China-Kohorte).
- ⁶⁾ Stratifizierter Log-Rank-Test.
- ⁷⁾ Meta-Analyse mit festem Effekt. Quelle: Addendum zur Nutzenbewertung von Atezolizumab [9].
- ⁸⁾ Indirekter Vergleich nach Bucher [4].
- ⁹⁾ Es liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor (s. Abschnitt 2.5.3).

Abkürzungen: CE: Carboplatin + Etoposid; DS: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: Randomized controlled trial.

Figure 32: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (ITT)


N at Risk (Censored)

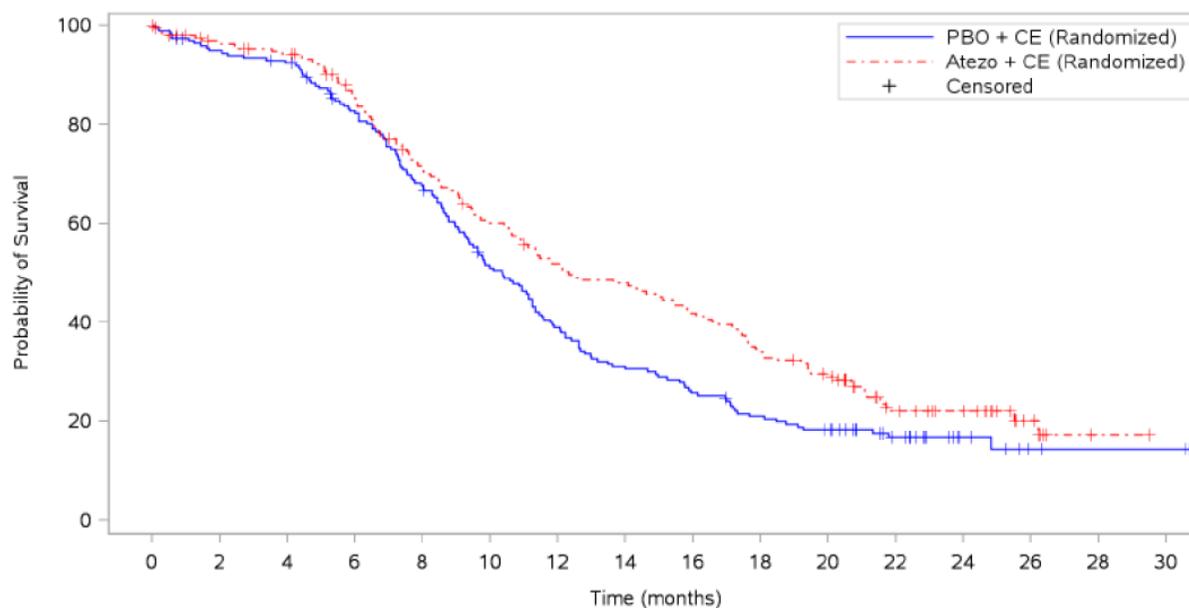
HLX10	389 (0)	368 (5)	335 (12)	273 (19)	227 (22)	163 (50)	108 (80)	54 (118)	22 (146)	12 (156)	4 (162)	0 (166)
Placebo	196 (0)	181 (4)	146 (8)	111 (12)	82 (13)	50 (21)	32 (30)	16 (42)	6 (50)	2 (54)	1 (55)	0 (56)

Abbreviation: ITT=intent to treat.

Source: [U_Figure 14.2.2.5.1](#)

Abkürzungen: HLX10: Serplulimab; ITT: Intention-to-Treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben. Studie ASTRUM-005, ITT-Population, 2. Datenschnitt vom 13.06.2022. (Quelle: Dossier des pU [14]).



Patients at risk	202194189186183171160146131114	97	88	74	63	58	55	49	45	39	36	33	26	20	12	8	6	3	2	2	2											
PBO + CE (Randomized)	201191187182180174159142130121109101	93	87	86	81	75	71	61	57	51	39	28	25	21	13	8	2	1	1													
Patients censored																																
PBO + CE (Randomized)		0	3	3	3	4	6	8	8	8	9	10	10	10	10	10	11	11	11	12	19	23	31	35	36	39	40	40	40	40		
Atezo + CE (Randomized)		0	6	8	10	10	12	15	16	17	17	18	18	19	19	19	19	19	19	19	19	20	21	29	33	36	40	48	52	57	58	58

Clinical cut-off: 24Jan2019

Abkürzungen: Atezo: Atezolizumab; CE: Carboplatin + Etoposid; ITT: Intention-to-Treat; PBO: Placebo; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben. Studie IMpower133 – globale Kohorte, ITT-Population, 2. Datenschnitt vom 24.01.2019. (Quelle: Modul 4 des Dossiers zu Atezolizumab [12]).

3.3 Morbidität

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Der pU legt keine Auswertungen für diesen Endpunkt vor. Abweichend vom pU wird eine Auswertung für diesen Endpunkt anhand der Mittelwertsdifferenzen der stetigen Daten des EQ-5D-VAS zu Woche 12 als sachgerecht beurteilt (s. Abschnitt 2.5.3). Da allerdings der Endpunkt ein hohes Verzerrungspotential in beiden Studien aufweist, wird ein indirekter adjustierter Vergleich nicht herangezogen. Im Folgenden werden in der folgenden Tabelle lediglich die Ergebnisse aus den direkten (Placebo-)Vergleichen aus beiden Studien dargestellt.

Tabelle 14: Allgemeiner Gesundheitszustand, RCT, indirekter Vergleich: Serplulimab vs. Atezolizumab; ITT-Population

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS ¹⁾	ASTRUM-005 DS 1 vom 22.10.2021		IMpower133 globale Kohorte DS 1 vom 24.04.2018		IMpower133 China-Kohorte DS 1 vom 29.10.2018		IMpower133 Gesamt	
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 201)	Placebo + CE (N = 202)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 53)	Atezolizumab + CE (N = 258)	Placebo + CE (N = 255)
Baseline n ²⁾ MW (SD)	389 75,1 (17,6)	196 73,8 (17,2)	172 63,4 (19,5)	168 65,1 (20,6)	51 77,9 (13,5)	51 77,5 (16,8)	k. A.	k. A.
Woche 12 n ²⁾ MW (SD)	315 80,4 (13,0)	145 79,7 (13,8)	132 69,8 (18,9)	146 72,1 (18,3)	38 78,2 (11,7)	42 78,10 (14,2)	k. A.	k. A.
Direkter Vergleich MD [95%-KI] p-Wert ³⁾	k. A.		-2,30 [-6,68; 2,08] k. A.		0,14 [-5,55; 5,83] k. A.		-1,39 [-4,86; 2,08] 0,431 ⁴⁾	
Indirekter Vergleich über den Brückenkompator: Serplulimab vs. Atezolizumab⁵⁾					_6)			

¹⁾ Höhere Werte bedeuten einen besseren allgemeinen Gesundheitszustand.

