

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Serplulimab (kleinzelliges Lungenkarzinom, in Kombination
mit Carboplatin und Etoposid, Erstlinie)

Vom 16. Oktober 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Serplulimab (Hetronifly) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4	Therapiekosten	8
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	11
2.6	Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Serplulimab am 1. Mai 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. März 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Serplulimab zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2025 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G25-18) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Serplulimab nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Serplulimab (Hetronifly) gemäß Fachinformation

Hetronifly in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) indiziert.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Oktober 2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Serplulimab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Die zulassungsbegründende Studie für Serplulimab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Phase-III-RCT ASTRUM-005, in der Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid gegenüber Carboplatin in Kombination mit Etoposid verglichen wurde. Um den deutschen Versorgungskontext abbilden zu können, legt der pharmazeutische Unternehmer der Nutzenbewertung von Serplulimab im vorliegenden Anwendungsgebiet einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit Hilfe der Zulassungsstudie ASTRUM-005 und der Studie IMpower133 zugrunde. Somit kann Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (ASTRUM-005) gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (IMpower133) mithilfe des Brückenkomparators Carboplatin in Kombination mit Etoposid verglichen werden.

Zu den Studien ASTRUM-005 und IMpower133

Bei den Studien ASTRUM-005 und IMpower133 handelt es sich um abgeschlossene, doppelblinde Phase-III-RCT, in die unbehandelte Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) eingeschlossen wurden.

In der Studie ASTRUM-005 erfolgte eine Randomisierung im Verhältnis 2:1 von 389 Patientinnen und Patienten auf den Interventionsarm mit Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid und von 196 Patientinnen und Patienten auf den Kontrollarm mit Carboplatin in Kombination mit Etoposid. Die drei präspezifizierten Datenschnitte erfolgten zum 22.10.2021, 13.06.2022 und 07.05.2024.

In der Studie IMpower133 wurde eine globale Hauptkohorte und eine China-Erweiterungskohorte untersucht. In der globalen Kohorte bzw. der chinesischen Erweiterungskohorte wurden 201 bzw. 57 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid und 202 bzw. 53 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm mit Carboplatin in Kombination mit Etoposid untersucht. Für die globale Kohorte existiert neben dem präspezifiziertem 1. Datenschnitt vom 24.04.2018 die von der EMA geforderte explorative OS-Analyse zum 24.01.2019. Für die China-Erweiterungskohorte existieren neben dem präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 29.10.2018 der 2. Datenschnitt vom 24.01.2019 und der für China zulassungsbegründende 3. Datenschnitt vom 31.07.2019.

Zum adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher

Hinsichtlich der Studienpopulationen ergeben sich zwischen beiden Studien Unterschiede im Hinblick auf Abstammung und Nieraucher-Status: In der Studie ASTRUM-005 war der Anteil der Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung höher (69 % in ASTRUM-005 vs. 35 %

in der gepoolten IMpower133-Kohorte) – ebenso wie der Anteil von Nierauchern (20 % in ASTRUM-005-Studie vs. 7 % in der gepoolten IMpower133-Kohorte), wobei der Nieraucher-Anteil zwischen der ASTRUM-005-Studie und der China-Kohorte der IMpower133-Studie vergleichbar war.

Analog zur Nutzenbewertung von Atezolizumab (Beschluss vom 2. April 2020), deren Basis die Studie IMpower133 bildete, werden die Ergebnisse der globalen und der chinesischen Kohorte aus dieser Studie als gepoolte Kohorte im vorliegenden adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher berücksichtigt, da sich durch das Merkmal Abstammung in den Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte keine Effektmodifikation zeigte und weil sich das Verzerrungspotential für die beiden Kohorten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene nicht unterschied.

Insgesamt werden die demographischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulationen aus ASTRUM-005 und der gepoolten IMpower133-Kohorte als so hinreichend ähnlich eingeschätzt, dass sie dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zugrunde gelegt werden können.

