

Amendment



**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

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

Wirkstoff: Serplulimab

Dossierbewertung vom 1. August 2025

Datum des Amendments: 24. September 2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Fragestellung	6
3 Liste der verwendeten Quellen	6
4 Verzerrungspotential	7
4.1 Verzerrungspotential der Studie ASTRUM-005 zum zweiten Datenschnitt	7
5 Ergebnisse	7
5.1 Gesamtüberleben – indirekter Vergleich (zweiter Datenschnitt der Studie ASTRUM-005)	7
5.2 Sicherheit – indirekter Vergleich (zweiter Datenschnitt der Studie ASTRUM-005)	10
Referenzen	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gesamtüberleben, RCT, indirekter Vergleich: Serplulimab vs. Atezolizumab; ITT-Population	8
Tabelle 2: Ergebnisse der Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Serplulimab vs. Atezolizumab; Sicherheitspopulation	11

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CE	Carboplatin + Etoposid
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DS	Datenschnitt
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ES-SCLC	Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
N	Anzahl
PD-(L)1	Programmed Death (Ligand)-1
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

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

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 29. April 2025 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevant wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [4] für die Nutzenbewertung herangezogen, anhand dessen die Wirksamkeit und Sicherheit des Prüfmedikaments „Serplulimab“ in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber dem Wirkstoff „Atezolizumab“ in Kombination mit Carboplatin und Etoposid untersucht wurde. Für diesen Vergleich verwendete der pU die Zulassungsstudie HLX10-005-SCLC301 (ASTRUM-005) und die Studie GO3008 (IMpower133). In beiden Studien war in einem randomisierten, kontrollierten Design die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffes („Serplulimab“ in der Studie ASTRUM-005 und „Atezolizumab“ in der Studie IMpower133), in Kombination mit Carboplatin und Etoposid, in der Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC untersucht worden. „Placebo mit Carboplatin und Etoposid“ war in beiden Studien der Komparator-Arm und wurde für den adjustierten indirekten Vergleich als Brückenkompator definiert.

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 08. September 2025 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Als Reaktion auf Kritikpunkte aus der Nutzenbewertung und offene Fragen erläuterte der pU in der mündlichen Anhörung, dass in der Studie ASTRUM-005 in Folge der Interimsanalyse (erster Datenschnitt) lediglich die Statistiker und Statistikerinnen, welche die Analysen durchführten, entblindet worden waren, nicht aber das Studienpersonal und die Patientinnen und Patienten [6]. Ferner legte er schriftlich weitere Analysen zur Endpunktkategorie „schwere unerwünschte Ereignisse (UE)“ vor [3].

In Folge dessen bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich für die Endpunktkategorien Mortalität und Sicherheit zum zweiten Datenschnitt der Studie ASTRUM-005.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment wird, vor dem Hintergrund der Erläuterungen des pU zur Entblindung nach der Interimsanalyse (erster Datenschnitt), das Verzerrungspotential der Studie ASTRUM-005 auf Studienebene sowie für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ neu bewertet.

Darüber hinaus werden die Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich für die Endpunkte „Gesamtmortalität“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „schwere UE“ und „Therapieabbrüche aufgrund von UE“, jeweils für den zweiten Datenschnitt der Studie ASTRUM-005, dargestellt.

Dabei werden die am 15. September 2025 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Analysen für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ berücksichtigt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Serplulimab wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Herstellerdossier zu Serplulimab [1]
- Herstellerdossier zu Atezolizumab [9]
- Nutzenbewertung zu Atezolizumab [8]
- Addendum zur Nutzenbewertung zu Atezolizumab [7]
- Studienbericht der Studie ASTRUM-005, 2. Datenschnitt [10]
- Nutzenbewertung zu Serplulimab [5]
- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. August 2025 [2]
- Wortprotokoll der mündlichen Anhörung vom 8. September 2025 [6]
- Schriftliche Nachreichungen nach der mündlichen Anhörung des pU vom 14. September 2025 [3]

4 Verzerrungspotential

4.1 Verzerrungspotential der Studie ASTRUM-005 zum zweiten Datenschnitt

In der Nutzenbewertung zu Serplulimab vom 01. August 2025 [5] wurde das Verzerrungspotential für den zweiten Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 auf Studienebene und für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als „unklar“ eingestuft, da das Ausmaß der Entblindung nach der präspezifizierten Interimsanalyse (erster Datenschnitt vom 22. Oktober 2021) in den Studienunterlagen nicht eindeutig beschrieben war.