²⁾ Anzahl Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Werten zum Erhebungszeitpunkt.

³⁾ Berechnung des IQWiG für die Nutzenbewertung von Atezolizumab basierend auf Mittelwert und Standardabweichung zu Woche 12 [10].

⁴⁾ Berechnung des IQWiG für die Nutzenbewertung von Atezolizumab. Meta-Analyse mit festem Effekt.

⁵⁾ Indirekter Vergleich nach Bucher [4].

⁶⁾ Es liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor (s. Abschnitt 2.5.3).

Abkürzungen: CE: Carboplatin + Etoposid; DS: Datenschnitt; EQ-5D: Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; RCT: Randomized controlled trial; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala.

3.4 Lebensqualität

Dieser Endpunkt wurde in den Studien ASTRUM-005 und IMpower133 unterschiedlich operationalisiert (s. Kapitel 2.3). Daher liegt für diesen Endpunkt kein adjustierter indirekter Vergleich vor.

3.5 Sicherheit

Die Sicherheitsendpunkte werden aufgrund ungleicher Operationalisierung zwischen den Studien („schwere UE“), einem hohen Verzerrungspotential (schwere UE und SUE) bzw. eingeschränkter Ergebnissicherheit bei niedrigem Verzerrungspotential (Therapieabbruch aufgrund von UE) nicht für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Tabelle 15 stellt zusammenfassend die UE-Raten dar. Zusätzlich werden aus Transparenzgründen die in den Dossiers zu Serplulimab und Atezolizumab sowie im Addendum der Nutzenbewertung zu Atezolizumab berichteten Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum erstmaligen Eintritt eines UE) für die einzelnen UE-Kategorien jeweils für den direkten (placebokontrollierten) Vergleich innerhalb der Studien dargestellt.

Angaben zur Beobachtungsdauer in den Studienarmen in der Sicherheits-Population für die beiden Studien ASTRUM-005 und IMpower133 sind im Dossier nicht enthalten.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

Daten zu UE nach Preferred Term (PT) und SOC liegen für die China-Kohorte der IMpower133-Studie nicht vor. Für die globale Kohorte der IMpower133-Studie sowie die ASTRUM-005-Studie liegen lediglich deskriptive Auswertungen (Aufretenshäufigkeit der UE nach PT und SOC) vor und keine Ereigniszeitanalysen.

In der Studie IMpower133 wurden „schwere UE“ nur bis Tag 30 erfasst, in der Studie ASTRUM-005 bis Tag 90. Darüber hinaus war die Operationalisierung unterschiedlich: in IMpower133 umfasste diese Kategorie alle Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und 4, in ASTRUM-005 alle Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 . Daher werden für diesen Endpunkt lediglich die Daten der ASTRUM-005-Studie dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Sicherheitspopulation

	ASTRUM-005		IMpower133 - globale Kohorte		IMpower133 - China-Kohorte	
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 198)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 52)
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)
Personen mit mindestens einem ...						
UE (ergänzend dargestellt) DS 1 ¹⁾	k. A. 372 (95,6)	k. A. 191 (97,4)	k. A. 198 (100,0)	k. A. 189 (96,4)	k. A. k. A.	k. A. k. A.
DS 2 ²⁾	k. A. 373 (95,9)	k. A. 191 (97,4)	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. 57 (100)	k. A. 52 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3						
DS 1 ¹⁾	k. A. 321 (82,5)	k. A. 157 (80,1)	k. A. ⁵⁾	k. A. ⁵⁾	k. A. ⁵⁾	k. A. ⁵⁾
DS 2 ²⁾	k. A. 314 (80,7) ³⁾	k. A. 153 (78,1) ⁴⁾				
Direkter Vergleich						
DS 1 ¹⁾ HR [95%-KI] ^{6), 7)} p-Wert ⁸⁾	k. A. k. A.			k. A. ⁵⁾		
DS 2 ²⁾ HR [95%-KI] ^{6), 7)} p-Wert ⁸⁾	1,00 [0,82; 1,21] k. A.					

	ASTRUM-005		IMpower133 - globale Kohorte		IMpower133 - China-Kohorte	
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 198)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 52)
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]					
Personen mit mindestens einem ...	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)					
SUE						
DS 1 ¹⁾	k. A. 136 (35,0)	k. A. 69 (35,2)	k. A. 74 (37,4)	k. A. 68 (34,7)	k. A. k. A.	k. A. k. A.
DS 2 ²⁾	k. A. 146 (37,5)	k. A. 71 (36,2)	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. 21 (36,8)	k. A. 14 (26,9)
Direkter Vergleich						
DS 1 ¹⁾						
HR [95%-KI] ^{6), 7)}	k. A.		1,16 [0,86; 1,56] ⁹⁾			
p-Wert ⁸⁾	k. A.		k. A.			
DS 2 ²⁾						
HR [95%-KI] ^{6), 7)}	0,89 [0,66; 1,18]					
p-Wert ⁸⁾	k. A.					
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte^{10), 11)}						
DS 1 ¹⁾	k. A. 31 (8,0)	k. A. 15 (7,7)	k. A. 22 (11,1)	k. A. 6 (3,1)	k. A. k. A.	k. A. k. A.
DS 2 ²⁾	k. A. 38 (9,8)	k. A. 18 (9,2)	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. 7 (12,3)	k. A. 0 (0)

	ASTRUM-005		IMpower133 - globale Kohorte		IMpower133 - China-Kohorte	
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 198)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 52)
Personen mit mindestens einem ...	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)
Direkter Vergleich DS 1 ¹⁾ HR [95%-KI] ^{6), 7)} p-Wert ⁸⁾ DS 2 ²⁾ HR [95%-KI] ^{6), 7)} p-Wert ⁸⁾	k. A. k. A. 0,81 [0,46; 1,43] k. A.		3,42 [1,38; 8,48] 0,005		- 0,010 ¹²⁾	

¹⁾ Für die Gegenüberstellung der Ergebnisse wurden Datenschnitte mit vergleichbaren Beobachtungszeiträumen ausgewählt. Studie ASTRUM-005: 1. DS vom 22.10.2021; Studie IMpower133 globale Kohorte: 1. DS vom 24.04.2018; Studie IMpower133 China-Kohorte: 2. DS vom 24.01.2019.