Um dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher Datenschnitte mit vergleichbaren Beobachtungszeiträumen zugrunde legen zu können, wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben dem 2. Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 die gepoolte IMpower133-Gesamthorte, bestehend aus dem 2. Datenschnitt der globalen Kohorte und dem 3. Datenschnitt der China-Kohorte, gegenübergestellt. Für die Sicherheitsendpunkte wurde dem 2. Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 die gepoolte IMpower133-Gesamthorte, bestehend aus dem 1. Datenschnitt der globalen Kohorte und dem 3. Datenschnitt der China-Kohorte, gegenübergestellt, da für die Sicherheitsendpunkte aus der globalen IMpower133-Kohorte lediglich die Hazard-Ratios (HR) zum 1. Datenschnitt verfügbar sind und davon ausgegangen wird, dass sich die Beobachtungsdauer dieser Endpunkte zwischen dem 1. und dem 2. Datenschnitt der globalen IMpower133-Kohorte nicht wesentlich unterschied.

Zu den Ergebnissen

Mortalität

Beim Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigte sich für vergleichbare Beobachtungszeiträume zwischen den Studien ASTRUM-005 (2. Datenschnitt vom 13. Juni 2022) und der Gesamtkohorte der IMpower133-Studie (2. Datenschnitt der globalen Kohorte vom 24. Januar 2019 und 3. Datenschnitt der China-Kohorte vom 31. Juli 2019) im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Serplulimab und Atezolizumab.

Morbidität

Es liegen keine verwertbaren Daten für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ für den adjustierten indirekten Vergleich vor.

Lebensqualität

Es liegen keine verwertbaren Daten aus der Erhebung mit EORTC QLQ-C30 für diesen Endpunkt für den adjustierten indirekten Vergleich vor.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und die schweren unerwünschten Ereignisse liegen Daten für vergleichbare Beobachtungszeiträume zwischen den Studien

ASTRUM-005 (2. Datenschnitt vom 13. Juni 2022) und der Gesamtkohorte der IMpower133-Studie (1. Datenschnitt der globalen Kohorte vom 24. April 2018 und 3. Datenschnitt der China-Kohorte vom 31. Juli 2019) vor.

Für die SUE zeigt sich kein signifikanter Unterschied im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Serplulimab und Atezolizumab.

Für die schweren unerwünschten Ereignisse hat der pharmazeutische Unternehmer die Daten in einer Operationalisierung mit Schweregrad CTCAE 3 oder 4 nachgereicht, um einen Vergleich zwischen beiden Studien zu ermöglichen. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen in der Studie ASTRUM-005 ist davon auszugehen, dass die an die Behandlungsdauer gekoppelte Beobachtungszeit für die Sicherheitsendpunkte ebenfalls unterschiedlich war. Zudem wurden in der Studie IMpower133 „schwere UE“ bis maximal 30 Tage nach Behandlungsende erfasst, in der Studie ASTRUM-005 indes bis maximal Tag 90. Der nachgereichte Effektschätzer für den adjustierten indirekten Vergleich wurde als Relatives Risiko vorgelegt und ist daher aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten nicht verwertbar.

Abbruch aufgrund von UE

Für diesen Endpunkt liegen Daten für vergleichbare Beobachtungszeiträume zwischen den Studien ASTRUM-005 (2. Datenschnitt vom 13. Juni 2022) und der globalen IMpower133-Kohorte (1. Datenschnitt vom 24. April 2018) vor.

Die Ereignisraten für diesen Endpunkt waren in den Interventions-Armen der beiden Studien vergleichbar, jedoch traten im Placebo-Arm der Studie IMpower133 deutlich weniger Ereignisse auf als in der Studie ASTRUM-005. Dies resultiert in einer zusätzlichen Unsicherheit bei der Interpretation des Ergebnisses aus dem adjustierten indirekten Vergleich. Insgesamt wird der statistisch signifikante Effekt aus dem adjustierten indirekten Vergleich als nicht hinreichend belastbar beurteilt, um daraus Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Fazit

Die vorliegende Bewertung basiert auf dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher der Phase-III-Studien ASTRUM-005 (Serplulimab + Chemotherapie vs. Chemotherapie) und IMpower133 (Atezolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie), in dem Serplulimab über den Brückenkompator Chemotherapie mit Atezolizumab verglichen wurde. Aus dem adjustierten indirekten Vergleich liegen Ergebnisse zur Mortalität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Serplulimab und Atezolizumab vor.

