I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Serplulimab (in Kombination mit Carboplatin und Etoposid) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.07.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (im Folgenden Serplulimab + Carboplatin + Etoposid) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
Erwachsene[b] mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinie	▪ Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine intensive antineoplastische Kombinationstherapie geeignet ist. ES-SCLC: fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools die RCT ASTRIDE zum direkten Vergleich von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (im Folgenden Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid) identifiziert. Es wurde keine zusätzlich relevante Studie identifiziert. Darüber hinaus legt der pU in Modul 4 A zusätzlich einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher für die Bewertung von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid im Vergleich zu Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid über den Brückenkomparator Placebo + Carboplatin + Etoposid vor. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für den indirekten Vergleichs wurde verzichtet, da in der vorliegenden Datensituation der direkte Vergleich für die Nutzenbewertung relevant ist.

Eingeschlossene Studie

In die Nutzenbewertung wird die Studie ASTRIDE eingeschlossen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid mit einer Kombinationstherapie aus Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid, die ausschließlich an Studienzentren in den USA durchgeführt wird. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC, die zuvor noch keine systemische Therapie zur Behandlung des ES-SCLC erhalten hatten. Mit Änderung des Studienprotokolls vom 04.04.2024 konnten auch Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die vor Randomisierung bereits 1 Zyklus einer Chemotherapie erhalten hatten. Patientinnen und Patienten mussten zudem einen guten Allgemeinzustand aufweisen (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS] 0 oder 1). In die Studie ASTRIDE wurden insgesamt 201 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Serplulimab + Carboplatin + Etoposid (N = 101) oder Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid (N = 100) zugeteilt wurden. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, ob die Randomisierung stratifiziert erfolgte. Die Behandlung mit den Chemotherapiekomponenten Carboplatin und Etoposid bzw. dem Immuncheckpointinhibitor Atezolizumab erfolgte weitgehend gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation. Serplulimab hingegen wurde abweichend von den Angaben der Fachinformation nicht gewichtsabhängig in einer Dosierung von 4,5 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen verabreicht, sondern gewichtsunabhängig in einer Fixdosis von 300 mg alle 3 Wochen.

Primärer Endpunkt der Studie ASTRIDE ist das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Limitationen der Studie ASTRIDE

Gewichtsunabhängige Dosierung von Serplulimab

Entgegen der Dosierungsanweisung der Fachinformation für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde Serplulimab in der Studie ASTRIDE gewichtsunabhängig als Fixdosis von 300 mg zu Beginn jedes Zyklus verabreicht. Gemäß Fachinformation ist hingegen eine gewichtsabhängige Dosierung von 4,5 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. In den Studienunterlagen zur Studie ASTRIDE wird auf pharmakokinetische Daten aus verschiedenen klinischen Studien verwiesen, wonach eine gewichtsunabhängige Dosierung von 300 mg alle 3 Wochen gegenüber der in der Fachinformation vorgesehenen gewichtsabhängigen Dosierung zu vergleichbaren Serumkonzentrationen von Serplulimab im Steady State führe. So seien die medianen maximalen und minimalen Serumkonzentrationen im Steady State unter Serplulimab (c_{max} und c_{min}) bei einer gewichtsunabhängigen Dosierung von 300 mg und einer gewichtsabhängigen Dosierung von 4,5 mg/kg Körpergewicht jeweils alle 3 Wochen innerhalb eines Körpergewichtsbereichs von 34 kg bis 132 kg vergleichbar. Daher sei davon auszugehen, dass beide Dosierungsschemata eine ähnliche klinische Wirksamkeit und Sicherheit aufweisen. Auch im European Public Assessment Report (EPAR) zu Serplulimab vom 19.09.2024 wird auf entsprechende pharmakokinetische Daten verwiesen.

Aus der Studie ASTRIDE liegen außerdem ergänzende pharmakokinetischen Daten zu Serumkonzentrationen von Serplulimab im Steady State vor, die die aus dem Modell abgeleitete Annahme einer Vergleichbarkeit der pharmakokinetischen Exposition nach gewichtsabhängiger bzw. gewichtsunabhängiger Verabreichung von Serplulimab ebenfalls stützen. Eine Äquivalenz der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen gewichtsunabhängiger Fixdosis von 300 mg und einer gewichtsabhängigen Dosierung von 4,5 mg/kg Körpergewicht jeweils alle 3 Wochen kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden. Für die vorliegende Bewertung verbleiben somit Unsicherheiten, ob und inwiefern die von der Fachinformation abweichende Dosierung in der Studie ASTRIDE einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat. Auf Grundlage der verfügbaren pharmakokinetischen Daten werden diese jedoch nicht als so schwerwiegend eingeschätzt, dass sie einem grundsätzlich der Relevanz der Studie ASTRIDE für die Nutzenbewertung entgegenstehen.