²⁾ Für die Gegenüberstellung der Ergebnisse wurden Datenschnitte mit vergleichbaren Beobachtungszeiträumen ausgewählt. Studie ASTRUM-005: 2. DS vom 13.06.2022; Studie IMpower133 globale Kohorte: 2. DS vom 24.01.2019; Studie IMpower133 China-Kohorte: 3. DS vom 31.07.2019.

³⁾ Gemäß Modul 4. Unterschiedliche Angaben im Dossier: In Modul 4 sind an anderer Stelle 324 (83,3 %) schwere UE-Ereignisse genannt. Im Studienbericht sind 310 (79,7 %) schwere UE-Ereignisse genannt.

⁴⁾ Gemäß Modul 4. Unterschiedliche Angaben im Dossier: im Studienbericht sind 151 (77,0 %) schwere UE-Ereignisse genannt.

⁵⁾ In der Studie IMpower133 wurden, anders als in der Studie ASTRUM-005, nur Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und 4 der Kategorie „schwere UE“ zugeordnet.

⁶⁾ Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zum erstmaligen Eintritt eines UE) wurden mittels eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells analysiert.

⁷⁾ Die Referenz ist Placebo + Chemotherapie.

⁸⁾ Unstratifizierter Log-Rank-Test.

⁹⁾ Der gepoolte Effektschätzer für den direkten Vergleich aus der Studie IMpower133 basiert auf dem ersten Datenschnitt (24.01.2018) der globalen Kohorte und dem dritten Datenschnitt der China-Kohorte (31.07.2019). Metaanalyse mit festem Effekt.

¹⁰⁾Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie, Rücknahme der Einverständniserklärung oder bis zum Tod, je nachdem, was früher auftrat. Nach prüfärztlichem Ermessen konnte die Studienbehandlung auch nach Krankheitsprogression weiter verabreicht werden, sofern ein klinischer Nutzen zu erwarten war. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

¹¹⁾Anteil der Abbrüche mindestens einer Komponente der Studienmedikation (Serplulimab bzw. Atezolizumab und/oder Carboplatin oder Etoposid).

¹²⁾Da im Placebo-Arm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.

Abkürzungen: CE: Carboplatin + Etoposid; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus, Zulassungsstudie und Zulassungspopulation von Serplulimab

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Serplulimab ist zugelassen für das Anwendungsgebiet der Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC), in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 4,5 mg/kg Serplulimab alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität.

Zur Dosierung und Dauer der chemotherapeutischen Kombinationsbehandlung verweist die Fachinformation auf das Behandlungsschema der zulassungsbegründenden Studie ASTRUM-005, in der die Chemotherapie bestehend aus Carboplatin und Etoposid in einer Induktionsphase von bis zu 4 Zyklen jeweils an Tag 1 eines Zyklus im Anschluss an die intravenöse Anwendung von Serplulimab verabreicht wurde. Etoposid wurde zusätzlich an Tag 2 und 3 jedes Zyklus verabreicht. Carboplatin wurde mit einem AUC-Zielwert (Fläche unter der Kurve) von 5 mg/ml/min, bis zu einer maximalen Dosis von 750 mg verabreicht. Die Dosierung von Etoposid betrug 100 mg/m² Körperoberfläche. Im Anschluss an die Induktionsphase wurde Serplulimab in Monotherapie weiter verabreicht (Erhaltungstherapie) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität.

Verbindliche Vorgaben an die Dosierung und Dauer der Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid werden in der Fachinformation für Serplulimab nicht gemacht.

Design, Studienpopulation und Studienmedikation der Zulassungsstudie ASTRUM-005

Die Studie ASTRUM-005 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab in Kombination mit der Chemotherapie Carboplatin und Etoposid bei unbehandelten Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC. Sie wurde von 2019 bis 2024 durchgeführt. Eingeschlossen wurden 585 erwachsene Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC gemäß dem Staging-System der Veterans Administration Lung Study Group (VALG) mit einem ECOG-Performance-Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, die noch nicht mit einer systemischen Therapie behandelt worden waren. Patientinnen und Patienten mit aktiven (symptomatischen) oder unbehandelten Metastasen im zentralen Nervensystem wurden ausgeschlossen.

Mehr als zwei Drittel (69 %) der Studienteilnehmenden waren Asiatinnen und Asiaten, alle anderen waren kaukasisch/weiß. Davon stammten allerdings nur 7 Personen aus einem dem europäischen Wirtschaftsraum zugeordneten Land. Das mediane Alter betrug 62 Jahre (Spanne: 28 bis 83 Jahre). 230 Personen (39 %) waren \geq 65 Jahre alt und 82 % waren Männer. Einen ECOG-PS zu Baseline von 0 hatten 18 % und 82 % hatten einen Wert von 1. PD-L1-positiv waren 17 % und 13 % hatten Hirnmetastasen. Der Anteil aktueller Raucher lag bei 25 %, 20 % hatten noch nie geraucht.

Die Studienmedikation wurde nach dem in der Fachinformation beschriebenen Therapieschema in Kombination mit Carboplatin und Etoposid verabreicht, bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität (s. vorheriger Abschnitt). Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.

In der Studie (wie auch in der für den internen Vergleich herangezogenen Studie IMpower133, s. Abschnitt 4.2) konnte die Prüfmedikation Serplulimab (bzw. Atezolizumab in IMpower133) unter bestimmten Voraussetzungen auch nach einer radiologisch festgestellten Krankheitsprogression weiter verabreicht werden. Die Patientinnen und Patienten mussten dafür klinisch stabil sein, in eine Weiterbehandlung einwilligen und es musste ein fortgeführter klinischer Nutzen erwartet werden.

Diese optionale Fortführung der Studienbehandlung nach erstem Progress ist nicht fachinformationskonform. Es ist unklar, ob dies der klinischen Praxis entspricht, zumindest für einen Teil der klinisch stabilen Patientinnen und Patienten.