Bei den Nebenwirkungen lassen sich auf Basis einer limitierten Datenlage mit zum Teil einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Effektschätzer aus dem adjustierten indirekten Vergleich keine Vor- oder Nachteile feststellen.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Da die vorliegende Bewertung auf einem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher beruht, liegen per se relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagesicherheit vor. Insgesamt sind die Daten mit deutlichen Unsicherheiten behaftet, weshalb die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft wird.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Hetronifly“ mit dem Wirkstoff Serplulimab. Serplulimab ist in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zugelassen zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium. Hetronifly wurde als Orphan Drug zugelassen.

Die vorliegende Bewertung basiert auf dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher der Phase-III-Studien ASTRUM-005 (Serplulimab + Chemotherapie vs. Chemotherapie) und IMpower133 (Atezolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie), in dem Serplulimab über den Brückenkompator Chemotherapie mit Atezolizumab verglichen wurde. Aus dem adjustierten indirekten Vergleich liegen Ergebnisse zur Mortalität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Serplulimab und Atezolizumab vor.

Bei den Nebenwirkungen lassen sich auf Basis einer limitierten Datenlage mit zum Teil einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Effektschätzer aus dem adjustierten indirekten Vergleich keine Vor- oder Nachteile feststellen.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Da die vorliegende Bewertung auf einem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher beruht, liegen per se relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagesicherheit vor. Insgesamt sind die Daten mit deutlichen Unsicherheiten behaftet, weshalb die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft wird.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss für die Obergrenze die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und für die Untergrenze die Angaben aus dem Beschluss zu Durvalumab vom 1. April 2021 zugrunde.

Es ist zu berücksichtigen, dass bei den aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers bei der Untergrenze von einer tendenziellen Überschätzung auszugehen ist, da die Zielpopulation nicht auf eine Eignung für eine Platintherapie eingegrenzt wurde. Um die Zielpopulation auf die Patientinnen und Patienten eingrenzen zu können, die eine platinbasierte Chemo mit Etoposid erhalten haben, wurde dem Beschluss die Untergrenze aus dem Beschluss zu Durvalumab vom 1. April 2021 zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu

Hetronifly (Wirkstoff: Serplulimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Juli 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/hetronifly-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Serplulimab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinie:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Serplulimab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Etoposid	1 x an Tag 1,3 und 5 eines 21- oder 28-Tage Zyklus	13,0 - 17,4	3	39,0 - 52,2

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) der erwachsenen Patientinnen und Patienten wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

Das Dosierungsschema der Kombinationspartner Etoposid und Carboplatin beruht auf den jeweilig zugrunde liegenden Fachinformationen. Dementsprechend wird Carboplatin in einer Dosis von 400 mg/m² im 28 Tage-Zyklus und Etoposid in einer Dosis von 100 mg/m² – 120 mg/m² an den Tagen 1, 3 und 5 eines 21- oder 28 Tage-Zyklus verabreicht.

Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Serplulimab	4,5 mg/kg = 349,7 mg	349,7 mg	4 x 100 mg	17,4	69,6 x 100 mg
Carboplatin	400 mg/m ² = 764 mg	764 mg	2 x 450 mg	13,0	26,0 x 450 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 191 mg – 120 mg/m ² = 229,2 mg	191 mg – 229,2 mg	2 x 100 mg – 1 x 200 mg + 1 x 50 mg	39,0 oder 52,2	78,0 x 100 mg oder 104,4 x 100 mg – 39,0 x 200 mg + 39,0 x 50 mg oder 52,2 x 200 mg + 52,2 x 50 mg

Kosten:

Die Arzneimittelpreise wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Serplulimab 100 mg	1 IFK	1 402,45 €	1,77 €	77,02 €	1 323,66 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	1,77 €	10,29 €	216,18 €
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,90 €	1,77 €	3,35 €	76,78 €
Etoposid 100 mg	10 IFK	403,89 €	1,77 €	18,63 €	383,49 €
Etoposid 50 mg	1 IFK	28,73 €	1,77 €	0,96 €	26,00 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der

Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m. den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der

Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Serplulimab (Hetronifly); HETRONIFLY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juli 2025

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Serplulimab handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 % Prozent (0,0 %).

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 28. März 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Serplulimab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. August 2025 zusammen mit der Bewertung der

Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2025 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 25. September 2025 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Juli 2025	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. September 2025 1. Oktober 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken