Dokumentvorlage, Version vom 08.04.2026

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Serplulimab (HETRONIFLY®)

Accord Healthcare GmbH

Modul 3 A

Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC)

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Stand: 29.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 3
Abbildungsverzeichnis ... 5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 5
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 64
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 75
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 77
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 78
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 79

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben 81
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6 83

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Beschreibung der TNM - Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project (28), entnommen und aktualisiert aus (2, 29) ... 15
Tabelle 3-2: Klassifikation der SCLC-Tumorstadien nach UICC 9(28), entnommen und aktualisiert aus (2, 29) ... 17
Tabelle 3-3: Klassifikation der Veterans Administration Lung Study, entnommen und modifiziert aus (2). ... 18
Tabelle 3-4: Zuordnung von TNM-Merkmalen zur Klassifikation der Veterans Administration Lung Study nach (30), entnommen und modifiziert aus (2) ... 18
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz (rohe Fallzahlen, nicht standardisiert), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) für die Jahre 2021-2023. ... 23
Tabelle 3-6: Epidemiologische Übersicht zu Neuerkrankungen des Lungenkarzinom (ICD – 10 C33 - C34) in Deutschland ... 25
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ... 26
Tabelle 3-8: Zusammenfassende Herleitung der Zielpopulation für das Jahr 2024 ... 31
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen und der Zielpopulation von Serplulimab für die Jahre 2025 – 2031 ... 32
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) ... 34
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 42
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 44
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 49
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 52
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit ... 54
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ... 55
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) ... 58
Tabelle 3-18: Empfohlene Behandlungsanpassungen für HETRONIFLY ... 62
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ... 78

Tabelle 3-20: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 83

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Rohe Neuerkrankungsrate je 100.000 für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) für Deutschland aufgeteilt nach Geschlecht und Alterskohorte. Quelle: (52) 24
Abbildung 2 Schrittweise Herleitung der Zielpopulation 28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erstlinienbehandlung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CASPIAN	Clinical Study of Durvalumab in Combination with Chemotherapy for Small Cell Lung Cancer
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (chronic obstructive pulmonary disease)
CT	Computertomographie
DESTATIS	Statistisches Bundesamt Deutschland
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBUS-TBNA	Endobronchialer Ultraschall mit transbronchialer Nadelaspiration
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EPAR	European Public Assessment Report
ES	Extensive Stage
ESMO	European Society for Medical Oncology
ES-SCLC	Fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom (extensive-stage small cell lung cancer)
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.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
LD	Limited Disease (begrenztes Stadium)
LDH	Laktatdehydrogenase
LS	Limited Stage
LS-SCLC	Limited Stage Small Cell Lung Cancer
M	Fernmetastasen
mOS	Medianes Gesamtüberleben (median overall survival)
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknotenbefall
NSCLC	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
OR	Overall Response
OS	Overall Survival
PCI	prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (prophylactic cranial irradiation)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PET-CT	Positronen Emissions Tomographie mit Computertomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)

RKI	Robert-Koch-Institut
SCLC	kleinzelliger Lungenkrebs (Small cell lung cancer)
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SGB	Sozialgesetzbuch
T	Tumor
TNM	Tumor-Lymphknotenbefall-Metastasen-Klassifikation (tumor, node, metastasis)
TRM	Tumorregister München
UICC	Union internationale contre le cancer
USA	United States of America
VALG	Veterans Administration Lung Study Group
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ist angezeigt für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) (1).

Im Vorfeld der Einreichung des Nutzendossiers von Serplulimab für die Behandlung des ES-SCLC unter dem Orphan-Drug-Status hat ein G-BA Beratungsgespräch stattgefunden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin

und Etoposid oder Durvalumab in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin und Etoposid bestimmt. Bereits im Orphan-Nutzendossier wurde diese zVT formal dargestellt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 zVT festgelegt (2):

- 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 wurde gemäß den Kriterien zur Bestimmung der zVT nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA hergeleitet (3).

Kriterium 1: Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Folgende Arzneimittel sind im Anwendungsgebiet zugelassen: Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Ifosfamid, Lomustin, Vincristin, Atezolizumab, Durvalumab, Tislelizumab und Serplulimab (4).

Kriterium 2: Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet können nicht-medikamentöse Therapien, insbesondere die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI) sowie andere Formen der Strahlentherapie, eine Rolle spielen. Aktuellen Leitlinien zufolge wird eine PCI für Patienten empfohlen, die auf eine Erstlinientherapie mit einer kompletten oder teilweisen Remission reagiert haben (5). Bei Patienten, die bereits zu Beginn Hirnmetastasen aufweisen, kann eine Ganzhirnbestrahlung während des Therapieverlaufs in Erwägung gezogen werden. Ebenso kann eine konsolidierende

Bestrahlung des Primärtumors, insbesondere zur symptomatischen Behandlung wie Schmerzlinderung oder zur Vorbeugung von Komplikationen im Einzelfall sinnvoll sein. Damit stellt die Strahlentherapie eine ergänzende Option dar, die je nach individuellem Krankheitsverlauf und -merkmalen eingesetzt wird. Allerdings handelt es sich bei PCI nicht um einen Ersatz, sondern wird gegebenenfalls zusätzlich zur medikamentösen Behandlung angewandt. Aus diesem Grund ist die Strahlentherapie nicht als zVT einzustufen, dies wurde vom G-BA ebenfalls so definiert (2).

Kriterium 3: Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde.

Im Anwendungsgebiet ES-SCLC wurden sowohl Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder in Kombination mit Cisplatin und Etoposid als auch Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid mit einem geringen Zusatznutzen bewertet (6-9).

Kriterium 4: Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Nach aktuellem und anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse, die in den verschiedenen Leitlinien aus Deutschland, Europa und USA abgebildet werden, werden eindeutig und einhellig Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder in Kombination mit Cisplatin und Etoposid als auch Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid als Erstlinienbehandlung des ES-SCLC bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand empfohlen (5, 10-12). Dies deckt sich auch mit den Stellungnahmen der verschiedenen Fachgesellschaften, die vom G-BA zum Beratungsgespräch schriftlich beteiligt wurden (2). 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 (13, 14).

Im Nutzenbewertungsverfahren wurde für Tislelizumab kein Zusatznutzen durch den G-BA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 (4). Atezolizumab und Durvalumab hingegen wurden beide mit einem niedrigen Zusatznutzen bewertet. Da Tislelizumab keinen Zusatznutzen erhalten hat, kommt es nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Serplulimab wurde der Produktinformation entnommen (1). Die Angabe zur zVT wurde dem Beratungsgespräch entnommen (2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). Produktinformation von Serplulimab (HETRONIFLY®): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 01.07.2026. 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-192 Serplulimab zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium. 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Vom: 19. November 2024 2024.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: Kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie). 2026.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). 2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin). Stand: 1. April 2021. 2021.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid). Stand: 2. April 2020. 2020.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin). Stand: 1. April 2021. 2021.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid). Stand: 2. April 2020. 2020.
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version: 3.0, Stand: 03/2024. 2024.
11. Dingemans A-M, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks L, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021;32(7):839–53.
12. Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, Blakely C, Chiang A, D'Amico TA, et al. Small cell lung cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2021;19(12):1441–64.
13. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS for Solid Tumours. 2026.
14. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecard #470 - Serplulimab. 2025.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Übersicht zum kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC)

Lungenkrebs ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für krebsbedingte Morbidität und Mortalität. Gemäß den jüngsten Zahlen wurden 2022 weltweit über 2,4 Millionen neue Lungenkrebsfälle diagnostiziert, und mehr als 1,8 Millionen Menschen starben an der Erkrankung (1). Basierend auf der Zelllliniendifferenzierung wird zwischen klein- (Small cell lung cancer, SCLC) und nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen (non-small cell lung cancer, NSCLC) unterschieden. Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) ist eine besonders aggressive Unterform von Lungenkrebs.

In Deutschland machen kleinzellige Lungenkarzinome etwa 15–17 % aller Lungenkrebsfälle aus, mit einer geschätzten Inzidenz unter 10.000 Neuerkrankungen jährlich (2-4). Seit Ende der 1990er-Jahre zeigen sich in Deutschland unterschiedliche Trends bei der altersstandardisierten Inzidenz: Während die Neuerkrankungsraten bei Männern rückläufig sind, steigen sie bei Frauen an. Diese Entwicklungen sind vor allem auf Unterschiede im Tabakkonsum zurückzuführen und spiegeln sich auch international wider (5). Jüngste Zahlen zur Inzidenz des Robert-Koch-Instituts (RKI) weisen für beide Geschlechter einen rückläufigen Trend, ob sich dieser Trend fortsetzt, bleibt abzuwarten (6).

SCLC unterscheidet sich histologisch und biologisch deutlich von anderen Lungenkrebsarten. Es handelt sich um einen neuroendokrinen Tumor mit hoher Zellteilungsrate und früher Metastasierung, die häufig Lymphknoten, Gehirn, Leber und Knochen betrifft (7, 8). Patienten mit SCLC sind in frühen Krankheitsstadien häufig asymptomatisch. Aufgrund des schnellen Tumorwachstums und der weit verbreiteten Metastasen sind die meisten Patienten mit SCLC erst bei der Vorstellung symptomatisch, und die Dauer der Symptome beträgt in der Regel weniger als drei Monate. Die Patienten stellen sich typischerweise mit respiratorischen Symptomen vor, einschließlich Husten, Dyspnoe (erschwerte Atmung), Thoraxschmerzen oder Hämoptyse (Abhusten von Blut) sowie weiteren Symptomen wie Fatigue, Anorexie, Kachexie und neurologischen Beschwerden. Die Schwere der Symptomatik nimmt mit dem

Krankheitsverlauf zu. Dies führt dazu, dass die meisten Patienten erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, oft nach kurzer Symptomdauer (9). SCLC hat eine äußerst schlechte Prognose, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von unter 10 %. Besonders im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC), das etwa 60-70 % der Diagnosen ausmacht, liegt die mediane Überlebenszeit ohne Therapie bei weniger als einem Jahr (2, 10).

Das kleinzellige Lungenkarzinom spricht initial gut auf eine Chemotherapie an, zeigt jedoch meist schnell eine erneute Progression. Während in frühen Stadien (Limited Disease, LD) eine kurative Therapie durch multimodale Ansätze möglich ist, konzentriert sich die Behandlung im fortgeschrittenen Stadium auf den palliativen Nutzen. Der aktuelle Standard für ES-SCLC ist eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie (Platin/Etoposid) und Immuntherapie mit einem PD-L/1-Inhibitor wie Atezolizumab, Durvalumab oder Tislelizumab (2).

Ursachen und Risikofaktoren

Nahezu ausschließlich exogene und genetische Risikofaktoren sind für die Entstehung des SCLC verantwortlich, wobei der dominierende Einfluss auf das Rauchen von Zigaretten zurückzuführen ist.

Rauchen gilt als Hauptursache für die Entwicklung von SCLC. Bis zu 95 % der Patienten mit SCLC haben eine positive Raucheranamnese, und das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, steigt mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten und der Dauer des Nikotinkonsums proportional an (11, 12). Aktive Raucher haben im Vergleich zu lebenslangen Nichtrauchern ein 24-fach höheres Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, wobei auch Passivraucher ein signifikant erhöhtes Risiko tragen (OR = 3,09; 95 % KI: 1,62–5,89) (13, 14).

Neben Nikotin und Teer enthält Zigarettenrauch zahlreiche krebserregende Substanzen wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, N-Nitrosamine, Arsen und weitere Chemikalien. Diese Stoffe schädigen die Desoxyribonukleinsäure (DNA) und können zur Tumorbildung führen (15).

Zusätzlich zum Rauchen erhöhen auch andere Umwelt- und Berufsbelastungen das Risiko für Lungenkrebs:

- Ionisierende Strahlung und Radon: Insbesondere Bergarbeiter in Uranminen haben durch hohe Radonexposition ein stark erhöhtes Risiko für SCLC (12, 16).
- Luftverschmutzung und Dieselemissionen: Personen, die beruflich oder in städtischen Ballungsräumen langfristig Feinstaub und Dieselabgasen ausgesetzt sind, haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (16).
- Chemische Kanzerogene: Arbeiter in chemischen Industrien, die halogenierten Ethern, Chrom oder Asbest ausgesetzt sind, tragen ein deutlich höheres Risiko (12).

Bis zu 30 % der Lungenkrebsfälle könnten auf berufsbedingte Belastungen zurückzuführen sein (17).

Genetische Prädispositionen spielen eine Rolle bei der Entstehung von SCLC. Personen mit einer positiven Lungenkrebsanamnese in der Familie, insbesondere bei Verwandten ersten Grades, haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Genetische Anomalien können die Akkumulation von Mutationen beschleunigen, was bei jüngeren Patienten mit Lungenkrebs eine größere Rolle spielt (16, 18).

Während exogene Faktoren, allen voran das Rauchen, als Hauptursache für SCLC gelten, können genetische Faktoren in Einzelfällen eine bedeutende Rolle spielen. Dies unterstreicht die Bedeutung präventiver Maßnahmen wie Raucherentwöhnung, Arbeitsplatzsicherheit und die Minimierung von Umweltbelastungen.

Symptomatik und Verlauf

SCLC zeichnet sich durch einen aggressiven Krankheitsverlauf und eine hohe Mitoserate aus, was zu einer frühzeitigen Metastasierung führt. Bereits bei Diagnosestellung befinden sich etwa 60-70 % der Patienten im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) (2, 12). Das Fehlen spezifischer Frühsymptome und die oft späte Diagnosestellung tragen maßgeblich zur ungünstigen Prognose bei. Die durchschnittliche Dauer der Symptome vor der Diagnose beträgt nur etwa 69 Tage (19).

Im Frühstadium zeigen Patienten häufig unspezifische Beschwerden wie Husten, Dyspnoe und Hämoptyse. Diese Symptome resultieren aus der zentralen Lage des Primärtumors in den Atemwegen (16, 20). Bei fortschreitender Krankheit können Tumorinvasionen oder die Beteiligung regionaler Lymphknoten Heiserkeit, Zwerchfellhochstand, Schluckstörungen, Brustschmerzen oder eine obere Einflussstauung verursachen (16, 20). In einigen Fällen führen postobstruktive Pneumonien zu Fieber und allgemeinem Unwohlsein (12, 20).