Die Zulassung von Serplulimab basierte auf einer präspezifizierten Interimsanalyse zum ersten Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 (22.10.2021), welche nach ca. 66 % OS-Ereignissen erfolgen sollte. Zu diesem Zeitpunkt waren 246 Todesfälle aufgetreten. Darüber hinaus liegen Ergebnisse zu 2 weiteren präspezifizierten Datenschnitten vor (13.06.2022 und 07.05.2024). Der zweite Datenschnitt wurde für die Zulassung von der EMA supportiv berücksichtigt, da das Ausmaß der Entblindung nach der Interimsanalyse unklar ist [8]. Die mediane Beobachtungsdauer für den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ betrug zur Interimsanalyse 12,3 Monate und zum zweiten Datenschnitt 19,8 Monate.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Die EMA verweist in ihrem Assessment Report für die Zulassung von Serplulimab aufgrund des sehr geringen Anteils an Europäerinnen und Europäern in der Studie ASTRUM-005 auf eine möglicherweise eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den europäischen Versorgungskontext. Weitere Auffälligkeiten sind laut dem Assessment der niedrige Anteil an Frauen in der asiatischen Subpopulation (13 %) und der unerwartet hohe Anteil an Patientinnen und Patienten, die niemals geraucht haben. Darüber hinaus war der Anteil an Personen mit positiver PD-L1-Expression fast dreimal so hoch bei den nicht-asiatischen im Vergleich zu den asiatischen Patientinnen und Patienten (29 % vs. 11 %) [8]. Allerdings gab es keine Hinweise in der Studie ASTRUM-005 auf mögliche Effektmodifikationen durch demografische oder klinische Charakteristika in der Wirksamkeit von Serplulimab, die eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den europäischen Versorgungskontext grundsätzlich in Frage stellen würden.

Die Kontrollgruppe der ASTRUM-005-Studie, „Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid“, entspricht nicht dem aktuellen deutschen Versorgungsstandard. Im vorliegenden Anwendungsgebiet empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ eine Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab) mit einem Empfehlungsgrad A [6].

4.2 Indirekter Vergleich

Der pU führt für die Ableitung des Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [4] durch, um die Wirksamkeit und Sicherheit von „Serplulimab + Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid)“ im Vergleich zu einer dem Versorgungsstandard entsprechenden Vergleichstherapie zu beurteilen.

Als Vergleichstherapie wurde vom pU ein PD-L1-Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab), in Kombination mit Carboplatin und Etoposid, ausgewählt.

Der Studienkomparator der Studie ASTRUM-005, Placebo + Chemotherapie, wurde als Brückenkompator definiert.

In einer systematischen Literatursuche wurde vom pU eine Studie, die Studie IMpower133, als geeignet für den indirekten Vergleich mit der Studie ASTRUM-005 identifiziert. In der Studie IMpower133 beinhaltete der Interventionsarm „Atezolizumab + Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid)“ und der Kontrollarm „Placebo + Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid)“. Weitere Studien wurden nicht identifiziert. Somit umfasst der indirekte Vergleich jeweils eine Studie auf jeder Seite des Vergleichs (s. Abbildung 1).

Die vom pU ausgewählte Vergleichstherapie entspricht der aktuellen Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“, die im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Chemo-Immuntherapie mit Platin/Etoposid und einem PD-L1-Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab) empfiehlt [6]. Die systematische Studienrecherche des pU scheint geeignet, den Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich abzubilden.

Im EPAR wird zudem auf eine laufende randomisierte, kontrollierte Open-label-Studie verwiesen (Studie ASTRIDE, HLX10-005-SCLC301-E), welche die Wirksamkeit und Sicherheit von „Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid“ gegenüber „Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid“ bei Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem ES-SCLC in den USA vergleicht. Ergebnisse aus dieser Studie liegen noch nicht vor. Die Studie soll im Dezember 2025 abgeschlossen werden [18]. Es wird davon ausgegangen, dass diese Studie aufgrund des direkt vergleichenden Studiendesigns potentiell eine höhere Ergebnissicherheit aufweisen kann als der indirekte Vergleich.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Bei den Studien ASTRUM-005 und IMpower133 handelt es sich um randomisierte, placebokontrollierte Studien, in denen Patientinnen und Patienten mit nach VALG diagnostiziertem ES-SCLC eingeschlossen wurden. Eine ausführliche Bewertung der Ähnlichkeit der Studien erfolgte in Abschnitt 2.5.2.

Die beiden Studien werden hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien, Design, Behandlungsschema und Brückenkomparator als hinreichend ähnlich angesehen.

Die Studienpopulationen der Studien unterscheiden sich in einigen demografischen und klinischen Charakteristika. Größere Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zeigten sich in den Merkmalen Abstammung, Geschlecht, Raucherstatus sowie im Allgemeinzustand zu Baseline (vgl. Tabelle 11). In ASTRUM-005 waren 69 % der Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung, gegenüber 35 % der gepoolten Gesamtkohorte der IMpower133-Studie. Die ASTRUM-005-Studie beinhaltete einen deutlich geringeren Anteil an Frauen als die IMpower133-Studie (18 % vs. 32 %). Der größte Unterschied betrifft den Raucherstatus. Während 20 % der Patientinnen und Patienten in der ASTRUM-005-Studie nie geraucht hat, betrug der Anteil in der gesamten IMpower133-Kohorte 7 %. Allerdings war dieser Anteil zwischen der ASTRUM-005-Kohorte, deren Studienpopulation zu zwei Dritteln aus asiatischen Patientinnen und Patienten bestand, und der China-Kohorte der IMpower133-Studie vergleichbar. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 1 zum Studieneinschluss lag in der ASTRUM-005-Studie mit 82 % höher als in der gepoolten IMpower133-Kohorte, hier lag der Anteil bei 71 % (globale Kohorte: 65 %; China-Kohorte: 92 %). Angaben zum PD-L1-Expressionsniveau wurden in der Studie IMpower133 nicht gemacht.

Diese Unterschiede in den Studienpopulationen betreffen zum Teil Charakteristika, welche als prognostische Faktoren in der Indikation „ES-SCLC“ betrachtet werden, wie Geschlecht und Allgemeinzustand nach ECOG-PS [6]. Für einen adjustierten indirekten Vergleich stellt sich vor allem die Frage, ob diese Charakteristika die Effekte der Prüfmedikation und/oder des

Komparators moderieren [4]. Falls diese Faktoren zusätzlich auch Effektmodifikatoren sind, könnte das zur Folge haben, dass die gezeigten Effekte in den Studien für den indirekten Vergleich aufgrund von Unterschieden in der Studienpopulation nicht miteinander vergleichbar wären. Es wurden weder in der ASTRUM-005-Studie noch in der IMpower133-Studie statistisch signifikante Effektmodifikationen durch eines der oben beschriebenen Merkmale, hinsichtlich derer größere Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen bestehen, gezeigt. Einschränkend ist anzumerken, dass vom pU eine statistische Prüfung möglicher Effektmodifikationen durch Subgruppenmerkmale in der Studie ASTRUM-005 lediglich für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ durchgeführt wurde. Dennoch wird nicht davon ausgegangen, dass die beschriebenen Unterschiede in den Studienpopulationen zu einer bedeutsamen Effektmodifikation in einem der Endpunkte beitragen.

