Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Serplulimab (HETRONIFLY®)

Accord Healthcare GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: 29.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 2
Abbildungsverzeichnis 3
Abkürzungsverzeichnis 4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen 6
1.1 Administrative Informationen 6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie 9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen 9
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 23

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen 6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels 6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet) 9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 16
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 19
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 20
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) 21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Chemo	Carboplatin und Etoposid
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
ES-SCLC	Fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom (extensive-stage small cell lung cancer)
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
n	Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen
N	Anzahl der Patienten der Analyse
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	**Accord Healthcare GmbH**
Anschrift:	**Hansastr. 32** **80686 München**

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	**Accord Healthcare S.L.U.**
Anschrift:	**World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta** **08039 Barcelona, Spanien**

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	**Serplulimab**
Handelsname:	**HETRONIFLY®**
ATC-Code:	**L01FF12**
Arzneistoffkatalog (*ASK*)-Nummer	**50039**
Pharmazentralnummer (*PZN)*	**19513073**
ICD-10-GM-Code	**C34**
Alpha-ID	**I102593, I102594, I102595, I104492, I104855, I104907, I105741, I105742, I105743, I105744, I105745, I105746, I105747, I106680, I111139, I111154, I111155, I116362, I116363, I116422, I132607, I132608, I132609, I134618, I134619, I17813, I22628, I22630, I24288, I24593, I24594, I24595, I25479, I25480, I129370, I30009, I30011, I30012, I30013, I30014, I30015, I30019, I30020, I30021, I30024, I30022, I116392, I116691, I74254, I84952**

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Kleinzelliges Bronchialkarzinom HETRONIFLY in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) indiziert.	03.02.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Nicht-plattenepitheliales nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom HETRONIFLY in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Mutation indiziert, bei denen • ein lokal fortgeschrittenes NSCLC vorliegt und die nicht für eine Operation oder Strahlentherapie in Frage kommen, oder bei denen das NSCLC metastasiert ist	30.04.2026
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus HETRONIFLY in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom indiziert, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren	30.04.2026

Plattenepitheliales nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom HETRONIFLY in Kombination mit Carboplatin und Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom indiziert	19.06.2026

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid
A	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	Durvalumab in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin und Etoposid
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 09. Oktober 2024 (Beratungsanforderung 2024 - B - 192) wurde für Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

Oder

- Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

Oder

- Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid

Die zVT zu Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (= Chemo) wurde gemäß den Kriterien zur Bestimmung der zVT nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA hergeleitet.

Im Jahr 2026 wurde Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie im Anwendungsgebiet zugelassen. Während Serplulimab von der Fachgesellschaft ESMO die höchste Bewertung von vier Punkten in ihrer Skala zur Messung des klinischen Nutzens (ESMO-MCBS – „Magnitude of Clinical Benefit Scale“) erhält und Atezolizumab und Durvalumab mit drei Punkten im Mittelfeld liegen, erhält Tislelizumab die niedrigste Bewertung mit zwei Punkten. Im Nutzenbewertungsverfahren wurde für Tislezilumab kein Zusatznutzen durch den G-BA gegenüber der zVT bestehend aus Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder in Kombination mit Cisplatin und Etoposid oder Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid beschieden.

Da Tislelizumab keinen Zusatznutzen erhalten hat, kommt es nicht als zVT in EC-SCLC in Betracht. Somit wurden Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder in Kombination mit Cisplatin und Etoposid als zVT bestimmt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der Zusatznutzen von Serplulimab + Chemo wird anhand patientenrelevanter Endpunkte der pivotalen Studien ASTRUM-005 und ASTRIDE abgeleitet.

Da die ASTRUM-005 Studie aufgrund des direkten Vergleichs zu Placebo nicht den deutschen Versorgungsstandard abbildet, wurde sie für einen indirekten adjustierten Vergleich nach

Bucher gegenüber der zVT Atezolizumab + Chemo (Studie IMpower133) herangezogen. Laut den Tragenden Gründen des G-BA zum ersten Nutzenbewertungsverfahren von Serplulimab indiziert für erwachsene Patienten mit ES-SCLC, 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.