SCLC neigt dazu, Metastasen in verschiedenen Organen zu bilden, wobei das Gehirn, die Leber, die Knochen und die Nebennieren am häufigsten betroffen sind. Dies führt zu Symptomen wie neurologischen Ausfällen, Knochenschmerzen, abdominalen Beschwerden, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust (2, 21). Hirnmetastasen treten besonders häufig auf und können Krampfanfälle, Verwirrtheit oder Kopfschmerzen auslösen (16, 22). Insgesamt weisen etwa 95 % der Patienten mit ES-SCLC bei Diagnosestellung Metastasen auf (22).

Ein charakteristisches Merkmal des SCLC ist die Häufigkeit paraneoplastischer Syndrome, die bei bis zu 10 % der Patienten auftreten (16, 23). Diese resultieren aus einer ektopen Hormonproduktion durch den Tumor. Am häufigsten ist das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), das mit einer Hyponatriämie und neurologischen Symptomen wie Verwirrtheit, kognitiven Defiziten oder Krampfanfällen einhergeht (2, 23). Weitere Syndrome umfassen das Cushing-Syndrom durch eine ACTH - Sekretion und das Lambert - Eaton - Myasthenie - Syndrom, das durch eine muskuläre Schwäche charakterisiert ist (2, 5).

Ein schlechter Allgemeinzustand, Gewichtsverlust und eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) gelten als ungünstige prognostische Marker (16). Häufige Komorbiditäten sind

chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie pulmonale Erkrankungen, die den Verlauf zusätzlich erschweren können (2, 24).

Diagnostik

Die Diagnostik des SCLC erfordert eine systematische Herangehensweise, die Anamnese, bildgebende Verfahren und pathohistologische Untersuchungen kombiniert, um eine präzise Diagnosesicherung und Stadieneinteilung zu ermöglichen. In der Anamnese werden die Krankheitsvorgeschichte, Rauchgewohnheiten, berufliche Schadstoffexposition und familiäre Belastungen erfasst. Ergänzende Laboruntersuchungen wie Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter sowie Gerinnungswerte dienen sowohl der Diagnosestellung als auch der Identifizierung prognostisch relevanter Faktoren, beispielsweise erhöhter LDH - Werte oder Hyponatriämie (16, 25)

Eine erste Verdachtsdiagnose erfolgt meist durch eine Thorax-Röntgenaufnahme, die durch ein kontrastmittelverstärktes Computertomogramm (CT) von Thorax und Oberbauch ergänzt wird. Alternativ oder zusätzlich wird eine Magnetresonanztomografie (MRT) durchgeführt, insbesondere bei der Beurteilung der Tumorinfiltration in benachbarte Organe. Zum Ausschluss einer Organmetastasierung kommen weitere bildgebende Verfahren wie CT oder MRT des Abdomens, Knochenszintigraphie, Positronen-Emissions-Tomografie (PET - CT) oder gegebenenfalls ein MRT des Gehirns zum Einsatz. Die PET - CT sowie invasive Methoden wie die endobronchiale Ultraschalluntersuchung mit transbronchialer Nadelaspiration (EBUS - TBNA), Mediastinoskopie oder Thorakoskopie liefern wichtige Informationen zur intrathorakalen Tumorausbreitung und unterstützen die Einteilung nach den TNM-Kriterien (Tumor-Lymphknotenbefall-Metastasen-Klassifikation) (2, 16).

Die Diagnosesicherung erfolgt pathohistologisch oder zytologisch, meist im Rahmen einer Bronchoskopie mit Biopsie, einer transthorakalen Biopsie oder invasiven Verfahren wie der Mediastinoskopie. Histologisch zeigen SCLC-Zellen spezifische Merkmale wie eine geringe Zytoplasmamenge, spindelförmige Zellformen und fein granuliertes Chromatin, wobei häufig auftretende Quetschartefakte die Diagnostik erschweren können. Immunhistochemische Untersuchungen und molekulargenetische Analysen ergänzen die pathologische Diagnostik und dienen der genauen morphologischen und molekularen Charakterisierung des Tumors (2, 16, 26).

Insgesamt verfolgt die Diagnostik das Ziel, sowohl die Tumorausbreitung zu bestimmen als auch Risikofaktoren zu bewerten, die eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung spielen.

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des SCLC ist ein zentraler Schritt, um die Prognose und Behandlungsstrategie individuell anzupassen. Zwei parallele Klassifikationssysteme werden hierfür genutzt: die Tumor – Lymphknoten – Metastasen - (TNM) – Klassifikation (Tabelle 3-1) und die von der Veterans Administration Lung Study Group (VALG) entwickelte und vom National Comprehensive Cancer Network überarbeitete Einteilung in frühe Stadien „Limited Stage“ (LS) und fortgeschrittenes Stadium „Extensive Stage“ (ES) (Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4) (2).

Die TNM - Klassifikation, derzeit in der 9. Version von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) und der Union for International Cancer Control (UICC) anerkannt, bewertet die Ausdehnung des Primärtumors (T), den Lymphknotenbefall (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) (Tabelle 3-1). Diese multidimensionale Einteilung bietet eine präzisere Beschreibung des Tumorausmaßes und ist besonders hilfreich, um Patienten für chirurgische Interventionen oder andere gezielte Therapien zu selektieren (2). Beispielsweise korrespondieren Patienten im Stadium T1 - 2/N0 mit LS-SCLC und könnten von einer chirurgischen Therapie mit begleitender Bestrahlung profitieren (27).

Tabelle 3-1: Beschreibung der TNM - Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project (28), entnommen und aktualisiert aus (2, 29)

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung	
T (Tumor)	Tis	Carcinoma in situ	
	T1	größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt	
	T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom	
	T1b	größter Durchmesser ≤ 1cm	
	T1c	größter Durchmesser > 1 aber ≤ 2 cm	
		größter Durchmesser > 2 aber ≤ 3 cm	
	T2	größter Durchmesser > 3 aber ≤ 5 cm oder	
		Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina	
		Infiltration der viszeralen Pleura oder	
		tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen	
	T2a	größter Durchmesser > 3 aber ≤ 4 cm	
	T2b	größter Durchmesser > 4 aber ≤ 5 cm	
	T3	größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm	
		Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard	
		zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor	
	T4	größter Durchmesser > 7cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina	
		zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen	
N (Lymphknoten)	N0	keine Lymphknotenmetastasen	
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten	
	N2	N2a	Singuläre LK-Metastase in ipsilateraler mediastinaler und / oder subkarinaler Lymphknotenstation
		N2b	Metastase in kontralateralen mediastinalen,

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung	
			kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten	
M (Metastasen)	M0	keine Fernmetastasen	
	M1	Fernmetastasen	
	M1a	separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen	
		Pleura mit knotigem Befall	
		maligner Pleuraerguss	
		maligner Perikarderguss	
	M1b	isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ	
	M1c	mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren extrathorakalen Organen	
	M1c1	Mehrere Fernmetastasen (>1) in einem extrathorakalen Organ	
	M1c2	Mehrere Fernmetastasen in mehreren extrathorakalen Organen	
TNM: Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Metastasierung			

Tabelle 3-2: Klassifikation der SCLC-Tumorstadien nach UICC 9(28), entnommen und aktualisiert aus (2, 29)

Stadium UICC	**Primärtumor**	**Lymphknoten**	**Fernmetastasen**
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T1a-c	N2a	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2b	M0
	T2a-b	N2a	M0
	T3	N2a	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2 a-b	N2b	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2b	M0
	T4	N2a/b	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c1
	jedes T	jedes N	M1c2
TNM: Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Metastasierung; UICC: Union Internationale Contre le Cancer			

Das TNM - System hat sich als prognostisch überlegen erwiesen und erlaubt eine differenzierte Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Klassifikation wird durch bildgebende

Verfahren wie CT, MRT und PET - CT sowie durch invasive Diagnosetechniken ergänzt, um den genauen Krankheitsstatus zu bestimmen (25).

Parallel dazu bleibt die VALG-Klassifikation klinisch relevant. LS-SCLC umfasst Tumore, die sich innerhalb eines tolerablen Strahlenfeldes befinden und mit kurativer Absicht behandelt werden können, wohingegen ES-SCLC für Tumore steht, die sich bereits weit ausgebreitet haben und nur noch palliativ behandelt werden können (25). Etwa ein Drittel der Patienten werden mit LS-SCLC und zwei Drittel mit ES-SCLC diagnostiziert (25). Diese Einteilung hat trotz ihrer Einfachheit den Vorteil, dass sie direkt mit den therapeutischen Optionen korreliert. Bei LS-SCLC sind aggressivere Behandlungsansätze wie die Kombination von Chemotherapie und Radiotherapie möglich, während ES-SCLC in erster Linie durch systemische Therapien wie Chemotherapie mit Platinverbindungen und Etoposid, sowie gegebenenfalls Immuntherapien behandelt wird (2, 25)

Tabelle 3-3: Klassifikation der Veterans Administration Lung Study, entnommen und modifiziert aus (2).

Stadium	Beschreibung
Limited Stage (LS)	auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen* und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguß unabhängig vom zytologischen Ergebnis*
Extensive Disease (ES)	jede Ausbreitung über „Limited Stage“ hinaus
Abkürzungen: ES: Extensive Stage (fortgeschrittenes Stadium); LS: Limited Stage (frühes Stadium)	

Tabelle 3-4: Zuordnung von TNM-Merkmalen zur Klassifikation der Veterans Administration Lung Study nach (30), entnommen und modifiziert aus (2)

Stadien der Veterans Administration Lung Study	Zuordnung zur TNM-Klassifikation
Very Limited Stage (frühes Stadium)	T1-2 N0-1
Limited Stage (frühes Stadium)	T3-4 und / oder N2-3
Extensive Stage (fortgeschrittenes Stadium)	M1
Abkürzungen: TNM: Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Metastasierung	

Die Korrelation zwischen den beiden Systemen ist klar definiert: LS-SCLC entspricht den TNM-Stadien T1 - 4N0 - 3M0 (Tabelle 3-3und Tabelle 3-4), während ES-SCLC mit TNM IV (metastasiertes Stadium) gleichgesetzt wird (25). Diese Vereinheitlichung ermöglicht eine bessere Übertragbarkeit von Studiendaten und Therapieempfehlungen. Dennoch bleibt der klinische Nutzen der TNM-Klassifikation für ES-SCLC begrenzt, da hier keine Subklassifizierung therapeutische Konsequenzen hat (20).

Die Wahl der geeigneten Stadieneinteilung hängt somit stark vom individuellen klinischen Kontext ab, wobei beide Systeme in der Praxis Anwendung finden und sich gegenseitig ergänzen.

Zielpopulation

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) zeichnet sich durch einen aggressiven klinischen Verlauf aus, bei dem die Erkrankung oft erst im fortgeschrittenen Stadium (ES) diagnostiziert wird. Etwa 60-70 % der Patienten befinden sich bei der Erstdiagnose in diesem fortgeschrittenen Stadium. Die platinbasierte Chemotherapie, die seit Jahrzehnten der Behandlungsstandard war, führte zu einem medianen Gesamtüberleben (mOS) von neun bis zehn Monaten und einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 5 bis 6 Monaten. Cisplatin ist häufig mit Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Nierentoxizität verbunden, während Carboplatin vor allem hämatologische Toxizitäten wie Myelosuppression aufweist. In Ländern wie Deutschland wird Carboplatin aufgrund seines günstigeren Nebenwirkungsprofils bevorzugt, während beispielsweise die European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinien Cisplatin bevorzugt empfiehlt (2, 16, 25, 31-33).

Die neue und erst seit kurzem etablierte Standardtherapie besteht aus einer medikamentösen systemischen Therapie mit platinbasierter Chemotherapie und Etoposid, die in den letzten Jahren um Immuntherapien wie Atezolizumab oder Durvalumab erweitert wurde. Diese Kombinationstherapien haben die mediane Überlebenszeit auf etwa zwölf Monate verlängert, während die 2- und 3-Jahres-Überlebensraten auf 20 bis 25 % bzw. 15 bis 20 % angestiegen sind (2). Die Erkrankung ist nach wie vor unheilbar, die Prognose der Patienten ist schlecht. Es besteht ein erheblicher ungedeckter therapeutischer Bedarf.

Der Einsatz von Immuntherapien wie Atezolizumab und Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie hat das Therapiemanagement von ES-SCLC verändert. Diese Checkpoint-Inhibitoren zielen auf das Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD - L1) - Protein ab und verhindern dessen Interaktion mit PD - 1 auf T-Zellen, wodurch die körpereigene Immunantwort gegen Tumorzellen gestärkt wird. Dennoch bleiben Herausforderungen

bestehen, insbesondere bei Patienten mit Hirnmetastasen, da Immuntherapien keinen signifikanten Einfluss auf die Prävention neuer Hirnmetastasen hatten. Asymptomatische Hirnmetastasen können mit stereotaktischer Bestrahlung behandelt werden, während bei symptomatischen Patienten weiterhin eine Ganzhirnbestrahlung empfohlen wird. Studien wie CASPIAN zeigen, dass Patienten mit Hirnmetastasen im Durvalumab-Arm ein besseres medianes Überleben erreichten (8,7 Monate im Kontrollarm vs. 11,8 Monate unter Durvalumab), wobei sich die Überlebenskurven im Verlauf wieder angleichen (2).

Ein weiterer ungedeckter Bedarf besteht bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ≥ 2). Diese Patientengruppe profitiert nur begrenzt von Immuntherapien, da die meisten Studien lediglich Patienten mit ECOG PS 0–1 einschließen. Für ältere Patienten mit gutem Allgemeinzustand ist die Wirksamkeit von Immuntherapien mit der bei jüngeren Patienten vergleichbar, wobei jedoch die hämatologische Toxizität bei älteren Patienten höher ist und eine Anpassung der Dosierung erfordert. Für Patienten mit ECOG PS = 2 bleibt die Kombination aus Carboplatin und Etoposid eine mögliche Option, während bei ECOG PS ≥ 3 meist nur noch eine supportive Therapie oder eine Monotherapie infrage kommen (2).