Insgesamt werden die Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen als nicht so schwerwiegend eingestuft, dass sie die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme infrage stellen.

Endpunktspezifisch gab es allerdings einige Unterschiede in der Operationalisierung, weshalb nicht alle Endpunkte aus den beiden Studien für einen indirekten Vergleich verwertbar sind. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die krankheitsbezogene Symptomatik wurde in beiden Studien anhand derselben Fragebogen erfasst (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13). Allerdings mit nicht vergleichbaren Erhebungsabständen und Auswertungsstrategien, weshalb diese Endpunkte vom pU nicht berücksichtigt wurden, was als sachgerecht eingeschätzt wird.

Der Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse (UE)“ wurde unterschiedlich in beiden Studien operationalisiert, allerdings wäre hier eine vergleichbare Operationalisierung anhand der Daten möglich (s. Abschnitte 2.3.4 und 4.6). Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ liegen vergleichbare Operationalisierungen mit verwertbaren Daten zu Woche 12 in beiden Studien vor (s. Abschnitte 2.3.2 und 2.5.3).

Eine weitere wichtige Voraussetzung für die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Vergleichbarkeit der Versorgungskontexte, unter denen die Studien stattfanden. Dies betrifft vor allem die Begleittherapien sowie die Folgetherapien. Der pU macht keine Angaben zur Vergleichbarkeit der Versorgungssituation der Studienkohorten.

Die Studie IMpower133 wurde im Juni 2016 begonnen und die letzte Person im Mai 2017 (globale Kohorte) bzw. März 2018 (China-Kohorte) in die Studie eingeschlossen. Der letzte Datenschnitt, für den Daten vorliegen, lag im Januar 2019 (globale Kohorte) bzw. Juli 2019 (China-Kohorte). Die Studie ASTRUM-005 wurde 3 Jahre nach der Studie IMpower133 im September 2019 begonnen, der erste Datenschnitt im Oktober 2021 durchgeführt und der zweite Datenschnitt im Juni 2022.

In beiden Studien wurden vergleichbare Vorgaben zur Begleitmedikation gemacht. Vorgaben zu Folgetherapien – welche Auswirkungen auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ haben könnten – gab es in beiden Studien nicht. Angaben zur erhaltenen Begleitmedikation liegen nur für die Studie ASTRUM-005 vor. Die Angaben im Dossier zu den Folgetherapien in der Studie ASTRUM-005 sind inkonsistent, weshalb diese nicht mit den Folgetherapien der IMpower133-Studie verglichen werden konnten.

Hinsichtlich der Folgetherapien ist maßgeblich, dass neue Therapien für die Zweitlinienbehandlung des ES-SCLC weder durch die EMA noch von der FDA seit 2016 zugelassen worden sind. Entsprechend finden sich in der deutschen S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ auch keine seit 2016 aktualisierten Empfehlungen für die Zweitlinie. In der Erstlinie wurde Atezolizumab im März 2019 von der FDA und im September 2019 von der EU für das ES-SCLC zugelassen, gefolgt von

einem zweiten Anti-PD-L1-Antikörper für die Erstlinie, Durvalumab (Zulassung von der FDA im April 2020 und von der EU im September 2020). Mögliche Auswirkungen dieser Zulassungen auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC, die nach der Erstlinienbehandlung mit einer Immun-Chemotherapie einen Progress erfahren, sind allerdings für die hier vorliegende Fragestellung der Folgetherapien daraus nicht abzuschätzen. In der Studie ASTRUM-005 wurde eine insgesamt längere Therapiedauer der Studienbehandlung im Serplulimab-Arm im Vergleich zur Dauer der Studienbehandlung im Atezolizumab-Arm in der Studie IMpower133 beobachtet (mediane Dauer: 5,5 Monate vs. 4,7 bzw. 3,7 Monate in der globalen und der China-Kohorte der IMpower133-Studie, vgl. Tabelle 10). Es ist nicht auszuschließen, dass eine längere Therapiedauer mit dem Anti-PD-1-Antikörper Serplulimab in der Studie ASTRUM-005 teilweise auch aufgrund von größerer Erfahrung in der Behandelbarkeit von unter Immuntherapien auftretenden Nebenwirkungen begründet sein könnte.

Demgegenüber war die mediane Behandlungsdauer in den Placebo-Armen weitgehend vergleichbar (4,1 Monate in der Studie ASTRUM-005 und der globalen IMpower133-Kohorte, 3,7 Monate in der China-Kohorte).

In der Gesamtschau werden die beiden Studien als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht abzulehnen (siehe Abschnitt 2.5.2).

In beiden Studien konnte die Prüfmedikation (Serplulimab bzw. Atezolizumab) unter bestimmten Voraussetzungen auch nach einer radiologisch festgestellten Krankheitsprogression weiter verabreicht werden. Die Patientinnen und Patienten mussten dafür klinisch stabil sein, in eine Weiterbehandlung einwilligen und es musste ein fortgeführter klinischer Nutzen erwartet werden.

In der Studie ASTRUM-005 wurde bei 26 % der Patientinnen und Patienten im Serplulimab-Arm und 24 % im Placebo-Arm nach einem ersten Progress die Studienmedikation fortgeführt. Entsprechende Angaben zur Studie IMpower133 sind in den Unterlagen nicht enthalten. Da die Vorgaben für die Fortführung der Therapie in den beiden Studien vergleichbar waren, wird von einer hinreichenden Ähnlichkeit des Behandlungsschemas ausgegangen.

Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene und Auswirkungen auf den indirekten Vergleich

Auf Studienebene wird für die Studie IMpower133 ein niedriges Verzerrungspotential angenommen. Für die Studie ASTRUM-005 wird das Verzerrungspotential zum ersten Datenschnitt als niedrig bewertet. Zum zweiten Datenschnitt ist das Verzerrungspotential hingegen unklar, da nicht eindeutig beschrieben ist, auf welchem Level die Entblindung nach der zum ersten Datenschnitt durchgeführten Interimsanalyse erfolgte. Es ist nicht auszuschließen, dass auch ein Teil des Studienpersonals und/oder der Patientinnen und Patienten nach Interimsanalyse entblindet wurde.