Der pU führte in der mündlichen Anhörung aus, dass im Zuge der Interimsanalyse das Studienpersonal und die Patientinnen und Patienten nicht entblindet worden waren [6]. Somit ist davon auszugehen, dass die weitere Behandlung im Rahmen der Studie nach dem ersten Datenschnitt bis zum Ende der Studie verblindet erfolgte. Das Verzerrungspotential auf Studienebene und für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird damit für den zweiten Datenschnitt als „niedrig“ eingestuft. Die Einschätzung des Verzerrungspotentials der weiteren Endpunkte der Studie ASTRUM-005 zum zweiten Datenschnitt ändert sich nicht.

5 Ergebnisse

5.1 Gesamtüberleben – indirekter Vergleich (zweiter Datenschnitt der Studie ASTRUM-005)

Tabelle 1 enthält die Ergebnisse für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [4] für den Endpunkt „Gesamtüberleben“. Verglichen wurde der zweite Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 (13. Juni 2022) mit Daten zum Gesamtüberleben aus vergleichbaren Beobachtungszeiträumen der beiden Kohorten der Studie IMpower133 (globale Kohorte: zweiter Datenschnitt vom 24. Januar 2019; China-Kohorte: dritter Datenschnitt vom 31. Juli 2019).

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Serplulimab und Atezolizumab für diesen Endpunkt.

Tabelle 1: Gesamtüberleben, RCT, indirekter Vergleich: Serplulimab vs. Atezolizumab; ITT-Population

Gesamtüberleben	ASTRUM-005		IMpower133 Globale Kohorte		IMpower133 China-Kohorte		IMpower133 Gesamt	
	2. DS vom 13.06.2022 ¹⁾		2. DS vom 24.01.2019 ¹⁾		3. DS vom 31.07.2019 ¹⁾			
	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) ²⁾	19,8 (k. A.)		23,1 (0,0; 29,5)	22,6 (0,0; 30,7)	21,9 (0,0; 24,5)	20,5 (0,9; 26,5)	k. A.	k. A.
Tod, n (%)	223 (57,3)	140 (71,4)	142 (70,6)	160 (79,2)	41 (71,9)	41 (77,4)	183 (70,9)	201 (78,8)
Zensurierungen, n (%)								
Gesamt	166 (42,7)	56 (28,6)	59 (29,4)	42 (20,8)	16 (28,1)	12 (22,6)	75 (29,1)	54 (21,2)
Lebend	142 (36,5)	43 (21,9)						
Lost-to-Follow-up	24 (6,2)	13 (6,6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Medianes Überleben in Monaten [95%-KI] ³⁾	15,8 [14,1; 17,6]	11,1 [9,96; 12,4]	12,3 [10,8; 15,8]	10,3 [9,3; 11,3]	11,4 [8,8; 15,4]	11,9 [10,0; 14,7]	k. A.	k. A.
Direkter Vergleich HR [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾	0,62 [0,50; 0,76] < 0,001		0,76 [0,60; 0,95] 0,02		0,93 [0,60; 1,43] 0,73		0,79 [0,65; 0,97] ⁶⁾ 0,03	
Indirekter Vergleich über den Brückenkompator: Serplulimab + CE vs. Atezolizumab + CE⁷⁾								
HR [95%-KI]					0,78 [0,58; 1,04]			
p-Wert					0,10			

¹⁾ Für die Gegenüberstellung der Ergebnisse und den adjustierten indirekten Vergleich wurden Datenschnitte mit vergleichbaren Beobachtungszeiträumen ausgewählt.

²⁾ Für die Studie IMpower133 basieren diese Angaben auf der Sicherheitspopulation (Globale Kohorte: N = 198 im Atezolizumab-Arm und N = 196 im Placebo-Arm).

³⁾ 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).

⁴⁾ 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).

⁵⁾ Stratifizierter Log-Rank-Test.

⁶⁾ Meta-Analyse mit festem Effekt. Quelle: Addendum zur Nutzenbewertung von Atezolizumab [7].

⁷⁾ Indirekter Vergleich nach Bucher [4]. Eigene Berechnung.

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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

5.2 Sicherheit – indirekter Vergleich (zweiter Datenschnitt der Studie ASTRUM-005)

Die Auswertungen für die Sicherheitsendpunkte für den zweiten Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 sind auftragsgemäß in Tabelle 2 dargestellt. Für die globale Kohorte der IMpower133-Studie sind für die Sicherheitsendpunkte lediglich die Hazard Ratios der direkten Vergleiche (Atezolizumab vs. Placebo) zum ersten Datenschnitt vom 24.04.2018 verfügbar. Es wird davon ausgegangen, dass sich die mediane Beobachtungsdauer für die Sicherheitsendpunkte zwischen dem ersten und dem zweiten Datenschnitt der globalen Kohorte der IMpower133-Studie nicht wesentlich unterschied, da bereits zum ersten Datenschnitt 88,4 % bzw. 94,6 % die Behandlung mit Atezolizumab bzw. Placebo beendet hatten.