Weitere Anmerkungen zur Studie ASTRIDE

Einschluss von Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung schon 1 Zyklus Chemotherapie erhalten hatten

Wie bereits beschrieben, wurden die Einschlusskriterien durch eine Änderung des Studienprotokolls vom 04.04.2024 erweitert. Ab diesem Zeitpunkt konnten auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die vor Randomisierung schon 1 Zyklus Chemotherapie erhalten hatten. Laut Studienprotokoll erfolgte die Anpassung, um der „in den USA üblichen Praxis Rechnung zu tragen, bei neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC

den ersten Chemotherapiezyklus im stationären Setting zu verabreichen“. Gemäß der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms soll Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC primär eine Chemotherapie mit Platin / Etoposid in Kombination mit einem PD-1- oder PD-L1-Antikörper angeboten werden, sofern keine Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie bestehen. Laut Angaben in Modul 4 A hatten 19 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 24 % im Vergleichsarm vor Randomisierung schon 1 Zyklus Chemotherapie erhalten. Bezogen auf die Gesamtpopulation sind somit 21 % der Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar mit einer Kombination aus Immuncheckpointinhibitor und Chemotherapie gemäß Leitlinienempfehlungen behandelt worden. Demnach umfasst die Studienpopulation sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch ohne vor Randomisierung begonnener Chemotherapie, was zu einer Heterogenität innerhalb der Studienpopulation führt. Jedoch sind auch die Patientinnen und Patienten, die bereits vor Randomisierung 1 Zyklus Chemotherapie erhalten hatten, von der Zulassung von Serplulimab im Anwendungsgebiet umfasst. Zudem sind die Anteile der Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Chemotherapie aufgrund der anschließenden Randomisierung zwischen den beiden Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Daher wird die gesamte Studienpopulation – unter Einbezug der Patientinnen und Patienten mit 1 Zyklus Chemotherapie vor Randomisierung – als relevant für die Nutzenbewertung angesehen.

Inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu den patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Mortalität und Nebenwirkungen der bewertungsrelevanten Studie ASTRIDE zum präspezifizierten Interimsdatenschnitt vom 18.02.2026 vor. Dabei sind die Auswertungen zu Nebenwirkungsendpunkten unvollständig und werden nicht in geeigneter Form vorgelegt. Für sämtliche in Modul 4 A dargestellten Nebenwirkungsendpunkte liegen lediglich deskriptive Angaben ohne Effektschätzung vor. Von den gemäß Dossiervorlage geforderten Angaben zu UEs sind in Modul 4 A lediglich die Gesamtraten der UEs und der schweren UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) korrekt dargestellt. Aus dem Abgleich mit dem Studienbericht ergibt sich, dass in Modul 4 A ausschließlich diejenigen Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) und der Abbrüche wegen UEs dargestellt werden, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Sämtliche gemäß Dossiervorlage geforderten Auswertungen nach SOC (Systemorganklasse) und PT (bevorzugter Begriff) fehlen in Modul 4 A vollständig. Für mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertete Endpunkte wie das Gesamtüberleben wurden in Modul 4 A keine Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patientinnen und Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patientinnen und Patienten im Zeitverlauf abgebildet. Auswertungen zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in der Studie ASTRIDE mittels EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben wurden und präspezifiziert waren, fehlen in Modul 4 A ebenfalls vollständig, obwohl diese Auswertungen laut Angaben im Studienbericht

durchgeführt wurden. Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage sind zum relevanten Datenschnitt jedoch Auswertungen zu allen erhobenen relevanten Endpunkten vollständig vorzulegen. Darüber hinaus legt der pU in Modul 4 A weder Subgruppenanalysen noch Angaben zu Folgetherapien vor. Angaben zu endpunktbezogenen Beobachtungsdauern sind lückenhaft. Für die Nutzenbewertung fehlen also Auswertungen in relevantem Umfang, das Dossier des pU ist damit inhaltlich unvollständig. Die vom pU vorgelegten Daten der Studie ASTRIDE können in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Der pU verweist darauf, dass die Studie ASTRIDE derzeit noch laufend sei und daher nicht vollumfänglich im Dossier dargestellt werden könne. Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht.

Vom pU zusätzlich vorgelegter adjustierter indirekter Vergleich nicht geeignet

Zusätzlich zu den Auswertungen der direkt vergleichenden Studie ASTRIDE legt der pU auch Auswertungen eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher vor und zieht diesen primär für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Der pU gibt an, die Ergebnisse des direkten Vergleichs auf Basis der Studie ASTRIDE nur sekundär zur Zusatznutzenableitung darzustellen.

Für den indirekten Vergleich zieht der pU 2 Studien heran: ASTRUM-005 und IMpower133. Die Studien sind, vorbehaltlich der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme, grundsätzlich für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo + Carboplatin + Etoposid geeignet. Prinzipiell stellen jedoch randomisierte direkte Vergleiche die bevorzugte Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung dar. Die zusätzliche Berücksichtigung indirekt vergleichender Evidenz bei Vorliegen bewertungsrelevanter direkt vergleichender Evidenz ist mit valider Begründung zwar grundsätzlich möglich. In diesem Fall sollte jedoch eine gemeinsame Betrachtung der direkt und indirekt vergleichenden Evidenz erfolgen, beispielsweise im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse, sofern die hierfür erforderlichen methodischen Voraussetzungen erfüllt sind. Für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ist in jedem Fall die gesamte Evidenz aus direkter und indirekter Evidenz zu berücksichtigen.

Die vom pU vorgenommene, vollständig getrennte Auswertung der direkt und indirekt vergleichenden Evidenz sowie die Ableitung des Zusatznutzens primär auf Basis des reinen indirekten Vergleichs sind nicht sachgerecht. Darüber hinaus bestehen weitere Limitationen der vom pU dargestellten Analysen der indirekt vergleichenden Evidenz (getrennte Berücksichtigung der globalen Kohorte sowie der China-Kohorte der Studie IMpower133; keine Verwendung von Datenschnitten mit der längsten Beobachtungsdauer bei Ereigniszeitanalysen). Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid.

Tabelle 3: Serplulimab + Carboplatin + Etoposid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene[b] mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinie	▪ Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine intensive antineoplastische Kombinationstherapie geeignet ist. ES-SCLC: fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des GBA im Rahmen des Marktzugangs 2025 ab. Dort hatte der GBA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Serplulimab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.