Beim Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ wird aufgrund der hohen Anzahl von fehlenden Werten zu Woche 12 (> 10 %) sowie differentiellen Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen innerhalb der beiden Studien (> 5 % Unterschied) von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Die Sicherheitsendpunkte „schwere UE“ und SUE haben ebenfalls ein hohes Verzerrungspotential, da der Erhebungszeitraum dieser Endpunkte an die Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation gekoppelt war. Ferner sollten nach Beginn einer neuen Antikrebstherapie nur noch SUE, für welche ein Bezug zur ursprünglichen Studienmedikation gesehen wurde,

erfasst werden. Die Behandlungsdauer war in beiden Studien hoch variabel, sodass für diese Endpunkte eine potentiell informative Zensierung vorliegt.

Der Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ weist trotz niedrigem Verzerrungspotential eine geringe Ergebnissicherheit auf. Grund dafür sind konkurrierende Ereignisse, da Protokoll-gemäß ein Abbruch der Studienbehandlung aus anderen Gründen möglich war und diese vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten konnten. Nach prüfärztlichem Ermessen und mit erneutem Einverständnis der Patientinnen und Patienten konnte die Studienbehandlung auch nach Krankheitsprogression weiter verabreicht werden, sofern ein klinischer Nutzen zu erwarten war.

Da Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen per se eine geringe Ergebnissicherheit aufweisen, werden Endpunkte mit eingeschränkter Ergebnissicherheit (z. B. aufgrund eines hohen Verzerrungspotentials), nicht für den indirekten Vergleich herangezogen. Damit ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für die Morbiditäts- und Sicherheits-Endpunkte nicht erfüllt und diese sind nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich von Serplulimab mit Atezolizumab geeignet.

Auch der Endpunkt „Gesamtüberleben“ zum zweiten Datenschnitt in der Studie ASTRUM-005 weist aufgrund des unklaren Verzerrungspotentials eine eingeschränkte Ergebnissicherheit auf und ist daher nicht für den adjustierten indirekten Vergleich von Serplulimab mit Atezolizumab geeignet.

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zum ersten Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 sowie zu allen Datenschnitten in der Studie IMpower133 wird hingegen ein niedriges Verzerrungspotential angenommen.

Allerdings legt der pU für diesen Endpunkt nicht die geeigneten Auswertungen für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher vor, da ausschließlich die globale Kohorte der IMpower133-Studie, nicht aber die China-Kohorte und somit nicht die gesamte IMpower133-Kohorte berücksichtigt wurde und die Analyse nicht den ersten Datenschnitt aus der Studie ASTRUM-005 beinhaltet. Sachgerecht wäre hier ein Vergleich des ersten Datenschnitts der ASTRUM-005-Studie mit den Daten der IMpower133-Studie aus Datenschnitten mit vergleichbaren Beobachtungszeiten (erster Datenschnitt der globalen Kohorte und zweiter Datenschnitt der China-Kohorte (vgl. Tabelle 10)).

4.3 Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ liegen keine für den adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor. Die vorgelegten Auswertungen berücksichtigen nicht den ersten Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 sowie die China-Kohorte der Studie IMpower133 (siehe vorheriger Absatz).

Somit lassen sich keine Aussagen zu einem möglichen Effekt auf das Gesamtüberleben von Serplulimab im Vergleich zu Atezolizumab im Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung von ES-SCLC“ ableiten.

4.4 Morbidität

Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ liegen keine Auswertungen vor. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt in den Studien ASTRUM-005 und IMpower133 ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt. Es sind daher keine Aussagen zu einem möglichen Effekt auf den Allgemeinen Gesundheitszustand von

Serplulimab im Vergleich zu Atezolizumab bei ES-SCLC anhand der vorliegenden Daten möglich.

4.5 Lebensqualität

Für den Endpunkt Lebensqualität (in beiden Studien gemessen mit dem EORTC QLQ-C30) liegen keine Auswertungen zu einer zwischen den beiden Studien vergleichbaren Operationalisierung vor. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsintervalle in den Studien (alle 6 Wochen in der Studie ASTRUM-005 und alle 3 Wochen in der Studie IMpower133) sind Responder-Analysen, wie sie in der Studie IMpower133 durchgeführt wurden („Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“), nicht in vergleichbarer Operationalisierung in der Studie ASTRUM-005 zu realisieren. Damit ist die Ähnlichkeitsannahme für einen indirekten Vergleich nicht erfüllt. Aussagen zu einem möglichen Effekt auf die Lebensqualität von Serplulimab im Vergleich zu Atezolizumab sind daher anhand der vorliegenden aggregierten Daten nicht möglich.

4.6 Sicherheit

Die „unerwünschten Ereignisse (UE)“ in den Operationalisierungen „schwere UE“, „schwerwiegende UE (SUE)“ sowie „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ werden in der vorliegenden Bewertung nicht für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen. Bei allen UE-Kategorien sind die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt.

Generell ist bei der Interpretation der UE zu beachten, dass möglicherweise UE und Symptome, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression standen, als UE erfasst wurden. Der pU legt hier keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor.

Es wurden keine Angaben zur Beobachtungsdauer in den beiden Studien für diesen Endpunkt gemacht. Die Nachbeobachtungsdauer für die Sicherheitsendpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse (UE)“ und „schwerwiegende UE (SUE)“ war an die Dauer der Studienbehandlung gekoppelt. SUE wurden in beiden Studien bis 90 Tage nach Ende der Studienbehandlung, schwere UE in der Studie ASTRUM-005 bis 90 Tage und in der Studie IMpower133 bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung erfasst. Mit dem Beginn einer neuen Antikrebstherapie sollten nur noch Ereignisse erfasst werden, für die ein Zusammenhang mit der ursprünglichen Studienmedikation angenommen wurde.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen in der Studie ASTRUM-005 (s. Tabelle 10) ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Beobachtungsdauer für die UE-Kategorien schwere UE und SUE nach Ende der Studienbehandlung unterschiedlich war. Aufgrund dieser Unterschiede sind die berichteten Inzidenzraten der UE-Kategorien nicht vergleichbar. Der pU stellt deshalb Effektschätzer für Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum Auftreten eines UE) dar, allerdings ohne Angaben der medianen Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses einer Kategorie und ohne entsprechende Kaplan-Meier-Kurven.

Aufgrund der beschriebenen Kopplung der Nachbeobachtungsdauer an die Behandlungsdauer liegt in beiden Studien für die schweren UE und SUE eine unvollständige Beobachtung aus potentiell informativen Gründen vor, weshalb das Verzerrungspotential für die Endpunkte „schwere UE“ und SUE als hoch eingeschätzt wird.