Neben den therapeutischen Limitationen erschweren die aggressive Natur des SCLC und das Fehlen wirksamer Screening-Programme die frühzeitige Diagnose. Patienten präsentieren sich häufig erst im fortgeschrittenen Stadium, was die Prognose weiter verschlechtert. Zudem wird das Fortschreiten der Erkrankung durch die Entwicklung von Resistenzen gegenüber der Chemotherapie und durch das begrenzte Verständnis der molekularen Biologie des SCLC verstärkt. Forschungsinitiativen zur molekularen Charakterisierung und zur Identifikation prädiktiver Biomarker könnten langfristig zu individuelleren Therapieansätzen führen (10, 21, 34, 35).

Insgesamt verdeutlicht die Kombination aus schlechter Prognose, begrenzter Wirksamkeit bestehender Behandlungen und schwerwiegenden Nebenwirkungen den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei ES-SCLC. Neben einer Verbesserung der Überlebenszeiten fordern Patienten insbesondere Therapieoptionen, die weniger belastend sind und eine höhere Lebensqualität ermöglichen (2, 21, 36). Zukünftige Innovationen sollten auf eine Reduktion der Therapie-bedingter Toxizitäten, eine Verlängerung der progressionsfreien Intervalle und die Integration neuer Wirkmechanismen abzielen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Serplulimab

Serplulimab gehört zu den Checkpoint-Inhibitoren und ist ein selektiver, strukturstabiler, rekombinanter humanisierter monoklonaler Immuoglobulin-G4 (IgG4) Antikörper mit hoher Affinität gegen den menschlichen PD-1-Rezeptor auf T-Zellen. Durch den Einsatz von Serplulimab wird die körpereigene Immunantwort stimuliert und die gezielte Abtötung von Tumorzellen durch T-Zellen ermöglicht. Serplulimab, anders als Atezolizumab und Durvalumab, bindet nicht an PD-L1 auf den Tumorzellen, sondern direkt an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen. Dadurch wird nicht nur die Interaktion mit PD-L1, sondern auch mit PD-L2 blockiert, welcher als zusätzlicher Abwehrmechanismen von Tumorzellen exprimiert wird. Die

Expression von PD-L2 korreliert mit der von PD-L1. PD-L2 ist ein weiterer Ligand von PD-1, der nachweislich mit deutlich höherer Affinität an PD-1 bindet als PD-L1. Dies führt dazu, dass im Allgemeinen PD-1 Inhibitoren den PD-L1 Inhibitoren bei der Krebstherapie überlegen sind (37). Somit stellt Serplulimab als erster PD-1 Inhibitor im Anwendungsgebiet des ES-SCLC eine echte Innovation und eine vielversprechende und dringend benötigte neue Therapieoption dar.

Dies zeigt sich an den bereits publizierten Studienergebnissen der ASTRUM-005-Studie. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigte die Serplulimab-Gruppe eine günstigere Wirksamkeit (mediane OS = 15,8 (95 %-KI = [13,9; 17,4]) vs. 11,1 (95 %-KI = [10,0; 12,4]) Monate; Hazard Ratio = 0,60 (95 % KI [49; 0,73; p < 0,001) (38, 39). Unter Serplulimab wurden 280 OS-Ereignisse (72,0 %) und unter Placebo 166 OS-Ereignisse (84,7 %) beobachtet. Nach vier Jahren traten unter Serplulimab deutlich verbesserte OS-Raten im Vergleich zu Placebo auf (21,9 % vs. 7,2 %). Eine PRO-Analyse ergab in beiden Gruppen einheitliche Trends hin zu einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands, der Dyspnoe und der Schmerzen sowie eine schnellere Besserung der Alopezie in der Serplulimab-Gruppe (39). Diese Ergebnisse belegen den langfristigen Nutzen einer Ergänzung der Chemotherapie durch Serplulimab bei zuvor unbehandelten Patienten mit ES-SCLC und spricht damit für diese Therapie als Standardbehandlung der ersten Wahl für diese Patientengruppe.

In einer multizentrischen, prospektiven Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Erstlinienbehandlung mit Serplulimab plus Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei ES-SCLC-Patienten mit Knochenmetastasen zeigte die Kombinationstherapie eine robuste intrakranielle Wirksamkeit sowie Überlebensvorteile bei einem insgesamt gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil (40). Bei den mit Serplulimab behandelten Patienten wurde eine intrakranielle objektive Ansprechrate von 78,57 % erreicht. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,17 Monaten zeigte Serplulimab in Kombination mit einer Chemotherapie signifikante Vorteile bei allen Überlebensendpunkten. Die Serplulimab-Gruppe wies eine signifikant verlängerte mediane iPFS (8,93 vs. 6,37 Monate; Log-Rank-P = 0,004) und OS (28,77 vs. 12,95 Monate; Log-Rank-P < 0,001) im Vergleich zur Chemotherapie allein. Explorative Analysen ergaben, dass die Ergänzung der Immuntherapie durch eine kraniale Strahlentherapie die Überlebensvorteile signifikant verstärkte (40).

Dem gegenüber erreicht Atezolizumab im Vergleich zu Chemotherapie 12,3 vs 10,3 Monate und Durvalumab 12,9 vs 10,5 Monaten gegenüber Chemotherapie allein. Das Sicherheitsprofil ist in allen drei Studien vergleichbar. Des Weiteren zeigte sich in einer publizierten Meta-Analyse ein PFS Vorteil im Hazard Ratio (HR = 0,82, 95 % KI: 0,68; 0,98) bei PD-1 Inhibitoren im SCLC im Vergleich zu PD-L1 Inhibitoren (41). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Serplulimab das progressionsfreie Überleben der Patienten im Vergleich zu Atezolizumab signifikant verbessert. Auch im Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil zeigt sich ein Vorteil für Serplulimab gegenüber Atezolizumab (siehe Modul 4A).

Sieben verschiedene Netzwerkmetaanalysen, die auf unterschiedlichen Methoden beruhen, haben die in ES-SCLC zugelassenen Wirkstoffe in Kombination mit der Chemotherapie hinsichtlich OS, PFS, ORR und Sicherheit untersucht. Sie weisen einheitlich signifikante

Vorteile für Serplulimab nach (42-48). Beispielhaft werden im Folgenden die Ergebnisse von zwei Analysen beschrieben.

In einer Netzwerkmetaanalyse, in der sieben Studien und 3.822 Patienten eingeschlossen waren, zeigte Serplulimab in Kombination mit Chemo im Vergleich zu Atezolizumab, Durvalumab, Pembrolizumab, Tremelimumab und Ipilimumab jeweils in Kombination mit Chemo die größte Wirksamkeit: Serplulimab war mit der höchsten Wahrscheinlichkeit verbunden, das Sterberisiko (p-Wert = 0,87) und das Risiko eines Krankheitsfortschritts (p-Wert = 0,99) wirksam zu senken, und wies gleichzeitig ein gutes Sicherheitsprofil auf (42).

Eine weitere Netzwerkmetaanalyse, die wiederum neun Studien und 4.352 Patienten umfasst, kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass Serplulimab in Kombination mit einer Chemotherapie hinsichtlich OS, PFS, ORR und Sicherheit als beste Therapie für Patienten mit ES-SCLC empfohlen werden sollte: Im Vergleich zur Chemotherapie wies Serplulimab die höchste Wahrscheinlichkeit (46,11 %) für ein besseres Gesamtüberleben auf. Darüber hinaus erhöhte Serplulimab im Vergleich zur Chemotherapie die OS-Rate vom 6. bis zum 21. Monat signifikant. Gleichzeitig wies Serplulimab die höchste Wahrscheinlichkeit (94,48 %) für ein besseres PFS auf. Darüber hinaus gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsoptionen hinsichtlich der ORR und der unerwünschten Ereignisse (UE) des Grades ≥ 3 (43). Diese Ergebnisse werden in einer weiteren Netzwerkmetaanalyse mit 5.205 Patienten bestätigt (47).

Gerade in Verbindung mit der begleitenden Chemotherapie besteht ein hoher Leidensdruck bei diesen Patienten, wie eine qualitative Studie zeigen konnte (21). Diese Innovation wurde ebenfalls bereits von der Fachgesellschaft ESMO mit der Vergabe der höchsten Bewertung im ESMO-MCBS im ES-SCLC gewürdigt (49, 50).

Zusammenfassend stellt der gegen PD-1 gerichtete Antikörper Serplulimab 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie

Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das vorliegende Dossier beschreibt das Anwendungsgebiet von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid als Erstlinientherapie für erwachsene Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IV nach UICC 9. Auflage – siehe Beschreibung oben in Tabelle 3-2). Es liegen keine epidemiologischen Zahlen zur Prävalenz in Deutschland gesondert für das SCLC vor, daher werden im Folgendem die aktuellen Angaben zur Prävalenz, Inzidenz sowie Mortalität des Lungenkarzinoms (ICD – 10 C33 und C34) in Deutschland auf Basis von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und Publikationen des RKI dargestellt.

Prävalenz des Lungenkarzinoms

Laut RKI lag die 5 - Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34) im Jahr 2023 in Deutschland bei 56.758 an Lungenkrebs erkrankten Männern und 48.374 erkrankten Frauen (51). Die Definition der 5-Jahres-Prävalenz wird vom RKI beschrieben, wie viele Menschen innerhalb eines Zeitraums von fünf Jahren nach der Diagnose einer bestimmten Krebserkrankung noch am Leben sind.

Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz (rohe Fallzahlen, nicht standardisiert), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) für die Jahre 2021-2023.

Altersgruppe	2021		2022		2023	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
0 - 44	706	653	656	652	661	646
45 - 54	3.728	3.564	3.409	3.264	3.084	3.015
55 - 64	12.825	15.026	12.817	14.584	12.609	13.885
65 - 74	16.539	20.922	16.976	20.822	17.365	20.881
75+	13.880	19.184	14.288	18.937	14.655	18.331
5-Jahres-Prävalenz	47.678	59.349	48.146	58.259	48.374	56.758
ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Quelle: (51)						

Hierbei ist auffällig, dass die Prävalenz in der Altersgruppe der 65 - 74-Jährigen ihren Höchststand erreicht, wohingegen die Prävalenz in der Kohorte der unter 44-Jährigen vernachlässigbar geringer ausfällt. Mit zunehmendem Alter ist daher davon auszugehen, dass das Risiko, an ES-SCLC zu erkranken, steigt. Zudem ist ein geschlechterspezifischer Unterschied auffällig, wobei Männer deutlich häufiger von Lungenkarzinomen betroffen sind als Frauen. Gleichzeitig steigt die Zahl der an einem Lungenkarzinom erkrankten Frauen deutlich an, wohingegen die Zahl der an einem Lungenkarzinom erkrankten Männer zu stagnieren scheint.

Inzidenz des Lungenkarzinoms

Für das Jahr 2023 wurden in Deutschland 33.488 am Lungenkarzinom neuerkrankte Männer und 24.846 neuerkrankte Frauen vom RKI erfasst (52). Damit gehört das Lungenkarzinom zur zweithäufigsten Krebsart bei Männern bzw. dritthäufigsten bei Frauen in Deutschland. Bei den Erkrankungsraten zeigt sich ein Unterschied sowohl zwischen Männern und Frauen als auch beim Alter. Aktuell erkranken noch deutlich mehr Männer an Lungenkarzinomen als Frauen, gleichzeitig zeigen altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten bei den Geschlechtern eine entgegengesetzte Entwicklung: Seit Ende der 1990er Jahre nehmen diese bei Frauen stetig zu, während sie bei Männern im selben Zeitraum gesunken sind und sich mittlerweile dem Niveau bei Frauen annähern. Diese Entwicklung lässt sich auf den bereits vor längerer Zeit erfolgten Wandel der Rauchgewohnheiten zurückführen und wird voraussichtlich weiter anhalten (53).

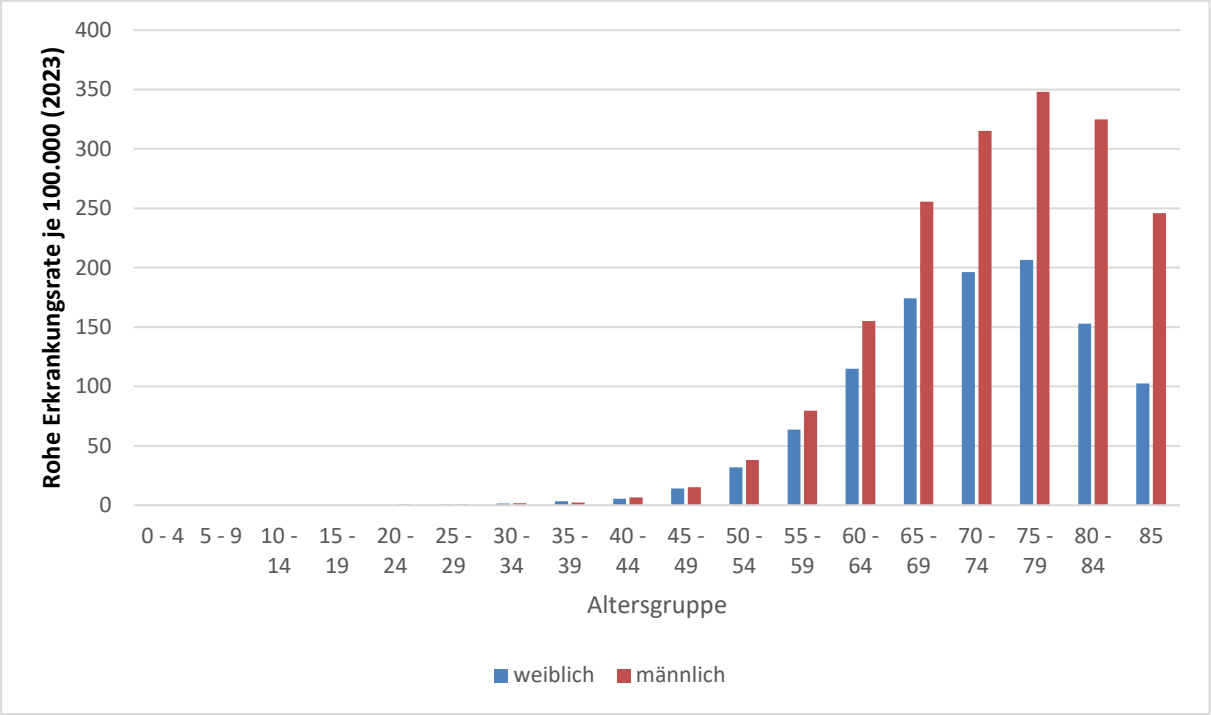


Abbildung 1: Rohe Neuerkrankungsrate je 100.000 für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) für Deutschland aufgeteilt nach Geschlecht und Alterskohorte. Quelle: (52)

Im Jahr 2021 wurden etwa 35.160 Männer und 24.400 Frauen neu diagnostiziert, was zu einer rohen Neuerkrankungsrate bei Männern von 85,7 Fällen pro 100.000 Personen und 57,9 Fällen bei Frauen führte. Für das Jahr 2023 wurden rund 33.490 neue Fälle bei Männern und 24.850 bei Frauen ausgewiesen (siehe Tabelle 3-6). Hier ist ein leichter Abfall in den Erkrankungszahlen zu beobachten. Die zentralen epidemiologischen Kennzahlen zu Neuerkrankungen im Lungenkarzinom in Deutschland sind in Tabelle 3-6 dargestellt (53).