Die ASTRIDE Studie wiederum zeigt einen direkten Vergleich zwischen Serplulimab und Atezolizumab – allerdings ist die Studie noch laufend, die Daten liegen nicht vollumfänglich vor. Jedoch können erste Daten der Interimsanalyse im Nutzendossier dargestellt werden.

Die Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs umfassen die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Alle herangezogenen Endpunkte weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird als **Anhaltspunkt** eingestuft.

Tabelle 4-7: Serplulimab + Chemo versus Atezolizumab + Chemo: Zusammenfassung des Zusatznutzens anhand des indirekten Vergleichs (ASTRUM-005 vs. IMpower133)

ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben (OS), 1. Datenschnitt[b]					Endpunktkategorie: Mortalität Kein Zusatznutzen
146/389 (37,5)	100/196 (51,0)	104/201 (51,7)	134/202 (66,3)	0,90 (0,62; 1,30) 0,573	
Gesamtüberleben (OS), 2. Datenschnitt[c]					
223/389 (57,3)	140/196 (71,4)	104/201 (51,7)	134/202 (66,3)	0,88	
ASTRUM-005		**IMpower133 (China-Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben (OS)[d]					Endpunktkategorie: Mortalität Kein Zusatznutzen
146/389 (37,5)	100/196 (51,0)	31/57 (54,4)	30/53 (56,6)	0,61 (0,34; 1,07) 0,083	

ASTRUM-005		IMpower133 (Globale Kohorte)		Indirekter Vergleich	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben (PFS), 1. Datenschnitt[b]					Endpunktkategorie: Morbidität Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
279/389 (71,7)	168/196 (85,7)	171/201 (85,1)	189/202 (93,6)	0,75 (0,56; 1,01) 0,060	
Progressionsfreies Überleben (PFS), 2. Datenschnitt[c]					
290/389 (74,6)	178/196 (90,8)	171/201 (85,1)	189/202 (93,6)	0,61 (0,46; 0,82) 0,0011	
ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**OR [95 %-KI] p-Wert** **RR [95 %-KI] p-Wert**	
Tumoransprechen					
Gesamtansprechen (ORR), 1. Datenschnitt[b]					Endpunktkategorie: Morbidität Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
299/389 (76,9)	135/196 (90,8)	149/201 (74,1)	155/202 (76,7)	1,74 (0,95; 3,16) 0,071 1,15 (0,99; 1,35) 0,072	
ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse n/N (%)	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse n/N**	**HR [95 %-KI] p-Wert**	
Dauer des Ansprechens (DoR), 1. Datenschnitt[b]					
202/299 (67,6)	116/135 (85,9)	119/149 (86,6)	148/155 (95,5)	0,70 (0,49; 0,99) 0,041	
ASTRUM-005		**IMpower133 (Globale Kohorte)**		**Indirekter Vergleich**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Serplulimab + Chemo[a] Ereignisse	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse**	**Atezolizumab + Chemo[a] Ereignisse**	**Placebo + Chemo[a] Ereignisse**	**HR [95 %-KI]**	

n/N (%)	n/N	n/N	n/N	p-Wert	
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse					
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingtem Unerwünschten Ereignis					Endpunktkategorie: Sicherheit
373/389 (95,9)	191/196 (97,4)	198/198 (100)	189/196 (96,4)	0,74 (0,57; 0,97) 0,0316	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse					
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis					Endpunktkategorie: Sicherheit
146/389 (37,5)	71/196 (36,2)	74/198 (37,4)	68/196 (34,7)	0,79 (0,51; 1,22) 0,2897	Kein Zusatznutzen
Schwere Unerwünschte Ereignisse					
Zeit bis zum ersten schweren behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis					Endpunktkategorie: Sicherheit
314/389 (80,7)	153/196 (78,1)	136/198 (68,7)	136/196 (69,4)	0,93 (0,68; 1,27) 0,6643	Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten					
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingtem Unerwünschten Ereignis, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte					Endpunktkategorie: Sicherheit
38/389 (9,8)	18/196 (9,2)	22/198 (11,1)	6/196 (3,1)	0,24 (0,08; 0,69) 0,0083	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten					
Zeit bis zum ersten behandlungsbedingtem Unerwünschten Ereignis, welches zum Tod führte					Endpunktkategorie: Sicherheit
35/389 (9,0)	22/196 (11,2)	4/198 (2,0)	11/196 (5,6)	1,80 (0,51; 6,43) 0,3638	Kein Zusatznutzen