Darüber hinaus ist die Operationalisierung der „schweren UE“ in den beiden Studien nicht vergleichbar. In der Studie IMpower133 beinhaltete diese Kategorie alle Ereignisse mit CTCAE-

Schweregrad 3 und 4. In der Studie ASTRUM-005 wurden UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 in dieser Kategorie zusammengefasst. Diese beinhaltet auch die Kategorie 5 (Ereignis, das zum Tod geführt hat). Gemäß Studienbericht der Studie ASTRUM-005 waren dies 5 % der Fälle im Serplulimab-Arm und 7 % der Fälle im Placebo-Arm.

Für den Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Allerdings ist hier die Ergebnissicherheit aufgrund von konkurrierenden Ereignissen eingeschränkt, da Protokoll-gemäß ein Abbruch der Studienbehandlung aus anderen Gründen möglich war und diese vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten konnten.

Da in der Studie ASTRUM-005 zum zweiten Datenschnitt bei 60 % (Serplulimab-Arm) bzw. 70 % (Placebo-Arm) der Patientinnen und Patienten die Studienbehandlung aufgrund eines (möglicherweise asymptomatischen) Krankheitsprogresses abgebrochen wurde und die UE-Erfassung mit Beginn einer neuen Antikrebstherapie sich auf solche UE mit möglichem Bezug zur ursprünglichen Studienmedikation beschränkten sollte, wird hier von einer hohen Unsicherheit der Ergebnisse ausgegangen. In der Studie IMpower133 sind diese Angaben nicht verfügbar.

Aufgrund der beschriebenen eingeschränkten Ergebnissicherheit der Endpunkte „schwere UE“, SUE und „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ kann keine Aussage für einen indirekten Vergleich von Serplulimab gegenüber Atezolizumab hinsichtlich dieser Endpunkte gemacht werden.

Auswertungen zu einzelnen UE nach Preferred Term (PT) und SOC liegen für die China-Kohorte der IMpower133-Studie nicht vor. Für die globale Kohorte der IMpower133-Studie sowie die ASTRUM-005-Studie liegen lediglich deskriptive Auswertungen (Aufretenshäufigkeit der UE nach PT und SOC) vor und keine Ereigniszeitanalysen. Diese Auswertungen lassen aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer und damit verbundenen unterschiedlichen Beobachtungsdauer für die UE im Serplulimab-Arm im Vergleich zu den anderen Studienarmen keine vergleichenden Aussagen über die Sicherheit von Serplulimab zu. Darüber hinaus unterliegen diese Endpunkte ebenso wie die zusammengefassten UE-Kategorien (schwere UE und SUE) einem hohen Verzerrungspotential, weshalb die Anforderung an die Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich auch hier nicht gegeben wäre. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde deshalb auf eine Darstellung der UE nach SOC und PT verzichtet. Ausführliche Informationen zur Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen unter Serplulimab-Behandlung lassen sich der Fachinformation entnehmen [2]. Die EMA bewertet das Sicherheitsprofil von Serplulimab als vergleichbar mit anderen PD-1/PD-L1-Antikörpern [8].

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Serplulimab ist zugelassen für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC), in Kombination mit Carboplatin und Etoposid.

Die Nutzenbewertung von Serplulimab basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [4] mit Placebo als Brückenkomparator. Grundlage des indirekten Vergleichs sind die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie ASTRUM-005 (Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid vs. Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid) und der Studie IMpower133 (Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid vs. Placebo in Kombination mit Carboplatin und Etoposid).

Bei ASTRUM-005 und IMpower133 handelt es sich um randomisierte, placebokontrollierte Studien, in denen Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC, gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 oder 1) und ohne aktive oder unbehandelte Metastasen im zentralen Nervensystem, die noch nicht mit einer systemischen Therapie behandelt worden waren, eingeschlossen wurden. In beiden Studien wurden die Patientinnen und Patienten nach einem vergleichbaren Therapieschema behandelt mit einer Induktionsphase von vier 21-tägigen Zyklen mit der Studienmedikation (Serplulimab bzw. Atezolizumab) oder Placebo in Kombination mit der Chemotherapie und einer anschließenden Erhaltungsphase mit der Studienmedikation oder Placebo in Monotherapie, bis zur ersten Krankheitsprogression oder intolerabler Toxizität.

Die beiden Studien werden hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien, Design, Behandlungsschema und Brückenkomparator als hinreichend ähnlich angesehen. Die Studienpopulationen unterscheiden sich in einigen demografischen und klinischen Charakteristika. Da aber in beiden Studien keine Hinweise auf eine Modifikation der Effekte der Studienmedikation gegenüber Placebo durch diese Charakteristika erkennbar sind, stellen diese Unterschiede die Ähnlichkeitsannahme für einen indirekten Vergleich nicht grundsätzlich in Frage.

Endpunktspezifisch gab es allerdings einige Unterschiede in der Operationalisierung, weshalb nicht alle Endpunkte aus den beiden Studien für einen indirekten Vergleich verwertbar sind. Darüber hinaus ist bei den Morbiditäts- und Sicherheits-Endpunkten die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt. Der Morbiditätsendpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ wurde als hoch verzerrt bewertet, ebenso wie die Sicherheitsendpunkte „schwere UE“ und SUE. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotential in der Studie ASTRUM-005 zum zweiten Datenschnitt als unklar bewertet. Der Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ weist trotz niedrigem Verzerrungspotential eine geringe Ergebnissicherheit auf. Diese Endpunkte sind daher für einen indirekten Vergleich von Serplulimab mit Atezolizumab nicht geeignet.

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zum ersten Datenschnitt wird in beiden Studien ein niedriges Verzerrungspotential angenommen. Allerdings legt der pU für diesen Endpunkt nicht die geeigneten Auswertungen vor, da nur ein Teil der gesamten Kohorte der IMpower133-Studie berücksichtigt wurde und nicht der erste, sondern der zweite Datenschnitt aus der Studie ASTRUM-005 in die Analyse einbezogen wurde.

Daher lassen sich in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Aussagen zu möglichen Effekten von Serplulimab im Vergleich zu Atezolizumab im Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung von ES-SCLC“ ableiten.

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.

Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Serplulimab + Carboplatin + Etoposid und Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid

Endpunkt Vergleich	Serplulimab + CE bzw. Atezolizumab + CE		Placebo		Gruppen- unterschied	Effekt
Mortalität						
Gesamtüberleben	<i>N</i> ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%) Medianes Überleben in Monaten [95%-KI]</i>	<i>N</i> ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%) Medianes Überleben in Monaten [95%-KI]</i>	<i>HR [95%-KI] p-Wert</i>	
Erster Datenschnitt ²⁾						
Serplulimab + CE vs. Placebo + CE ASTRUM-005	389	146 (37,5) 15,4 [13,3; n. a.]	196	100 (51,0) 10,9 [9,96; 14,3]	0,63 [0,49; 0,82] < 0,001	
Atezolizumab + CE vs. Placebo + CE IMpower133	258	135 (52,3) k. A.	255	164 (64,3) k. A.	k. A. ³⁾	
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator ⁴⁾					k. A. ⁵⁾	n. b.
Zweiter Datenschnitt ⁶⁾						
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator ⁴⁾				Keine verwertbaren Daten ⁷⁾		
Morbidität						
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS						
Erster²⁾ und zweiter⁶⁾ Datenschnitt				Keine verwertbaren Daten ⁷⁾		
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator ⁴⁾						
Sicherheit						
Erster²⁾ und zweiter⁶⁾ Datenschnitt				Keine verwertbaren Daten ⁷⁾		
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator ⁴⁾						

- ¹⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.
- ²⁾ Datenschnitte mit vergleichbaren Beobachtungszeiträumen. Studie ASTRUM-005: 1. Datenschnitt vom 22.10.2021; Studie IMpower133 globale Kohorte: 1. Datenschnitt vom 24.04.2018; Studie IMpower133 China-Kohorte: 2. Datenschnitt vom 24.01.2019.
- ³⁾ Es liegen lediglich Effektschätzer für die beiden Kohorten der IMpower133-Studie getrennt vor. Ein gepoolter Effektschätzer für die Gesamtkohorte ist in den Studienunterlagen nicht vorhanden.
- ⁴⁾ Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [4].
- ⁵⁾ Effektschätzer der direkten (Placebo-)Vergleiche zwischen Atezolizumab und Placebo in der globalen Kohorte und der China-Kohorte der IMpower133-Studie sind im veröffentlichten Modul 4 des Dossiers von Atezolizumab und in der Nutzenbewertung von Atezolizumab angegeben [9,10,12]. Für den adjustierten indirekten Vergleich wäre ein gepoolter Effektschätzer für die Gesamt-Kohorte der IMpower133-Studie zu verwenden.
- ⁶⁾ Datenschnitte mit vergleichbaren Beobachtungszeiträumen. Studie ASTRUM-005: 2. Datenschnitt vom 13.06.2022; Studie IMpower133 globale Kohorte: 2. Datenschnitt vom 24.01.2019; Studie IMpower133 China-Kohorte: 3. Datenschnitt vom 31.07.2019.
- ⁷⁾ Anforderung an die Ergebnissicherheit eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (s. Abschnitt 2.5.3).

Abkürzungen: CE: Carboplatin + Etoposid; EQ-5D: Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; n. b. nicht bewertbar; VAS: visuelle Analogskala.

Referenzen

1. **Accord Healthcare.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Serplulimab (Hetronifly), Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 28.04.2025.
2. **Accord Healthcare.** Hetronifly 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2025. Frankfurt/Main. [Zugriff: 05.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025295/hetronifly-10-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
3. **Accord Healthcare.** Post-hoc statistical analysis plan indirekter Vergleich; ASTRUM-005, IMPOWER133, Version 2.0 [unveröffentlicht]. 31.01.2025.
4. **Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD.** The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
5. **Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al.** Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: The ASTRUM-005 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;328(12):1223-1232.
6. **Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Leitlinienprogramm Onkologie).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 15.07.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.
7. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Hetronifly (serplulimab): European public assessment report EMEA/H/C/006170/0000 [online]. 19.09.2024. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 05.05.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hetronifly-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A19-86 (Atezolizumab); Addendum; Auftrag A20-18 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2020. [Zugriff: 04.06.2025]. (IQWiG-Berichte; Band 894). URL: https://www.iqwig.de/download/a20-18_atezolizumab_addendum-zum-auftrag-a19-86_v1-0.pdf.
10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-86 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2020. [Zugriff: 04.06.2025]. (IQWiG-Berichte; Band 868). URL: https://www.iqwig.de/download/a19-86_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

11. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Management of immunotherapy-related toxicities, version 2.2019. Clinical practice guidelines in oncology. Fort Washington: NCCN; 2019.
12. **Roche Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Atezolizumab (Tecentriq), Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 02.10.2019. [Zugriff: 17.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3366/2019-10-02_Modul4A_Atezolizumab.pdf.
13. **Shanghai Henlius Biotech.** A randomized, double-blind, multicenter, phase III study to compare clinical efficacy and safety of HLX10 (recombinant humanized anti-PD-1 monoclonal antibody injection) in combination with chemotherapy (carboplatin-etoposide) in previously untreated patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC); HLX10-005-SCLC301; clinical study protocol, version 5.0 [unveröffentlicht]. 22.04.2022.
14. **Shanghai Henlius Biotech.** A randomized, double-blind, multicenter, phase III study to compare clinical efficacy and safety of HLX10 (recombinant humanized anti-PD-1 monoclonal antibody injection) in combination with chemotherapy (carboplatin-etoposide) in previously untreated patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC); HLX10-005-SCLC301; clinical study report, version 2 [unveröffentlicht]. 30.01.2023.
15. **Shanghai Henlius Biotech.** A randomized, double-blind, multicenter, phase III study to compare clinical efficacy and safety of HLX10 (recombinant humanized anti-PD-1 monoclonal antibody injection) in combination with chemotherapy (carboplatin-etoposide) in previously untreated patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC); HLX10-005-SCLC301; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 14.07.2022.
16. **Shanghai Henlius Biotech.** A randomized, double-blind, multicenter, phase III study to compare clinical efficacy and safety of HLX10 (recombinant humanized anti-PD-1 monoclonal antibody injection) in combination with chemotherapy (carboplatin-etoposide) in previously untreated patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC); HLX10-005-SCLC301; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 30.11.2021.
17. **Shanghai Henlius Biotech.** A randomized, double-blind, multicenter, phase III study to compare clinical efficacy and safety of HLX10 in combination with chemotherapy (carboplatin-etoposide) in previously untreated patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC); HLX10-005-SCLC301 (ASTRUM-005); clinical study report, version 3 [unveröffentlicht]. 19.12.2024.
18. **Shanghai Henlius Biotech.** To evaluate efficacy and safety of serplulimab + chemotherapy (carboplatin- etoposide) in US patients with ES-SCLC (ASTRIDE) [online]. NCT05468489. In: clinicaltrials.gov. Last updated: 23.05.2025. [Zugriff: 21.07.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05468489>.