Tabelle 3-6: Epidemiologische Übersicht zu Neuerkrankungen des Lungenkarzinom (ICD – 10 C33 - C34) in Deutschland

Inzidenz	**2021**		**2022**		**2023**	
	Frauen	**Männer**	**Frauen**	**Männer**	**Frauen**	**Männer**
Neuerkrankungen	24.400	35.160	24.630	34.470	24.850	33.490
Rohe Neuerkrankungsrate[1]	57,9	85,7	58,4	84,1	58,8	81,6
Standardisierte Neuerkrankungsrate[1,2]	33,3	52,7	33,1	51,2	33,1	49,4
Mittleres Erkrankungsalter[3]	70	70	70	71	70	70

[1]je 100.000 Personen; [2]altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung;[3]Median
ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Quelle: (53)

Mortalität

Das Lungenkarzinom zählt in Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen und ist weiterhin die führende krebsbedingte Todesursache bei Männern (ca. 22,2 %) sowie die zweithäufigste bei Frauen (ca. 16,3 %). Im Jahr 2023 verstarben insgesamt etwa 44.963Menschen an Lungenkrebs, davon 26.614 Männer und 18.349Frauen. Trotz moderner Therapiemethoden bleibt die Prognose für Lungenkrebspatienten ungünstig: Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Frauen etwa 25 % und bei Männern 19 % (53). Wobei der SCLC eine deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebenrate von ca. 8,9 % für die Jahre 2020 bis 2022 ausweist (2). Der Überlebensvorteil ist eng an das Stadium der Diagnose gebunden; nur etwa 5 % der SCLC-Patienten befinden sich bei Diagnosestellung in Stadium I oder II nach UICC, während bei der Mehrzahl (ca. 75 %) bereits Fernmetastasen vorliegen (2). Die mediane Überlebenszeit für frühe Stadien liegt bei etwa 17,3 Monaten, wobei sie bei Patienten im Stadium ES unter Standardtherapie auf etwa 8,8 Monate begrenzt ist (35). Für Betroffene mit ES-SCLC ist das Überleben nach fünf Jahren gering, und nach wie vor überleben kaum weniger als ein Drittel das erste Jahr nach der Diagnose laut einer Auswertung des Tumorregisters München (54).

Der epidemiologische Verlauf zeigt eine gegenläufige Entwicklung zwischen den Geschlechtern: Während die Mortalitätsraten bei Frauen in den letzten Jahrzehnten angestiegen sind, kann bei Männern ein leichter Rückgang verzeichnet werden. Die unterschiedlichen Verläufe könnten auf Veränderungen der Rauchgewohnheiten in den letzten Jahrzehnten zurückzuführen sein und dürften sich in Zukunft weiter fortsetzen (53).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Serplulimab (Hetronifly®) in Kombination mit Carboplatin und Etoposid	3.540 - 8.835	3.167 - 7.905

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Herleitung der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst alle Patienten, die im Stadium IV des ES-SCLC neu diagnostiziert werden und für die Erstlinientherapie mit Serplulimab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin infrage kommen.

Zur Herleitung der Zielpopulation wurde ein Modell basierend auf der Inzidenzrate gewählt. Die Inzidenzrate des Lungenkarzinoms, die alle jährlichen Neuerkrankungen erfasst, wird als

verlässlichere Grundlage zur Ableitung der Zielpopulation angesehen. Da die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit fortgeschrittenem ES-SCLC unter einem Jahr liegt, bildet die Inzidenz die potenziellen Erstlinientherapie-Kandidaten am besten ab und berücksichtigt die Spezifikationen des Krankheitsverlaufs.

Zur genaueren Schätzung wurden zur Minimierung möglicher Unsicherheiten verschiedene Quellen zur Berechnung der Patientenzahl herangezogen, wodurch eine Ober- und Untergrenze der Zielpopulation bestimmt werden konnte. Kinder und Jugendliche wurden in dem Modell nicht berücksichtigt, da Serplulimab nur für Erwachsene zugelassen ist. Da bei einer Reihe von Patienten im frühen Stadium des kleinzelligen Lungenkarzinoms (LS-SCLC, Stadien I bis IIIC) im Verlauf der Erkrankung eine Progression in das fortgeschrittene Stadium auftritt, wurden auch diese Fälle in die Berechnung einbezogen. Hierdurch soll einer möglichen Unterschätzung der Zielpopulation entgegengewirkt werden (55). Die verwendeten Inzidenzdaten des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34) des RKI reichen bis zum Jahr 2023, hier wurde als Basis für das Modell der Mittelwert der letzten fünf Jahre angenommen.

Insgesamt wurde die Anwendung eines inzidenzbasierten Modells, wie bereits in anderen Dossiers innerhalb der Indikation des SCLC, auch von den Instituten IQWiG und G-BA anerkannt und stellt hier die verlässlichste Grundlage dar (56, 57).

Die Mortalitätsrate der Patienten ist zwar ebenfalls aussagekräftig, jedoch für diese Schätzung weniger geeignet, da sie keine Rückschlüsse auf spezifische Therapiephasen oder Krankheitsstadien zulässt (58, 59). Krebsregisterdaten erfassen meist nur den Zustand der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose und enthalten keine Informationen über den Verlauf oder die Behandlungslinien der Patienten. Prävalenzdaten umfassen zudem alle Patienten in unterschiedlichen Stadien und solche, die bereits mehrfach therapiert wurden, was zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen kann. Diese Unsicherheiten nehmen zu, je länger Patienten erfasst sind, da Änderungen in Therapiephasen, Krankheitsstadien oder genetischen Mutationen nicht ausreichend dokumentiert sind (55, 58, 60).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind bereits vier Arzneimittel im Rahmen des AMNOG bewertet worden, und zwar Atezolizumab im Jahr 2020, Durvalumab im Jahr 2021, Serplulimab (Erstverfahren im Jahr 2025) und Tislelizumab im Jahr 2025. Die Herleitung der Zielpopulation wurde bei Atezolizumab vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWIG) als plausibel bezeichnet, wohingegen die Herleitung von Durvalumab vom IQWIG zwar akzeptiert, die angegebene Obergrenze als unterschätzt kritisiert wurde. Die Untergrenze im Durvalumab Verfahren wurde allerdings als plausibel eingestuft und die Herleitung sowohl in der frühen Nutzenbewertung von Serplulimab als auch Tislelizumab vom IQWIG angewendet. Die Obergrenzen hingegen waren bei Serplulimab und Tislelizumab vergleichbar und liegen laut IQWiG in einer plausiblen Größenordnung. Somit orientiert sich Accord Healthcare GmbH an dem bisherigen eigenen epidemiologischen Modell (56, 57, 61-65).

Herleitung der Zielpopulation

Die Herleitung der Zielpopulation umfasst fünf Schritte und ist in der Abbildung 2 dargestellt.

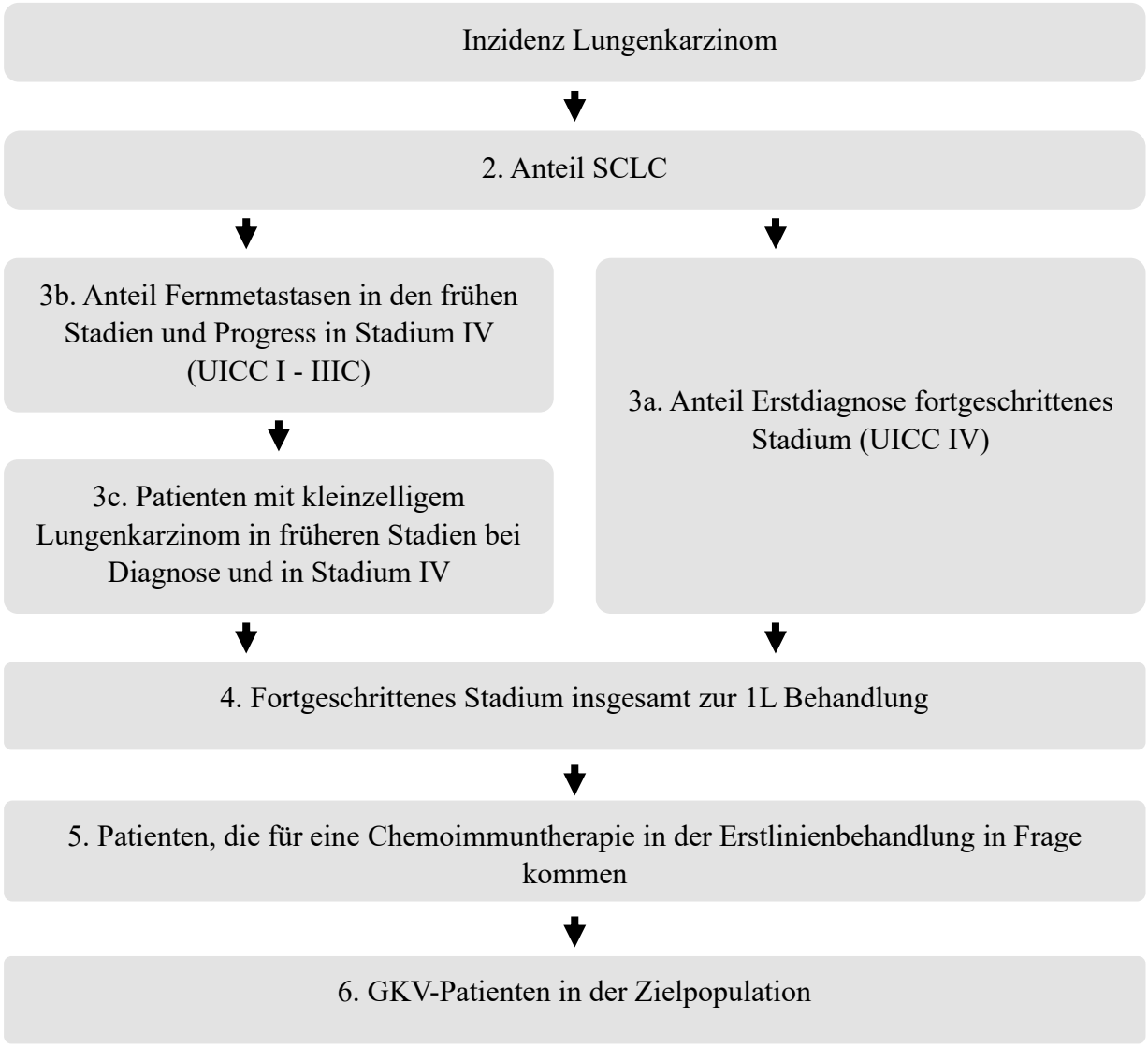


Abbildung 2 Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

Zu (1) Ermittlung der jährlichen Neuerkrankungen von Lungenkarzinomen

Um eine verlässliche Schätzung der absoluten Neuerkrankungsfälle zu berechnen, wurden die Inzidenzfälle der letzten fünf verfügbaren Jahre (2019 - 2023) gemittelt und als Ausgangswert angenommen.

Im Durchschnitt gab es in den letzten fünf Jahren jährlich 24.310 neuerkrankte Frauen bzw. 34.904 neuerkrankte Männer, somit 59.214 Neuerkrankungen insgesamt (6).

Zu (2) Bestimmung des Anteils der Patienten mit SCLC

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit SCLC an der Gesamtheit der Lungenkrebspatienten wurden zwei Quellen zur Bildung einer Ober- und Untergrenze herangezogen. Als Untergrenze wurden von der DGHO Veröffentlichten Daten verwendet und

weisen ein Anteil von 15 % aus (2). Die Obergrenze bildeten Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., die 27 klinische Register aus 14 Bundesländern umfassen. Der Datensatz der Jahre 2000 bis 2018 weist einen SCLC-Anteil von 17,4 % am allgemeinen Lungenkrebs aus (3).

Hieraus ergibt sich ableitend von den Neuerkrankungszahlen des Lungenkrebses von 59.214 Patienten eine Spanne von 8.882- 10.303Patienten mit SCLC.

Zu (3) Berechnung des Anteils der Patienten im Stadium ES-SCLC, unterteilt in:

Zu (3a) Anteil Erstdiagnose fortgeschrittenes Stadium (UICC IV)

Um den Anteil der Patienten zu bestimmen, die sich bereits bei Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IV) befanden, wurde die Onkopedia Leitlinie aus dem Jahr 2025 für den kleinzelligen Lungenkrebs verwendet. Dort liegt der Anteil bei 60-70 % (2).

Ableitend hiervon ergibt sich eine Patientenzahl von 5.329 - 7.212Patienten, die sich bereits bei Erstdiagnose im Stadium IV des kleinzelligen Lungenkrebses befinden.

Zu (3b und c) Patienten, die nach einer Erstdiagnose im Limited-Stage (Stadium I bis IIIC) im Krankheitsverlauf ins Extensive-Stage übergehen

Ein alleiniges Heranziehen der Patienten, die sich bereits bei Erstdiagnose im Stadium IV des SCLC befinden, führt zu einer Unterschätzung der Patientenzahl, da aus früheren Stadien (I bis III) ebenfalls Patienten ins Stadium IV progredieren können. Somit wurden in das vorliegende epidemiologische Modell Daten des Tumorregisters München (TRM) zur Progressionsrate aus früheren Stadien des SCLC in das Stadium IV aufgenommen. Ableitend aus der Onkopedia Leitlinie befinden sich 30 % - 40% der Patienten oder 3.091- 3.553in einem frühen UICC Stadium (I-IIIC respektive LS).