Für den indirekten Vergleich wurden die Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt herangezogen.

a: Die Chemotherapie bestand aus Carboplatin und Etoposid.

b: Der erste Datenschnitt war in der Studie ASTRUM-005 am 22.10.2021 und in der Studie IMpower133 (Globale Kohorte) am 24.04.2018.

c: Der zweite Datenschnitt war in der Studie ASTRUM-005 am 13.06.2022 und in der Studie IMpower133 (Globale Kohorte) am 24.01.2019.

d: Für dem Vergleich mit der China-Erweiterungskohorte wurde der erste Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 vom 22.10.2021 und der zweite Datenschnitt der Studie IMpower133 (China-Erweiterungskohorte) vom 24.01.2019 herangezogen.

Abkürzungen: DoR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechen (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PFS: Progressionsfreie Überleben (Progression free survival); RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-8: Serplulimab + Chemo versus Atezolizumab + Chemo: Zusammenfassung des Zusatznutzens anhand des direkten Vergleichs (ASTRIDE)

	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	**Atezolizumab + Chemo[a] N = 100**	**Effektschätzer (95 %-KI)[b, c]**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
Kategorie Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)				
Median Follow-Up (in Monate)	14,06		0,82 (0,56; 1,20)	Kein Zusatznutzen
Anzahl der Todesfälle, n (%)	50 (49,5)	58 (58,0)		
OS (in Monate) Median (95 % KI)[d]	12,39 (8,97; 17,87)	10,15 (8,41; 13,21)		
Kategorie Morbidität				
Progressionsfreies Überleben (PFS)				
Anzahl der Ereignisse, n (%)	76 (75,2)	71 (71,0)	0,96 (0,69; 1,32)	Kein Zusatznutzen
PFS (in Monate) Median (95 % KI)[d]	4,96 (4,34; 5,45)	4,67 (4,14; 5,36)		
Tumoransprechen				
Gesamtan-sprechen (ORR) % (95 % KI)[e]	72,3 (62,5; 80,7)	67,0 (56,9; 76,1)	1,28 (0,70; 2,35)	Kein Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens (DOR) (Monaten) Median (95% KI)[f]	4,17 (2,89; 4,47)	3,71 (3,02; 4,24)	0,99 (0,67; 1,47)	Kein Zusatznutzen
Kategorie Sicherheit				
AE n (%)	97 (98,0)	99 (99,0)	-	Kein Zusatznutzen
CTCAE Grad 1	5 (5,1)	3 (3,0)	-	
CTCAE Grad 2	17 (17,2)	21 (21,0)	-	
CTCAE Grad 3	31 (31,3)	35 (35,0)	-	
CTCAE Grad 4	23 (23,2)	19 (19,0)	-	
CTCAE Grad 5[g]	9 (9,1)	8 (8,0)	-	
CTCAE ≥Grad 3[g]	73 (73,7)	73 (73,0)	-	