Der pU hat nach der mündlichen Anhörung Daten zu der Kategorie „schwere UE“, operationalisiert als UE mit Schweregrad CTCAE 3 oder 4 nachgereicht [3]. Damit ist die Auswertung des Endpunktes „schwere UE“ zwischen den beiden Studien ASTRUM-005 und IMpower133 vergleichbar. Allerdings wurden in der Studie IMpower133 „schwere UE“ nur bis maximal Tag 30 nach Behandlungsende erfasst, in der Studie ASTRUM-005 bis maximal Tag 90.

Für den direkten Vergleich zwischen Serplulimab und Placebo sowie für den adjustierten indirekten Vergleich mit Atezolizumab berechnet der pU für den Endpunkt „schwere UE“ zum zweiten Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 Relative Risiken. Hazard Ratios, welche die Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE berücksichtigen, wurden für die Studie ASTRUM-005 und den adjustierten indirekten Vergleich nicht vorgelegt. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen in der Studie ASTRUM-005 (im Median 5,5 Monate im Serplulimab-Arm und 4,1 Monate im Placebo-Arm) ist davon auszugehen, dass die an die Behandlungsdauer gekoppelte Beobachtungszeit für die Sicherheitsendpunkte ebenfalls unterschiedlich war. Daher wird eine Auswertung anhand der Relativen Risiken hier als nicht sachgerecht angesehen.

Da in beiden Studien keine Angaben zu der „medianen Zeit bis zum ersten Ereignis“ gemacht wurden, kann nicht eingeschätzt werden, ob eine Tendenz zu frühem oder späterem Auftreten der UE unter der Studienbehandlung zu beobachten ist.

Für die „schweren UE“ sowie die „SUE“ zeigten sich in den vorliegenden Auswertungen keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Placebo-Arm innerhalb der Studien ASTRUM-005 und IMpower133.

Bei dem Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ zeigte sich ein signifikanter Nachteil von Atezolizumab gegenüber Placebo in der globalen Kohorte der IMpower133-Studie. In der Studie ASTRUM-005 waren der Serplulimab- und der Placebo-Arm hinsichtlich dieses Endpunktes vergleichbar. Die Ereignisraten für „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ waren in den Interventions-Armen der beiden Studien vergleichbar, in den Placebo-Armen traten allerdings in der IMpower133-Studie weniger Ereignisse auf als in der ASTRUM-005-Studie. Dies resultiert in einer zusätzlichen Unsicherheit bei der Interpretation der Ergebnisse des indirekten Vergleichs.

Tabelle 2: Ergebnisse der Nebenwirkungen – RCT, indirekter Vergleich: Serplulimab vs. Atezolizumab; Sicherheitspopulation

Personen mit mindestens einem ...	ASTRUM-005		IMpower133 Globale Kohorte		IMpower133 China-Kohorte		IMpower133 Gesamt	
	2. DS vom 13.06.2022		1. DS vom 24.04.2018 ¹⁾		3. DS vom 31.07.2019			
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 198)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 52)	Atezolizumab + CE (N = 255)	Placebo + CE (N = 248)
	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)
UE CTCAE-Grad 3 oder 4	k. A. 289 (74,3)	k. A. 138 (70,4)	k. A. 136 (68,7)	k. A. 136 (69,4)	k. A. 46 (80,7)	k. A. 43 (82,7)	k. A. 182 (71,4)	k. A. 179 (72,2)
Direkter Vergleich RR [95%-KI] ³⁾ p-Wert	1,06 [0,95; 1,18] 0,33		0,99 [0,87; 1,13] 0,88		0,98 [0,82; 1,17] 0,79		0,99 [0,89; 1,10] 0,84	
Indirekter Vergleich über den Brückenkomparator: Serplulimab + CE vs. Atezolizumab + CE RR [95%-KI] p-Wert								
1,07 [0,92; 1,25] 0,41								
SUE	k. A. 146 (37,5)	k. A. 71 (36,2)	k. A. 74 (37,4)	k. A. 68 (34,7)	k. A. 21 (36,8)	k. A. 14 (26,9)	k. A. 95 (37,3)	k. A. 82 (33,1)
Direkter Vergleich HR [95%-KI] ^{4), 5)} p-Wert ⁶⁾	0,89 [0,66; 1,18] k. A.		1,12 [0,81; 1,56] 0,50		1,36 [0,69; 2,69] 0,37		1,16 [0,86; 1,56] ⁷⁾ k. A.	

Personen mit mindestens einem ...	ASTRUM-005		IMpower133 Globale Kohorte		IMpower133 China-Kohorte		IMpower133 Gesamt	
	2. DS vom 13.06.2022		1. DS vom 24.04.2018 ¹⁾		3. DS vom 31.07.2019			
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 198)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 52)	Atezolizumab + CE (N = 255)	Placebo + CE (N = 248)
	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]
	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)
Indirekter Vergleich über den Brückenkomparator: Serplulimab + CE vs. Atezolizumab + CE ⁸⁾								
HR [95%-KI]					0,76 [0,5; 1,15]			
p-Wert					0,20			
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ^{9), 10)}	k. A. 38 (9,8)	k. A. 18 (9,2)	k. A. 22 (11,1)	k. A. 6 (3,1)	k. A. 7 (12,3)	k. A. 0 (0)	k. A. 29 (11,4)	k. A. 6 (2,4)
	Direkter Vergleich HR [95%-KI] ^{4), 5)} p-Wert ⁶⁾		0,81 [0,46; 1,43] k. A.		3,42 [1,38; 8,48] 0,01		- 0,01 ¹¹⁾	
Indirekter Vergleich über den Brückenkomparator: Serplulimab + CE vs. Atezolizumab + CE ¹³⁾								
HR [95%-KI]					0,24 (0,08; 0,69) 0,01			

	ASTRUM-005		IMpower133 Globale Kohorte		IMpower133 China-Kohorte		IMpower133 Gesamt	
	2. DS vom 13.06.2022		1. DS vom 24.04.2018 ¹⁾		3. DS vom 31.07.2019			
	Serplulimab + CE (N = 389)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 198)	Placebo + CE (N = 196)	Atezolizumab + CE (N = 57)	Placebo + CE (N = 52)	Atezolizumab + CE (N = 255)	Placebo + CE (N = 248)
	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]	Mediane Zeit bis zum Ereignis ²⁾ [95%-KI]
Personen mit mindestens einem ...	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)
p-Wert								

¹⁾ Für die globale Kohorte der IMpower133-Studie sind für die Sicherheitsendpunkte lediglich die Hazard Ratios der direkten Vergleiche (Atezolizumab vs. Placebo) zum ersten Datenschnitt verfügbar. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte zwischen dem ersten und dem zweiten Datenschnitt der globalen Kohorte der IMpower133-Studie nicht wesentlich unterschied.

²⁾ In Monaten.

³⁾ Die Verwendung von RR ist in der vorliegenden Datenlage nicht adäquat, da aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer im Serplulimab-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm in der Studie ASTRUM-005 von einer unterschiedlichen Beobachtungsdauer für diesen Endpunkt auszugehen ist.

⁴⁾ Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zum erstmaligen Eintritt eines UE) wurden mittels eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells analysiert.

⁵⁾ Die Referenz ist Placebo + Chemotherapie.

⁶⁾ Unstratifizierter Log-Rank-Test

⁷⁾ Der gepoolte Effektschätzer für den direkten Vergleich aus der Studie IMpower133 basiert auf dem ersten Datenschnitt (24.04.2018) der globalen Kohorte und dem dritten Datenschnitt der China-Kohorte (31.07.2019). Meta-Analyse mit festem Effekt.

⁸⁾ Indirekter Vergleich nach Bucher [4]. Eigene Berechnung.

⁹⁾ 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.

¹⁰⁾ Anteil der Abbrüche mindestens einer Komponente der Studienmedikation (Serplulimab bzw. Atezolizumab und/oder Carboplatin oder Etoposid).

¹¹⁾ Da im Placebo-Arm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.

¹²⁾ Da im Placebo-Arm der China-Kohorte keine Ereignisse auftraten, kann das gepoolte HR nicht geschätzt werden. Auswertungen für die gesamte Kohorte der IMpower133-Studie auf Ebene patientenindividueller Daten liegen nicht vor.

¹³⁾ Indirekter Vergleich nach Bucher. Da ein gepooltes HR für die IMpower133-Studie nicht geschätzt werden konnte, wird hier lediglich die globale Kohorte der IMpower133-Studie berücksichtigt. Angaben des pU aus dem Dossier zu Serplulimab [1].

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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Accord Healthcare.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Serplulimab, 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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 28.04.2025. [Zugriff: 19.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8653/2025_04_28_Modul4A_Hetronifly.pdf.
2. **Accord Healthcare.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Serplulimab (Hetronifly) [unveröffentlicht]. 22.08.2025.
3. **Accord Healthcare.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Serplulimab (Hetronifly); Nachreichung [unveröffentlicht]. 14.09.2025.
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. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Serplulimab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2025. [Zugriff: 19.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8654/2025-05-01_Nutzenbewertung-G-BA_Serplulimab_D-1193.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; Serplulimab (D-1193); am 8. September 2025 von 11:00 Uhr bis 11:40 Uhr, Stenographisches Wortprotokoll [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1206/2025-09-08_Wortprotokoll_Serplulimab_D-1193.pdf.
7. **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.
8. **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.

9. **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.
10. **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.