Laut den Angaben des TRM tritt im ersten Behandlungsjahr bei ca. 33,5 % der Patienten eine Progression in Form von Fernmetastasen auf. Nach fünf Jahren sind bereits 51,5 % und für den maximal verfügbaren Zeitraum von 15 Jahren 52,5 % der Patienten von einer Progression betroffen. Diese Werte liegen auf einem ähnlichen Niveau der vergangenen Auswertungen des TRM, die ebenfalls in den Dossiers von Atezolizumab und Durvalumab dargestellt wurden (54, 66, 67).

Somit ergibt sich durch Multiplikation der Progressionsrate mit der Anzahl der Patienten, die sich bei Diagnose in einem LS-Stadium befinden, die Patientenzahl, die aus früheren Stadien in das Stadium IV progredieren. Es progredieren abgeleitet aus den oben berechneten Spannen 1.623- 1.865Patienten aus einem früheren Stadium in Stadium IV.

Zu (4) Fortgeschrittenes Stadium insgesamt zur 1L Behandlung

Durch Addition der ermittelten Patientenzahl aus Schritt 3a (Patienten, die sich bei Erstdiagnose in Stadium IV befinden) und aus Schritt 3c (Patienten, die aus früheren Stadien in Stadium IV progressieren) ergibt sich eine Spanne bei der Patientenzahl im Stadium IV des kleinzelligen Lungenkrebses von 7.195 - 8.835Patienten.

Zu (5) Anteil der Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie infrage kommen.

Aufgrund des raschen Tumorwachstums und der damit verbundenen ungünstigen Prognose bei unbehandeltem ES-SCLC ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patienten eine Erstlinientherapie erhält. Ob und welche Therapie initiiert wird, richtet sich jedoch maßgeblich nach dem Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. In Abhängigkeit vom ECOG-Performance-Status erfolgt die Therapieentscheidung individuell, grundsätzlich kommen jedoch erwachsene Patienten mit ES-SCLC für eine Erstlinientherapie in Form einer Chemoimmuntherapie in Betracht.

Zur Ableitung der unteren Grenze der für eine Chemoimmuntherapie geeigneten Patienten wird auf die Nutzenbewertung von Durvalumab im ES-SCLC zurückgegriffen. Im entsprechenden Dossier wurde eine retrospektive Analyse basierend auf einer großen, konsekutiven Kohorte der Thoraxklinik Heidelberg herangezogen. Demnach sind etwa 49,2 % der Patienten in der Lage, eine platinbasierte Chemotherapie und damit auch eine Chemoimmuntherapie zu erhalten (67).

Auf dieser Grundlage wird für die Herleitung der Zielpopulation in Schritt 5 eine untere Grenze von 49,2 % angesetzt, während die obere Grenze mit 100 % definiert wird, was zu einer Patientenzahl von 3.540 - 8.835 führt.

Zu (6) Anteil der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zur Berechnung der GKV-Zielpopulation wird die in den vorausgegangenen Schritten ermittelte Zahl der Patienten, die sich im Stadium IV des kleinzelligen Lungenkrebses befinden mit dem Anteil der Versicherten in der GKV verrechnet. Der Anteil der Versicherten ergibt sich aus der Zahl der Versicherten Stand Dezember 2025, geteilt durch die aktuelle Bevölkerungsanzahl des Statistischen Bundesamtes und beträgt 89,47 %. Somit ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 3.167- 7.905 Patienten (68, 69).

Ableitung der Zielpopulation

Basierend auf den berechneten Anteilen zeigt Tabelle 3-8 schrittweise die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, einschließlich der GKV-Patienten. Für die Therapie mit Serplulimab wird die Zahl der GKV-Patienten auf etwa 3.167 bis 7.905geschätzt (70).

Tabelle 3-8: Zusammenfassende Herleitung der Zielpopulation für das Jahr 2024

Population	Anteil in %		Anzahl Patienten		Quellen - Seitenzahl
	Untergrenze	Ober-grenze	Unter-grenze	Obergrenze	
1. Inzidenz Lungenkrebs (Durchschnitt der letzten fünf Jahre)	--	--	--	59.214	(6) – Seite 1
2. Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom	15,00%	17,40%	8.882	10.303	(2) – Seite 5 (3) – Seite 10
3a. Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom Stage IV bei Diagnose	60,00%	70,00%	5.329	7.212	(2) – Seite 20
3b. Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom in früheren Stadien bei Diagnose	30,00%	40,00%	3.091	3.553	(2) – Seite 20
3c. Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom in früheren Stadien bei Diagnose und in Stadium IV progressieren	52,50%	52,50%	1.623	1.865	(54) – Seite 10
4. Patienten Stadium IV bei Diagnose + Patienten, die aus früheren Stadien in Stadium IV progressieren	--	--	7.195	8.835	
5. Patienten, die für eine Chemo-immuntherapie infrage kommen.	49,20%	100,00%	3.540	8.835	(67)
5. GKV-Zielpopulation	89,47%	89,47%	3.167	7.905	(68, 69)
Quelle: (70)					

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wie in den Einleitungskapiteln zur Inzidenz erläutert, zeigt sich seit den späten 1990er Jahren ein Rückgang der Erkrankungsraten bei Männern, während diese bei Frauen ansteigen. Laut RKI wird sich dieser gegensätzliche Trend bei den Geschlechtern vorerst fortsetzen, wobei für die Jahre nach 2019 ebenfalls ein Rücklauf der Zahlen bei Frauen zu beobachten ist (6, 52, 53). Daher wurde die Prognose der neu auftretenden Lungenkrebsfälle separat für Männer und Frauen erstellt: Die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten für Lungenkarzinome aus den Jahren 2013 bis 2023 wurden mittels linearer Regression modelliert. Für den Zeitraum von 2025 bis 2031 erfolgte eine lineare Extrapolation auf Basis der festgestellten Regressionsgleichung (Männer: y = -1,0509*x; Frauen: y = 1,0409*x; wobei x für das Jahr und y für die rohe Inzidenzrate steht (71)). Zur Berechnung der Fallzahlen für die Inzidenz in den Jahren 2023 bis 2028 wurden die rohen Raten der jeweiligen Jahre mit den vom Statistischen Bundesamt prognostizierten Bevölkerungszahlen multipliziert. Dabei wurde die Variante 6 (G1-L2-W2) der Bevölkerungsvorausberechnung herangezogen (68). Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 3-9 dargestellt. Eine Über- als auch eine Unterschätzung ist möglich, da die lineare Extrapolation eine vereinfachte Schätzung darstellt. Zur Ermittlung der Patientenzahl in der Zielpopulation wurde das bereits oben beschriebene epidemiologische Modell angewandt.

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen und der Zielpopulation von Serplulimab für die Jahre 2025 – 2031

Jahr			**2025**	**2026**	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**
Voraus-berechneter Bevölkerungs-stand (G1L2W2) (in 1.000)		weiblich	41.171.700	41.100.400	41.028.300	40.952.600	40.873.800	40.792.900
		männlich	42.246.100	42.154.400	42.061.300	41.964.300	41.864.400	41.762.600
Extrapolation Rohe Rate (pro 100.000)		weiblich	60,62	61,66	62,70	63,74	64,78	65,82
		männlich	81,79	80,73	79,68	78,63	77,58	76,53
1. Inzidenz Lungenkrebs		weiblich	24.957	25.342	25.725	26.103	26.479	26.851
		männlich	34.551	34.033	33.516	32.998	32.479	31.961
		Insgesamt	59.508	59.375	59.240	59.101	58.958	58.812
2. Patienten mit kleinzelligem	Unter-grenz	15%	8.926	8.906	8.886	8.865	8.844	8.822

Jahr			2025	2026	2027	2028	2029	2030
Lungen-karzinom	e							
	Ober-grenze	17,40%	10.354	10.331	10.308	10.284	10.259	10.233
3a. Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom Stage IV bei Diagnose	Unter-grenze	60%	5.356	5.344	5.332	5.319	5.306	5.293
	Ober-grenze	70%	7.248	7.232	7.215	7.198	7.181	7.163
3b. Patienten mit kleinzelligem Lungen-karzinom in früheren Stadien bei Diagnose	Unter-grenze	30,00%	2.678	2.672	2.666	2.660	2.653	2.647
	Ober-grenze	40,00%	4.142	4.133	4.123	4.113	4.103	4.093
3c. Patienten mit kleinzelligem Lungen-karzinom in früheren Stadien bei Diagnose und in Stadium IV progressieren	Unter-grenze	52,50%	1.406	1.403	1.400	1.396	1.393	1.389
	Ober-grenze	52,50%	2.174	2.170	2.165	2.160	2.154	2.149
4. Fortgeschrittenes Stadium insgesamt zur 1L Behandlung	Unter-grenze		6.762	6.746	6.731	6.715	6.699	6.683
	Ober-grenze		9.423	9.401	9.380	9.358	9.335	9.312
5. Patienten, die für eine Chemo-immuntherapie infrage kommen.	Unter-grenze	49,20%	3.327	3.319	3.312	3.304	3.296	3.288
	Ober g-renze	100,00 %	9.423	9.401	9.380	9.358	9.335	9.312
6. GKV-Anteil	Unter-grenze	89,47%	2.976	2.970	2.963	2.956	2.949	2.942
	Ober-grenze	89,47%	8.430	8.412	8.393	8.373	8.352	8.332

Jahr			2025	2026	2027	2028	2029	2030
Quelle: (68, 71)								

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid	Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) in der Erstlinienbehandlung.	beträchtlich	3.167 bis 7.905

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzen stehen im Abschnitt 4.4 in Modul 4A. Die Begründung für die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten findet sich in der Tabelle 3-8.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der

Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Zur Ermittlung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Serplulimab wurden Informationen aus Veröffentlichungen und Internetseiten relevanter Institutionen wie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., des RKI, IQWiG, G-BA, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, DGHO, ADT sowie des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Zusätzlich wurden die Berichte der epidemiologischen Landeskrebsregister geprüft, um relevante Informationen zu erfassen und zu bewerten. Für die Modellierung der Epidemiologie waren diese Berichte jedoch nicht notwendig, da die benötigten Daten bereits durch Auswertungen der ADT und RKI verfügbar waren. Zur Berechnung von Patienten mit Fernmetastasen aus früheren Krankheitsstadien wurde das TRM als spezifische Quelle verwendet.

Für die Beschreibung der Prävalenz dienten primär die Daten des ZfKD im RKI, da diese als die differenzierteste und zuverlässigste Datenquelle in Deutschland gelten. Die Inzidenz

bösartiger Neubildungen der Trachea, Bronchien und Lunge wurde ebenfalls anhand aktueller Daten des RKI (bis 2023) ermittelt, die qualitativ vergleichbar sind. Angaben zur Mortalität basierten ebenfalls auf RKI-Daten. Detaillierte Informationen zu langfristigen Überlebensraten bei SCLC, differenziert nach UICC-Klassifikation, wurden den Jahresberichten des TRM entnommen.

Zusätzlich wurden Informationen zum Krankheitsbild und therapeutischen Bedarf aus Leitlinien und einschlägiger Sekundärliteratur zusammengetragen. Angaben zur Gesamtbevölkerung sowie zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten stammen aus den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229–63.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). 2025.
3. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. 2020.
4. Emrich K, Kraywinkel K. Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. Der Onkologe. 2021;27(9):858–61.
5. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. Nat Rev Cancer. 2017;17(12):725–37.
6. Robert Koch Institut (RKI). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland 1999 - 2023. 2026.
7. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):3.
8. Ko J, Winslow MM, Sage J. Mechanisms of small cell lung cancer metastasis. EMBO Mol Med. 2021;13(1):e13122.
9. Huber RM, Tufman A. Update on small cell lung cancer management. Breathe. 2012;8(4):314–30.

10. Coutinho AD, Shah M, Lunacsek OE, Eaddy M, Willey JP. Real-world treatment patterns and outcomes of patients with small cell lung cancer progressing after 2 lines of therapy. Lung Cancer. 2019;127:53–8.
11. Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now?-a review. Transl Lung Cancer Res. 2016;5(1):26–38.
12. Bernhardt EB, Jalal SI. Small Cell Lung Cancer. Cancer Treat Res. 2016;170:301–22.
13. Kim CH, Lee YC, Hung RJ, McNallan SR, Cote ML, Lim WY, et al. Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). Int J Cancer. 2014;135(8):1918–30.
14. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. Int J Cancer. 2001;91(6):876–87.
15. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med. 2011;32(4):605–44.
16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version: 3.0, Stand: 03/2024. 2024.
17. Baur X, Woitowitz HJ. [Lung Cancer as an Occupational Disease]. Pneumologie. 2016;70(8):510–3.
18. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. American journal of epidemiology. 1996;144(6):554–62.
19. Concannon KF, Thayer JH, Wu QV, Jenkins IC, Baik CS, Linden HM. Outcomes among homeless patients with non–small-cell lung cancer: A county hospital experience. JCO Oncology Practice. 2020;16(9):e1004–e14.
20. Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, Blakely C, Chiang A, D'Amico TA, et al. Small cell lung cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2021;19(12):1441–64.
21. Bebb DG, Murray C, Giannopoulou A, Felip E. Symptoms and Experiences with Small Cell Lung Cancer: A Mixed Methods Study of Patients and Caregivers. Pulmonary Therapy. 2023;9(3):435–50.
22. Franco F, Carcereny E, Guirado M, Ortega AL, López-Castro R, Rodríguez-Abreu D, et al. Epidemiology, treatment, and survival in small cell lung cancer in Spain: Data from the Thoracic Tumor Registry. PLoS One. 2021;16(6):e0251761.
23. Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DK. Small-cell lung cancer. The Lancet. 2011;378(9804):1741–55.
24. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. International journal of cancer. 2003;103(6):792–802.
25. Dingemans A-M, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks L, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021;32(7):839–53.
26. Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, Witte B, Beasley MB, Chung J-H, et al. The use of immunohistochemistry improves the diagnosis of small cell lung cancer and its differential diagnosis. An international reproducibility study in a demanding set of cases. Journal of thoracic oncology. 2017;12(2):334–46.
27. Kalemkerian GP, Gadgeel SM. Modern staging of small cell lung cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2013;11(1):99–104.
28. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals

for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2016;11(3):300–11.
29. Argentieri G, Valsecchi C, Petrella F, Jungblut L, Frauenfelder T, Del Grande F, et al. Implementation of the 9th TNM for lung cancer: practical insights for radiologists. European Radiology. 2025:1–8.
30. Thomson D, Hulse P, Lorigan P, Faivre-Finn C. The role of positron emission tomography in management of small cell lung cancer. Lung Cancer. 2011;73(2):121–6.
31. Montanino A, Manzo A, Carillio G, Palumbo G, Esposito G, Sforza V, et al. Angiogenesis inhibitors in small cell lung cancer. Frontiers in Oncology. 2021;11:655316.
32. Wlodarczyk MT, Dragulska SA, Camacho-Vanegas O, Dottino PR, Jarzęcki AA, Martignetti JA, et al. Platinum (II) complex-nuclear localization sequence peptide hybrid for overcoming platinum resistance in cancer therapy. ACS biomaterials science & engineering. 2018;4(2):463–7.
33. Zhang C, Xu C, Gao X, Yao Q. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. Theranostics. 2022;12(5):2115.
34. Mak DW, Li S, Minchom A. Challenging the recalcitrant disease—developing molecularly driven treatments for small cell lung cancer. European Journal of Cancer. 2019;119:132–50.
35. Blackhall F, Girard N, Livartowski A, McDonald L, Roset M, Lara N, et al. Treatment patterns and outcomes among patients with small-cell lung cancer (SCLC) in Europe: a retrospective cohort study. BMJ open. 2023;13(2):e052556.
36. Enstone A, Greaney M, Povsic M, Wyn R, Penrod JR, Yuan Y. The economic burden of small cell lung cancer: a systematic review of the literature. PharmacoEconomics-Open. 2018;2:125–39.
37. Duan J, Cui L, Zhao X, Bai H, Cai S, Wang G, et al. Use of Immunotherapy With Programmed Cell Death 1 vs Programmed Cell Death Ligand 1 Inhibitors in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncology. 2020;6(3):375–84.
38. Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al. Abstract: Serplulimab vs. placebo combined with chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: Extended follow-up results and patient-reported outcomes from the international phase 3 ASTRUM-005 study. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(16_suppl):8100–.
39. Liu J, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al. First-Line Serplulimab in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: Secondary Analysis of the ASTRUM-005 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology. 2026.
40. Zhang W, Yang X, Chen H, Pu X, Tuohetashi R, Wu X, et al. First-line serplulimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in small-cell lung cancer patients with brain metastases: a multicenter, prospective cohort study. Frontiers in Immunology. 2026;Volume 17 - 2026.
41. Li H, Han H, Li C, Wu R, Wang Z, Wang Y, et al. Efficacy and safety of first-line PD-1/PD-L1 inhibitor combinations for extensive-stage small-cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2023;15:17588359231189430.
42. Zhu Y, Liu K, Zhu H, Cao H, Zhou Y. Comparative efficacy and safety of novel immuno-chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trial. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231206147.
43. Zhang T, Li W, Diwu D, Chen L, Chen X, Wang H. Efficacy and safety of first-line immunotherapy plus chemotherapy in treating patients with extensive-stage small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. Front Immunol. 2023;14:1197044.

44. Wang S, Li Y, Liu Z, Tian W, Zeng Y, Liu J, et al. Efficacy and safety of first-line immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: A network meta-analysis. Lung Cancer. 2023;178:47–56.
45. Du J, Wang X, Fan L, Shan X, Li M, Liu L. Effectiveness and safety of first-line immune checkpoint inhibitors for patients with extensive-stage small cell lung carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Heliyon. 2023;9(4):e14794.
46. Chuang Yang TX, Qing Gong, Xin Dai, Chengjun Wang, Rongyu Zhang, Wen Zhao, Jian Wang, Weiming Yue, Jisheng Li,. Efficacy and safety of novel immune checkpoint inhibitor-based combinations versus chemotherapy as first-line treatment for patients with extensive-stage small cell lung cancer: A network meta-analysis. Thorac Cancer. 2024;15:1246–62.
47. Kang R, Ma J, Ai B, Liu J, Zheng Z, Yu J. Efficacy and safety of immunotherapy combined with chemotherapy in patients with ES-SCLC: A systematic review and network meta-analysis of RCTs and RWSs. Thorac Cancer. 2024;15(33):2375–85.
48. Ying Liu JZ, Tian-Ying Du, Xian-Hong Liu, Ying Xin, Ying Wang, Yan-Ping, Wang J-HX, Yan Chen, Hua-Fang Wei & Ying Cheng,. Navigating first-line therapies for extensive-stage small-cell lung cancer: a frequentist network meta- analysis and systematic review. Future Oncology. 2024;20 (28):2109–22.
49. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecard #470 - Serplulimab. 2025.
50. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS for Solid Tumours. 2026.
51. Robert Koch Institut (RKI). Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsdaten, Prävalenz, Diagnose: Lunge (C33-C34), Datensatz 2021 - 2023. 2026.
52. Robert Koch Institut (RKI). Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsdaten, Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner, Diagnose: Lunge (C33-C34), Datensatz: 2023. 2026.
53. Ronckers C, Trübenbach C, Katalinic A, Christ M, Cicero A, Folkerts J, et al. Krebs in Deutschland für 2021–2023. 2025.
54. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Kleinzell.BC, Survival. 2022.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der ArzneimittelRichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). 2017.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin). Stand: 1. April 2021. 2021.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid). Stand: 2. April 2020. 2020.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V – Ceritinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2018.
59. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut; 2016.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2018.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). Serplulimab (kleinzelliges Lungenkarzinom) Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2025.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). Tislelizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom, fortgeschritten) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2025.
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). IQWiG-Berichte – Nr. 868 Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. 2020.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). IQWiG-Berichte – Nr. 1082 Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A20-87 Addendum. 2021.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). IQWiG-Berichte – Nr. 1015 Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. 2020.
66. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Atezolizumab (Tecentriq®) Modul 3A Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC). 2019.
67. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Durvalumab (Imfinzi®) Modul 3 A Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des ES-SCLC. 2020.
68. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Vorausberechneter Bevölkerungsstand. 2026.
69. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - 2025.
70. Accord Healthcare GmbH. Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation 2026. 2026.
71. Accord Healthcare GmbH. Eigene Berechnung der Regressionsgleichung. 2026.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Serplulimab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung.	1x alle 21 Tage	17,4[a] Zyklen	1	17,4
+Carboplatin		1x alle 21 Tage	4[a] Zyklen	1	4
+Etoposid		3x pro 21 Tage Zyklus	4[a] Zyklen	1	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung.	1x alle 21 Tage	17,4[a] Zyklen	1	17,4
+Carboplatin		1x alle 21 Tage	4[a] Zyklen	1	4
+Etoposid		3x pro 21 Tage Zyklus	4[a] Zyklen	1	4
Durvalumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung.	Initiationstherapie: 1x alle 21 Tage Erhaltungstherapie: 1x alle 28 Tage	Initiationstherapie: 4[a] Zyklen Erhaltungstherapie: 10[a] Zyklen	1	14
+Carboplatin		1x alle 21 Tage	4[a] Zyklen	1	4
+Etoposid		3x pro 21 Tage Zyklus	4[a] Zyklen	1	4
Durvalumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung.	Initiationstherapie: 1x alle 21 Tage Erhaltungstherapie: 1x alle 28 Tage	Initiationstherapie: 4[a] Zyklen Erhaltungstherapie: 10[a] Zyklen	1	14
+Cisplatin		1x alle 21 Tage	4[a] Zyklen	1	4
+Etoposid		3x pro 21 Tage Zyklus	4[a] Zyklen	1	4
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung					

zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.
a: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.
ES: Fortgeschrittenes Stadium; KOF: Körperoberfläche; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom
Quelle: (1)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Angaben zum Behandlungsmodus von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Serplulimab basieren auf den Dosierungsempfehlungen der entsprechenden Fachinformation. Vorgesehen ist eine Dosierung von 4,5 mg/kg Serplulimab alle drei Wochen. Die Behandlung sollte entweder bis zum Fortschreiten der Erkrankung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden (2).

Da die Fachinformation keine spezifische Begrenzung der Behandlungsdauer angibt, wird im Folgenden eine standardisierte Behandlungsdauer von einem Jahr angenommen, was einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen entspricht. Da Serplulimab kontinuierlich verabreicht wird, wird nicht zwischen Induktions- und Erhaltungstherapie unterschieden.

In der Induktionsphase wird Serplulimab in einer empfohlenen Dosis von 4,5 mg/kg als intravenöse Infusion verabreicht. Anschließend folgt die Gabe von Carboplatin (400 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF)) und danach Etoposid (80 – 100 mg/m² KOF), ebenfalls intravenös, am ersten Tag. An den Tagen 2 und 3 wird Etoposid weiterhin intravenös verabreicht. Dieses Behandlungsregime von Carboplatin und Etoposid wird im Abstand von drei Wochen über insgesamt vier Zyklen durchgeführt (2-4)

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Angaben zu Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin

Laut Fachinformation ist Durvalumab (Imfinzi®) in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin für die Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit ES-SCLC zugelassen. Die empfohlene Dosierung von Durvalumab beträgt 1.500 mg, die während der Chemotherapie alle drei Wochen und nach Abschluss von vier Zyklen alle vier Wochen als intravenöse Infusion verabreicht wird. Die Behandlung wird bis zum Fortschreiten der Krankheit oder dem Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgesetzt (5).

Carboplatin wird in einer Dosis von 400 mg/m^2 KOF als intravenöse Infusion alle drei Wochen für vier Zyklen verabreicht (3). Alternativ beträgt die Cisplatin-Dosis 75 – 80 mg/m² KOF, ebenfalls als intravenöse Infusion, einmal alle drei Wochen für vier Zyklen. Diese Dosierung entspricht den allgemeinen Empfehlungen der Fachinformation, die für

Kombinationsbehandlungen eine Standarddosis von mindestens 20 mg/m² einmal alle drei bis vier Wochen angibt (6). Carboplatin oder Cisplatin sollen nach der Gabe von Durvalumab verabreicht werden.

Etoposid wird in einer Dosierung von 80 - 100 - mg/m² KOF an drei aufeinanderfolgenden Tagen ebenfalls über vier Zyklen à drei Wochen als intravenöse Infusion gegeben (4).

Angaben zu Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Atezolizumab basieren auf den Dosierungsempfehlungen der entsprechenden Fachinformation. Vorgesehen ist eine Dosierung von 1200 mg Atezolizumab alle drei Wochen. Die Behandlung sollte entweder bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder bis zum Auftreten nicht beherrschbarer Nebenwirkungen fortgeführt werden (7).

Da die Fachinformation keine spezifische Begrenzung der Behandlungsdauer angibt, wird im Folgenden eine standardisierte Behandlungsdauer von einem Jahr angenommen, was einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen entspricht. Da Atezolizumab kontinuierlich verabreicht wird, wird nicht zwischen Induktions- und Erhaltungstherapie unterschieden.

In der Induktionsphase wird Atezolizumab in einer empfohlenen Dosis von 1200 mg als intravenöse Infusion verabreicht. Anschließend folgt die Gabe von Carboplatin (400 mg/m² KOF) und danach Etoposid (80 – 100 mg/m² KOF), ebenfalls intravenös, am ersten Tag. An den Tagen 2 und 3 wird Etoposid weiterhin intravenös verabreicht. Dieses Behandlungsregime von Carboplatin und Etoposid wird im Abstand von drei Wochen über insgesamt vier Zyklen durchgeführt (3, 4, 7).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige

Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Serplulimab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung.	17,4	349,65 mg oder 3-4 Durchstechflaschen à 100 mg	6.083,91 mg oder 52,2-69,6 Durchstechflaschen
+Carboplatin		4	764 mg oder 1 Durchstechflasche à 50 mg; 1 Durchstechflasche à 150 mg; 1 Durchstechflasche à 600 mg	3.056 mg oder 4 Durchstechflaschen à 50 mg; 4 Durchstechflaschen à 150 mg; 4 Durchstechflaschen à 600 mg
+Etoposid		12	80 mg/m^2**:** 152,8 mg oder 1 Durchstechflasche à 200 mg 100 mg/m^2: 191 mg oder 1 Durchstechflasche à 200 mg	80 mg/m^2**:** 1.833,6 mg oder 12 Durchstechflaschen à 200 mg 100 mg/m^2**:** 2.292 mg oder 12 Durchstechflaschen à 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung.	17,4	1200 mg oder 1 Durchstechflaschen à 1200 mg	20.880 mg oder 17,4 Durchstechflaschen
+Carboplatin		4	764 mg oder 1 Durchstechflasche à 50 mg; 1 Durchstechflasche à 150 mg; 1 Durchstechflasche à	3.056 mg oder 4 Durchstechflaschen à 50 mg; 4 Durchstechflaschen à 150 mg; 4 Durchstechflaschen à 600 mg

			600 mg	
+Etoposid		12	80 mg/m²: 152,8 mg oder 1 Durchstechflasche à 200 mg 100 mg/m²: 191 mg oder 1 Durchstechflasche à 200 mg	80 mg/m²: 1833,6 mg oder 12 Durchstechflaschen à 200 mg 100 mg/m²: 2.292 mg oder 12 Durchstechflaschen à 200 mg
Durvalumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung.	14	1500 mg oder 3 Durchstechflaschen à 500 mg	21.000 mg oder 42 Durchstechflaschen
+Carboplatin		4	764 mg oder 1 Durchstechflasche à 50 mg; 1 Durchstechflasche à 150 mg; 1 Durchstechflasche à 600 mg	3.056 mg oder 4 Durchstechflaschen à 50 mg; 4 Durchstechflaschen à 150 mg; 4 Durchstechflaschen à 600 mg
+Etoposid		12	80 mg/m²: 152,8 mg oder 1 Durchstechflasche à 200 mg 100 mg/m²: 191 mg oder 1 Durchstechflasche à 200 mg	80 mg/m²: 1.833,6 mg oder 12 Durchstechflaschen à 200 mg 100 mg/m²: 2.292 mg oder 12 Durchstechflaschen à 200 mg
Durvalumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung.	14	1500 mg oder 3 Durchstechflaschen à 500 mg	21.000 mg oder 42 Durchstechflaschen
+Cisplatin		4	75 mg/m²: 143,25 mg oder 1 Durchstechflasche à 50 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg 80 mg/m²: 152,8 mg	75 mg/m²: 573 mg oder 4 Durchstechflaschen à 50 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg 80 mg/m²: 611,2 mg oder 4 Durchstechflaschen à 10 mg; 4 Durchstechflaschen à 50 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg

			oder 1 Durchstechflasche à 10 mg; 1 Durchstechflasche à 50 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg	
+Etoposid		12	80 mg/m²: 152,8 mg oder 1 Durchstechflasche à 200 mg 100 mg/m²: 191 mg oder 1 Durchstechflasche à 200 mg	80 mg/m²: 1.833,6 mg oder 12 Durchstechflaschen à 200 mg 100 mg/m²: 2.292 mg oder 12 Durchstechflaschen à 200 mg
Abkürzungen: ES: Fortgeschrittenes Stadium; KOF: Körperoberfläche; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom Quelle: (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für Dosierungen, die vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche abhängen, wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 - Körpermaße der Bevölkerung“ herangezogen (8). Die durchschnittliche Körpergröße beträgt demnach 1,72 m, das durchschnittliche Körpergewicht liegt bei 77,7 kg. Auf Basis dieser Daten ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m², berechnet nach der Formel von Du Bois aus dem Jahr 1916 (9).

Bei der Darstellung der Kosten werden ausschließlich die Standarddosierungen berücksichtigt. Anpassungen der Dosis aufgrund individueller Faktoren wie Nebenwirkungen oder Begleiterkrankungen fließen nicht in die Berechnung der jährlichen Therapiekosten ein.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Serplulimab

Der Jahresverbrauch von Serplulimab wurde auf Basis der Dosierungsempfehlungen der entsprechenden Fachinformation berechnet. Diese empfiehlt eine Dosis von 4,5 mg/kg Serplulimab im Abstand von drei Wochen, was einem Verbrauch von 349,65 mg entspricht. Um der Unsicherheit Rechnung zu tragen, die mit einer gewichtsabhängigen Dosierung einhergeht, wurde eine Spanne zwischen drei und vier Durchstechflaschen pro Verabreichung

gewählt, da sich der angebende Bedarf in mg genau zwischen zwei möglichen Abgabemengen bewegt und dem schwankenden Gewicht der Patienten so am besten Rechnung getragen werden kann. Bei maximal ~17,4 Zyklen im Jahr ergibt sich daraus ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 6.083,91 mg Serplulimab (52,2-69,6 × 100 mg) (2).

Carboplatin

Die Dosierung von Carboplatin beträgt gemäß der Fachinformation 400 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht als intravenöse Infusion alle drei Wochen für maximal vier Zyklen. Dies entspricht 764 mg oder einer 50 mg, einer 150 mg und einer 600 mg Ampulle Carboplatin pro Gabe und einem Jahresverbrauch bei maximal vier Zyklen von 3.056 mg (4 x 50 mg; 4 x 150 mg; 4 x 600 mg) (3)**.**

Etoposid

Die Dosierung von Etoposid beträgt gemäß der Fachinformation 80 – 100 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht als intravenöse Infusion an drei aufeinanderfolgenden Tagen alle drei Wochen für maximal vier Zyklen. Dies entspricht einer Ampulle (200 mg) Etoposid pro Gabe und einem Jahresverbrauch bei maximal vier Zyklen von 1.833,6 mg - 2.292 mg (12 x 200 mg) (4)**.**

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Atezolizumab

Der Jahresverbrauch von Atezolizumab wurde auf Basis der Dosierungsempfehlungen der entsprechenden Fachinformation berechnet. Diese empfiehlt eine Dosis von 1.200 mg Atezolizumab im Abstand von drei Wochen, was einer Packung pro Verabreichung entspricht. Bei maximal 17,4 Zyklen im Jahr ergibt sich daraus ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 20.880 mg Atezolizumab (17,4 × 1.200 mg) (7).

Durvalumab

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Durvalumab basieren auf der Dosierungsempfehlung der Fachinformation. Die empfohlene Dosierung beträgt 1.500 mg Durvalumab, verabreicht als intravenöse Infusion zunächst alle drei Wochen parallel zur Chemotherapie und anschließend alle vier Wochen. Dies entspricht drei Ampullen (500 mg) Durvalumab pro Gabe. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Zyklen innerhalb eines Jahres ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von insgesamt 21.000 mg Durvalumab (42 × 500 mg) (5)

Carboplatin

Die Dosierung von Carboplatin beträgt gemäß der Fachinformation 400 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht als intravenöse Infusion alle drei Wochen für maximal vier Zyklen. Dies entspricht 764 mg oder einer 50 mg, einer 150 mg und einer 600 mg Ampulle Carboplatin pro Gabe und einem Jahresverbrauch bei maximal vier Zyklen von 3.056 mg (4 x 50 mg; 4 x 150 mg; 4 x 600 mg) (3).

Etoposid

Die Dosierung von Etoposid beträgt gemäß der Fachinformation 80 – 100 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht als intravenöse Infusion an drei aufeinanderfolgenden Tagen alle drei Wochen für maximal vier Zyklen. Dies entspricht einer Ampulle (200 mg) Etoposid pro Gabe und einem Jahresverbrauch bei maximal vier Zyklen von 1.833,6 mg - 2.292 mg (12 x 200 mg) (4).

Cisplatin

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin basieren auf der Dosierungsempfehlung der Fachinformation. Die empfohlene Dosierung beträgt 75 – 80 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen. Die Behandlung erfolgt für maximal vier Zyklen. Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von insgesamt 573 mg - 611,2 mg Cisplatin (75 mg/m²: 4 × 50 mg; 4 × 100 mg; 80 mg/m²: 4 × 10 mg; 4 × 50 mg; 4 × 100 mg) (6).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**

Zu bewertendes Arzneimittel		
Serplulimab		
HETRONIFLY® 100 mg	1.402,45€	1.323,66 €
Carboplatin		
Carboplatin AqVida® 50 mg	34,62 €	31,74 €
Carboplatin AqVida® 150 mg	83,02 €	77,85 €
Carboplatin AqVida® 450 mg	228,23 €	216,17 €
Carboplatin AqVida® 600 mg	300,84 €	285,33 €
Etoposid		
Etoposid Hexal® 100 mg	46,55 €	43,11 €
Etoposid Hexal® 200 mg	81,90 €	76,78 €
Etoposid Hexal® 400 mg	152,56 €	144,09 €
Etoposid Hexal® 1000 mg	364,54 €	346,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Atezolizumab		
Atezolizumab (TECENTRIQ®) 840 mg	2.932,55 €	2.766,59 €
Atezolizumab (TECENTRIQ®) 1200 mg	4.164,65 €	3.928,33 €
Atezolizumab (TECENTRIQ®) 1875 mg	4.164,65 €	3.928,33 €
Carboplatin		
Carboplatin AqVida® 50 mg	34,62 €	31,74 €
Carboplatin AqVida® 150 mg	83,02 €	77,85 €
Carboplatin AqVida® 450 mg	228,23 €	216,17 €
Carboplatin AqVida® 600 mg	300,84 €	285,33 €
Cisplatin		
Cisplatin Accord ® 10 mg	19,67 €	17,50 €
Cisplatin Accord ® 50 mg	47,71 €	44,21 €
Cisplatin Accord ® 100 mg	76,59 €	71,72 €
Durvalumab		
Durvalumab (IMFINZI®) 120 mg	512,93 €	483,39 €
Durvalumab (IMFINZI®) 500 mg	2.083,83 €	1.966,34 €

Etoposid		
Etoposid Hexal® 100 mg	46,55 €	43,11 €
Etoposid Hexal® 200 mg	81,90 €	76,78 €
Etoposid Hexal® 400 mg	152,56 €	144,09 €
Etoposid Hexal® 1000 mg	364,54 €	346,01 €
Quelle: (1)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-13 aufgeführten Preise beziehen sich auf die Apothekenabgabepreise für Packungsgrößen, die an die Bedürfnisse der Patienten und die jeweiligen Therapieanforderungen angepasst sind. Diese Preise wurden basierend auf einer Abfrage der aktuellen Tarife in der Lauer-Taxe am 01. Juni 2026 ermittelt.

Zur Berechnung der Kosten wurden sowohl der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V als auch der Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V vom Apothekenabgabepreis abgezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie 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 darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Serplulimab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4[a]
+Carboplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1	4[a]
+Etoposid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	3	12[a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4[a]
+Carboplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	4[a]
+Etoposid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	3	12[a]
Durvalumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	14[a]
+Carboplatin		Kosten für die Herstellung einer	1	4[a]

		parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung		
+Etoposid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	3	12[a]
Durvalumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	14
+Cisplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	4
		Forcierte Diurese mit Mannitol (Prämedikation)	1	4
		Prä- und Posthydratation	1	4
+Etoposid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	3	12

a: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.
ES: Fortgeschrittenes Stadium; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom
Quelle: (1)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden ausschließlich die Kosten berücksichtigt, die direkt mit der Anwendung des Medikaments oder der zVT in Zusammenhang stehen. Falls im Zusammenhang mit der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zVT nach Fachinformation bei bestimmten Ereignissen regelmäßig zusätzliche Kosten entstehen, werden diese als Ausgaben für notwendige GKV-Leistungen einbezogen. Daher fließen ärztliche Behandlungskosten, Honorare und Kosten für Routineuntersuchungen (wie etwa Laboruntersuchungen) nicht in die Berechnung ein. Laut Hilfstaxe entstehen bei der Herstellung einer parenteralen Lösung für monoklonale Antikörper oder eine Zytostatika-haltige parenterale Lösung Kosten von 71 € bzw. 81 € pro Verabreichung (10). Da sowohl Serplulimab, Atezolizumab, Durvalumab als auch Carbo-/Cisplatin und Etoposid als Infusion verabreicht werden, fallen Kosten für die Zubereitung der parenteralen Lösungen an (3-7).

Gemäß der Fachinformation für Cisplatin ist vor und nach der Anwendung eine ausreichende Prä- und Posthydratation erforderlich. Vor der Cisplatin-Gabe ist eine Prähydratation mit einer isotonischen 0,9 %-igen Natriumchloridlösung in einer Menge von 1 - 2,4 Litern als Infusion über mindestens sechs bis zwölf Stunden durchzuführen. Nach der Cisplatin-Gabe wird eine Flüssigkeitszufuhr von 2 Litern pro m² KOF mit einer Lösung aus 0,9 %-igen Natriumchlorid und 5 % Glucose im Verhältnis 1:1 über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden vorgesehen (6).

Zusätzlich wird gemäß Fachinformation eine forcierte Diurese notwendig, wenn die Cisplatin-Dosierung 60 mg/m² KOF überschreitet. Diese Diurese wird durch die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10% - ige D - Mannitol - Lösung (375 ml 10 %-ige Mannitollösung) unmittelbar vor der Cisplatin-Verabreichung eingeleitet (6).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	81,00 €
Forcierte Diurese mit Mannitol (Prämedikation)	11,21 €
Prä- und Posthydratation	Min
	13,77 €
	Max
	21,44 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (1)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle 3-15 beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01.06.2026) und der aktuellen Anlage 3 der Hilfstaxe zur Preisbildung bei parenteralen Lösungen (10).

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Serplulimab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.235,40 €[a]
+Carboplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	324,00 € [a]
+Etoposid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	972,00 € [a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.235,40 € [a]
+Carboplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	324,00 € [a]
+Etoposid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	972,00 € [a]
Durvalumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlu	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen	994,00 € [a]

	ng.	Antikörpern	
+Carboplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	324,00 € [a]
+Etoposid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	972,00 € [a]
Durvalumab	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung.	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	994,00 € [a]
+Cisplatin		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	324,00 € [a]
		Forcierte Diurese mit Mannitol (Prämedikation)	44,85 € [a]
		Prä- und Posthydratation	Min.
			55,08 € [a]
			Max.
			85,76€ [a]
+Etoposid		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	972,00 € [a]
a: Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. Abkürzungen: ES: Fortgeschrittenes Stadium; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom Quelle: (1)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise

Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population beziehungs-weise Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Serplulimab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbe-handlung	Min.	Min.	Min.	Min.
		71.596,09 €		2.531,40 €	74.127,49 €
		Max.	Max.	Max.	Max.
		94.627,78 €		2.531,40 €	97.159,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbe-handlung	Min.	Min.	Min.	Min.
		70.853,98 €		2.531,40 €	73.385,38 €
		Max.	Max.	Max.	Max.
		70.853,98 €		2.531,40 €	73.385,38 €
Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbe-handlung	Min.	Min.	Min.	Min.
		85.087,32 €		2.290,00 €	87.377,32 €
		Max.	Max.	Max.	Max.
		85.087,32 €		2.290,00 €	87.377,32 €
Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Cisplatin	Erwachsene Patienten mit ES-SCLC in der Erstlinienbe-handlung	Min.	Min.	Min.	Min.
		83.971,36 €	99,94 €	2.290,00 €	86.361,30 €
		Max.	Max.	Max.	Max.
		84.041,36 €	130,62 €	2.290,00 €	86.461,98 €

Abkürzungen: ES: Fortgeschrittenes Stadium; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom

Quelle: (1)

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Serplulimab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage SCLC, ES-SCLC) in der Erstlinie. Für die Versorgungsanteile von Serplulimab ist zu berücksichtigen, dass bereits mehrere Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie als etablierte Behandlungsoptionen verfügbar sind. In Deutschland gehören insbesondere: Atezolizumab + Carboplatin/Etoposid und Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie/Etoposid zum therapeutischen Standard. Die Zulassung von Serplulimab hat die bestehende Gruppe immunonkologischer Therapieoptionen um einen PD-1-Antikörper gefolgt von Tislelizumab + Chemotherapie erweitert. In der aktuellen Leitlinie werden alle zugelassenen Wirkstoffe als Erstlinientherapie empfohlen. Die Fachgesellschaft ESMO stuft Serplulimab am höchsten ein. Eine quantitative Einschätzung, wie sich die Empfehlung der Leitlinie und Fachgesellschaft ESMO auf die zu erwartenden Versorgungsanteile auswirkt, ist derzeit jedoch nicht möglich. Es ist aber davon auszugehen, dass Serplulimab mittelfristig einen Teil der Patienten versorgen wird, die ansonsten mit Atezolizumab-, Durvalumab- oder Tislelizumab-basierten Regimen behandelt würden.