	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	**Atezolizumab + Chemo[a] N = 100**	**Effektschätzer (95 %-KI)[b, c]**	**Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens**
AE in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	63 (63,6)	68 (68,0)	-	
Schwere AE (≥ Grad 3) in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	20 (20,2)	25 (25,0)	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) in Abhängigkeit der Studienmedikation, n (%)	9 (9,1)	7 (7,0)	-	
AE, die zur Unterbrechung der der Studienmedikation führten, n (%)	22 (22,2)	22 (22,0)	-	
AE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, n (%)	5 (5,1)	4 (4,0)	-	
AE, die zum Tod führten	2 (2,0)	2 (2,0)	-	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	23 (23,2)	23 (23,0)	-	
Infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (IRR)	4 (4,0)	3 (3,0)	-	
TEAE der immunbedingten unerwünschten Ereignisse (irAE)	21 (21,2)	23 (23,0)	-	

a Carboplatin und Etoposid

	Serplulimab + Chemo[a] N = 101	Atezolizumab + Chemo[a] N = 100	Effektschätzer (95 %-KI)[b, c]	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens
b: OS, PFS, DOR: Das Hazard Ratio (HR) von Serplulimab plus Chemotherapie/Atezolizumab plus Chemotherapie und das entsprechende 95 %-KI wurden mit Hilfe eines COX-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. c: ORR: Für den Behandlungsunterschied wird die Odds Ratio samt 95 %-KI herangezogen. d: Die mediane Gesamtüberlebenszeit (OS), das Progressionsfrei Überleben jedes Arms wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, und das entsprechende 95 %-KI wird unter Verwendung der Logarithmus-Transformation (basierend auf der Normalverteilungsnäherung) mit Rücktransformation auf die nicht transformierte Skala berechnet. e: Das 95 %-KI vom DOR wird für jeden Arm nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. f: Die DOR wird anhand der Kaplan-Meier-Methode deskriptiv zusammengefasst. g: AE mit Ausnahme des Todes infolge des Fortschreitens einer Erkrankung oder eines bösartigen Tumors Abkürzungen: AE: Unerwünschte Ereignisse; AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse events of special interest); CTCAE: Common Terminal Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of response); irAE: Immunbedingte unerwünschte Ereignisse (Immune-related adverse events); IRR: Infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen (Infusion-related adverse reactions); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechen (Overall response rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); SAE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht[b]
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium; Erstlinienbehandlung	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität und Sicherheit für Serplulimab + Chemo im Vergleich zur zVT Atezolizumab + Chemo.

Morbidität

Das Progressionsfreie Überleben konnte unter Serplulimab + Chemo im indirekten Vergleich gegenüber Atezolizumab + Chemo deutlich hinausgezögert werden. Anhand der Ergebnisse zum PFS kann ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich** abgeleitet werden.

Im Endpunkt Tumoransprechen schnitt Serplulimab + Chemo besser ab. Der Unterschied bei der Dauer des Ansprechens war im indirekten Vergleich statistisch signifikant. Gegenüber Atezolizumab zeigt sich somit bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, sodass für den Endpunkt Tumoransprechen ein **geringer Zusatznutzen** von Serplulimab + Chemo abgeleitet werden kann.

Sicherheit

Im Hinblick auf die Sicherheit zeigen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs einen **geringen Zusatznutzen** für die Gesamtrate der Unerwünschten Ereignisse. Für die Unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurde eine deutliche Verbesserung für die Behandlung mit Serplulimab + Chemo gezeigt. Es kann ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **erheblich** abgeleitet werden. Es gilt anzumerken, dass unter Serplulimab weniger UE in einer längeren Dauer der Studienbehandlung und Nachbeobachtungszeit auftraten.

Schlussfolgerung

Insgesamt zeigt sich für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium mit Serplulimab + Chemo ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation für eine Erstlinienbehandlung mit Serplulimab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin umfasst Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) im Stadium IV (fortgeschrittenen Stadium; ES-SCLC).

Patienten mit SCLC sind in frühen Krankheitsstadien häufig asymptomatisch. Aufgrund des schnellen Tumorwachstums und der weit verbreiteten Metastasen sind die meisten Patienten mit SCLC bei der Vorstellung symptomatisch, und die Dauer der Symptome beträgt in der Regel weniger als 3 Monate. Ohne Therapie liegt die mediane Gesamtüberlebenszeit bei weniger als einem Jahr und die 5-Jahres-Überlebensrate lediglich bei 1,6 %. Bei Patienten mit ES-SCLC reicht eine Chemo-Radiotherapie wie in Stadium I bis III nicht mehr aus, da der Tumor metastasiert und meist nicht-bestrahlungsfähig ist. Bevor eine Immuntherapie zur Verfügung stand, war das primäre Therapieziele von ES-SCLC eine Überlebensverlängerung mit einer palliativen systemischen Chemotherapie.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Standardtherapie für ES-SCLC umfasst heute eine platinbasierte Chemotherapie mit Etoposid, ergänzt durch Immuntherapien wie Atezolizumab oder Durvalumab. Dadurch konnte die mediane Überlebenszeit auf etwa zwölf Monate verlängert werden; die Erkrankung bleibt jedoch unheilbar und die Prognose schlecht, sodass weiterhin ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf besteht.

Besonders betroffen sind Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG PS $\geq$ 2), die in klinischen Studien oft unterrepräsentiert sind und nur begrenzt von Immuntherapien profitieren. Während für Patienten mit ECOG PS = 2 eine Kombination aus Carboplatin und Etoposid infrage kommt, beschränkt sich die Behandlung bei ECOG PS $\geq$ 3 meist auf supportive Maßnahmen oder eine Monotherapie.

Die aggressive Krankheitsbiologie, fehlende Screening-Programme und die häufig späte Diagnosestellung verschlechtern die Prognose zusätzlich. Zudem fördern Chemotherapieresistenzen und das begrenzte Verständnis der molekularen Mechanismen des SCLC die Krankheitsprogression. Forschungsansätze zur Identifikation von Biomarkern und neuen Wirkmechanismen könnten künftig personalisierte Therapien ermöglichen.

Insgesamt unterstreichen die schlechte Prognose, die begrenzte Wirksamkeit bestehender Therapien und deren Nebenwirkungen den hohen ungedeckten Bedarf bei ES-SCLC.

Zukünftige Therapien sollten das Überleben verlängern, die Lebensqualität verbessern und therapiebedingte Toxizitäten reduzieren.

Der gegen PD-1 gerichtete Antikörper Serplulimab stellt eine innovative, neuartige Therapieoption in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit ES-SCLC dar. Serplulimab etabliert sich als potenzieller neuer First-Line-Standard bei ES-SCLC, da es einen signifikanten und langfristigen Überlebensvorteil, eine starke intrakranielle Wirksamkeit sowie patientenrelevante Verbesserungen bei vergleichbarer Sicherheit bietet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Serplulimab (Hetronifly®) in Kombination mit Carboplatin und Etoposid	3.167 - 7.905
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**			
A	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium; Erstlinienbehandlung	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium; Erstlinienbehandlung	beträchtlich	3.167 - 7.905
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium; Erstlinienbehandlung	74.127,49 € - 97.159,18 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)**	**Bezeichnung der Population / Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodie-rung[a]	**Kurz-bezeichnung**			
A	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschritten en Stadium; Erstlinienbe-handlung	Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium; Erstlinienbehand-lung	73.385,38 €- 73.385,38 €
		Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)	87.377,32 €- 87.377,32 €

			in der Erstlinienbehandlung.	
		Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Cisplatin	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) in der Erstlinienbehandlung	86.361,30 € - 86.461,98 €

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Qualifikation der Ärzte

Die Behandlung muss von einem in der Behandlung von Krebs erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von HETRONIFLY beträgt 4,5 mg/kg alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität.

Atypische Reaktionen (d. h. eine anfängliche vorübergehende Vergrößerung des Tumors oder kleine neue Läsionen innerhalb der ersten Monate der Behandlung, gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wurden beobachtet. Es wird empfohlen, die Behandlung bei klinisch stabilen Patienten mit anfänglichen Anzeichen für ein Fortschreiten der Krankheit fortzusetzen, bis das Fortschreiten der Krankheit bestätigt ist. Es wird nicht empfohlen, die Dosis von HETRONIFLY zu erhöhen oder zu reduzieren. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Zurückhaltung oder ein Absetzen der Dosis erforderlich sein.