Gemäß der Fachinformation ist Serplulimab kontraindiziert, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder den enthaltenen Hilfsstoffen (Zitronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumchlorid, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke) besteht. Es wird angenommen, dass nur ein kleiner Anteil der Patienten aufgrund dieser Einschränkung nicht für eine Behandlung mit Serplulimab in Frage kommt. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen bleiben hier unberücksichtigt, da Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, dennoch einen Teil der Therapie erhalten haben. Dieser Anteil wird bereits in der Versorgung der Zielpopulation berücksichtigt.

Derzeit stehen keine Daten zu den Präferenzen von Patienten für die Kombinationstherapie mit Serplulimab, Carboplatin und Etoposid zur Verfügung, sodass hierzu keine Aussagen getroffen werden können.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wegen der fehlenden Möglichkeit, die zu erwartenden Versorgungsanteile quantitativ zuverlässig zu bewerten, lässt sich deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht bestimmen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Dosierung und zum Therapieschema stammen aus der jeweiligen Fachinformation. Die Berechnung der aktuellen Therapiekosten basiert auf den Preisen der Online-Version der Lauer - Taxe. Sämtliche Quellen sind direkt bei den jeweiligen Aussagen angegeben.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Accord Healthcare GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2026.
2. European Medicines Agency (EMA). Produktinformation von Serplulimab (HETRONIFLY®): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 01.07.2026. 2026.
3. Hikma. Fachinformation: Carboplatin Hikma 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Januar 2023. 2023.
4. Hexal. Fachinformation: Etoposid HEXAL, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 20 mg/ml, Stand Dezember 2023. 2023.
5. AstraZeneca. Fachinformation: IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni 2024. 2024.
6. Accord Healthcare GmbH. Fachinformation: Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: April 2023. 2023.
7. Roche. Fachinformation: Tecentriq® 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni 2024. 2024.
8. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse). 2024.
9. K.J. Pelletier. A Quick and Reliable Mental Formula to Calculate the BSA of a Patient. 2022.
10. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Stand 15. Oktober 2024. 2024.
11. Li H, Han H, Li C, Wu R, Wang Z, Wang Y, et al. Efficacy and safety of first-line PD-1/PD-L1 inhibitor combinations for extensive-stage small-cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2023;15:17588359231189430.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Qualifikation der Ärzte

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenden Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase beträgt 4,5 mg Serplulimab pro kg Körpergewicht alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. Während der Induktionsphase (4 Zyklen) wird Carboplatin an Tag 1 und Etoposid an den Tagen 1, 2 und 3 jedes 3-wöchigen Zyklus verabreicht.

Dosisverzögerung oder Abbruch (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Eine Erhöhung oder Verringerung der HETRONIFLY-Dosis wird nicht empfohlen. Eine Dosisaussetzung oder -absetzung kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein. Eine Dosisaussetzung bis zu 12 Wochen aus Gründen der Verträglichkeit ist akzeptabel (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tabelle 3-18: Empfohlene Behandlungsanpassungen für HETRONIFLY

Immunbedingte Nebenwirkungen	**Schweregrad**	**Behandlungsanpassung[#]**
Immunvermittelte Lungenerkrankung	Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Grad 3 oder 4 oder rezidivierender Grad 2	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Grad 4 oder rezidivierender Grad 3	Dauerhaft absetzen

Immunvermittelte Hepatitis	Grad 2 mit AST oder ALT > 3- bis 5-mal ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-mal ULN	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Grad 3 oder 4 mit AST oder ALT > 5-mal ULN oder Gesamtbilirubin > 3-mal ULN	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz	Erhöhung des Serumkreatinins auf Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Erhöhung des Serumkreatinins auf Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatisch Hypothyreose Grad 2 oder 3, Hyperthyreose Grad 2 oder 3, Hypophysitis Grad 2 oder 3, Nebenniereninsuffizienz Grad 2, Hyperglykämie Grad 3 oder Diabetes mellitus Typ 1	Aussetzen, bis die Symptome abgeklungen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden abgeschlossen ist. Die Behandlung sollte mit begleitender Hormonsubstitutionstherapie fortgesetzt werden, solange keine Symptome auftreten
	Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 oder 4 Hyperglykämie Grad 4	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Hautreaktionen	Grad 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder Epidermolysis acuta toxica (TEN) Grad 4	Dauerhaft absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Myasthenia gravis / Myastheniesyndrom Grad 2* Erhöhung der Serum-Amylase oder Lipase auf Grad 3 oder 4 Pankreatitis Grad 2 oder 3 Myokarditis* Grad 2 Andere immunvermittelte Nebenwirkungen Grad 2 oder 3, die erstmals aufgetreten sind Verminderte Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie) oder Leukozytenzahl auf Grad 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Myasthenia gravis / Myastheniesyndrom Grad 3 oder 4 Pankreatitis Grad 4 oder rezidivierende Pankreatitis jeglichen Grades Myokarditis Grad 3 oder 4 Enzephalitis Grad 3 oder 4 Andere immunvermittelte Nebenwirkungen Grad 4, die erstmals aufgetreten sind	Dauerhaft absetzen

	Verminderte Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie) oder Leukozytenzahl Grad 4 oder rezidivierender Grad 3	
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 2	Verringern der Infusionsrate auf die Hälfte oder Aussetzen der Infusion. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn das Ereignis abgeklungen ist
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
Hinweis: Die Toxizitätsgrade entsprechen den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0). ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: obere Normgrenze. #: Serplulimab muss bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung 3. Grades, die wiederholt auftritt, und bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden, mit Ausnahme von Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitution behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). *: Die Sicherheit einer erneuten Behandlung mit Serplulimab bei Patienten, bei denen eine immunvermittelte Myasthenia gravis / ein Myastheniesyndrom oder eine Myokarditis aufgetreten ist, ist nicht geklärt.		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter (CrCl = 60-89 ml/min) oder mittelschwerer (CrCL = 30-59 ml/min) Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer (CrCl = 15-29 ml/min) Niereninsuffizienz liegen keine ausreichenden Daten vor, und es können keine

Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Bilirubin > 1 bis 1,5 × ULN und beliebige AST) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine ausreichenden Daten für Patienten mit mittelschwerer (Bilirubin > 1,5 bis 3 × ULN und beliebige AST) und keine Daten für Patienten mit schwerer (Bilirubin > 3 × ULN und beliebige AST) Leberfunktionsstörung vor. Für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Serplulimab bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

HETRONIFLY wird intravenös verabreicht.

Die anfängliche Infusionsrate sollte auf 100 ml pro Stunde eingestellt werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, können alle nachfolgenden Infusionen auf 30 Minuten (± 10 Minuten) verkürzt werden.

Bei Verabreichung in Kombination mit einer Chemotherapie sollte HETRONIFLY zuerst verabreicht werden, gefolgt von der Chemotherapie am selben Tag. Verwenden Sie für jede Infusion einen gesonderten Infusionsbeutel. HETRONIFLY darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Die erforderliche HETRONIFLY-Gesamtdosis sollte mit 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) für Injektionszwecke verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Hinweise zur Verdünnung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Beurteilung des PD-L1-Status

Es ist wichtig, dass zur Bewertung des PD-L1-Status des Tumors eine gut validierte Technologie verwendet wird, um falsch negative oder falsch positive Bestimmungen zu minimieren.

Immunbedingte Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Serplulimab behandelt wurden, sind immunvermittelte Nebenwirkungen aufgetreten, darunter auch schwere und tödliche Fälle (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung auftraten, waren reversibel und durch Aussetzen der Behandlung, Verabreichung von Corticosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar (siehe Abschnitt 4.2). Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch bis zu 3,6 Monate nach der letzten Dosis auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können mehrere Körpersysteme zur gleichen Zeit betreffen.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Untersuchung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung unterbrochen und Corticosteroide verabreicht werden. Bei den meisten immunvermittelten Nebenwirkungen 2. Grades und einigen spezifischen immunvermittelten Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades sollte die Verabreichung ausgesetzt werden, bis eine Besserung oder eine Remission auf Grad 1 eintritt. Serplulimab muss bei immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 4 und bei einigen spezifischen Nebenwirkungen Grad 3 dauerhaft abgesetzt werden. Bei Grad 3, 4 und einigen spezifischen Nebenwirkungen Grad 2 (z. B. immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Myokarditis) sollten Corticosteroide (1-2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent) und andere symptomatische Behandlungen je nach klinischen Symptomen verabreicht werden, bis eine Besserung oder eine Remission auf Grad 1 eintritt. Bei einer Verbesserung auf Grad ≤ 1 sollte die Corticosteroid-Ausschleichphase eingeleitet und über mindestens einen Monat fortgesetzt werden. Ein schnelles Ausschleichen kann zu einer Verschlechterung oder einem Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Wenn sich der Zustand trotz Corticosteroid-Gabe verschlechtert oder keine Besserung eintritt, sollte eine nicht-corticosteroidale immunsuppressive Therapie (z. B. Infliximab) in Betracht gezogen werden.

Immunbedingte Lungenerkrankung

Bei Patienten, die HETRONIFLY erhalten, wurden Fälle von immunvermittelter Pneumonitis, darunter auch Todesfälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pneumonitis wie radiologische Veränderungen (z. B. fokale Eintrübungen, fleckige Filtrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Pneumonitis sollte eine radiologische Bildgebung durchgeführt

werden, um andere Ursachen auszuschließen. Für Informationen zu Behandlungsänderungen, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Immunbedingte Kolitis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Kolitis, darunter auch Todesfälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Kolitis wie Abdominalschmerz, Diarrhö, Schleim oder Blut im Stuhl hin überwacht werden. Infektionen und andere krankheitsvermittelte Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Für Informationen zu Behandlungsänderungen, siehe Abschnitt 4.2. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte berücksichtigt und gegebenenfalls durch Röntgenaufnahmen und/oder Endoskopie bestätigt werden.

Immunbedingte Hepatitis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Hepatitis, darunter auch Todesfälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten regelmäßig (monatlich) auf Veränderungen der Leberfunktion und auf klinische Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Hepatitis wie erhöhte Transaminasen und erhöhtes Gesamtbilirubin überwacht werden. Infektionen und krankheitsvermittelte Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Die Häufigkeit der Leberfunktionstests sollte erhöht werden, wenn eine immunvermittelte Hepatitis auftritt. Für Informationen zu Behandlungsänderungen siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Immunbedingte Nephritis und Niereninsuffizienz

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Nephritis und Nierenfunktionsstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Nierenfunktion der Patienten sollte regelmäßig (monatlich) auf Veränderungen sowie auf klinische Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Nephritis und Niereninsuffizienz überwacht werden. Die Häufigkeit der Nierenfunktionstests sollte erhöht werden, wenn eine immunvermittelte Nephritis auftritt. Die meisten Patienten weisen asymptomatische Erhöhungen des Serumkreatinins auf. Krankheitsvermittelte Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Für Informationen zu Behandlungsänderungen siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Immunbedingte Endokrinopathien

Erkrankungen der Schilddrüse

Erkrankungen der Schilddrüse Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Hyperthyreose, Hypothyreose und Thyreoiditis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion sowie auf klinische Anzeichen und Symptome von Schilddrüsenerkrankungen überwacht werden. Bei symptomatischer Hypothyreose 2. oder 3. Grades sollte Serplulimab ausgesetzt und bei Bedarf eine Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie eingeleitet werden. Bei symptomatischer

Hyperthyreose 2. oder 3. Grades sollte Serplulimab ausgesetzt und ggf. ein Thyreostatikum verabreicht werden. Bei Verdacht auf akute Thyreoiditis sollte Serplulimab ausgesetzt und eine Hormontherapie eingeleitet werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn die Symptome der Hypothyreose oder Hyperthyreose unter Kontrolle sind und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert hat. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte kontinuierlich überwacht werden, um eine adäquate Hormonersatztherapie sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nebenniereninsuffizienz

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von Nebenniereninsuffizienz berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome überwacht, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Bei einer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 sollte Serplulimab ausgesetzt und gegebenenfalls eine Hormonsubstitutionstherapie eingeleitet werden. Bei einer lebensbedrohlichen Nebenniereninsuffizienz 3. oder 4. Grades muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden. Die Nebennierenfunktion und die Hormonspiegel sollten kontinuierlich überwacht werden, um eine adäquate Hormonsubstitutionstherapie sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hypophysenerkrankungen

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von Hypophysitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis überwacht, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Bei symptomatischer Hypophysitis Grad 2 oder 3 sollte Serplulimab ausgesetzt und ggf. eine Hormonsubstitution eingeleitet werden. Bei Verdacht auf akute Hypophysitis sollten Corticosteroide verabreicht werden. Bei einer lebensbedrohlichen Hypophysitis Grad 4 muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hyperglykämie

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von Hyperglykämie oder Diabetes mellitus Typ 1 berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf ihren Blutzuckerspiegel und damit verbundene klinische Anzeichen und Symptome überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Insulinersatztherapie einzuleiten. Bei Diabetes mellitus Typ 1 mit schlechter Blutzuckereinstellung sollte Serplulimab ausgesetzt und eine Insulinersatztherapie eingeleitet werden, bis sich die Symptome gebessert haben. Bei lebensbedrohlichem Diabetes mellitus Typ 1 Grad 4 muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden. Der Blutzuckerspiegel sollte kontinuierlich überwacht werden, um eine adäquate Insulinersatztherapie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Hautreaktionen

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden immunvermittelte Hautreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Exanthemen 1. oder 2. Grades kann die Behandlung mit Serplulimab fortgesetzt und eine symptomatische Behandlung oder eine lokale Corticosteroidbehandlung verabreicht werden. Bei einem Exanthem Grad 3 sollte Serplulimab ausgesetzt und eine symptomatische Behandlung oder eine lokale Corticosteroidbehandlung verabreicht werden. Bei einem Exanthem Grad 4, einem Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) sollte Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermitteltee Pankreatitis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Pankreatitis einschließlich erhöhter Serumlipase- und Serumamylasewerte und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten auf Veränderungen der Serumlipase und -amylase (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und nach klinischer Beurteilung) sowie auf klinische Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis überwacht werden. Bei einem Anstieg der Serumamylase oder -lipase auf Grad 3 oder 4 sowie bei einer Pankreatitis Grad 2 oder 3 sollte Serplulimab ausgesetzt werden. Bei Pankreatitis Grad 4 oder rezidivierender Pankreatitis jeglichen Grades sollte Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Myokarditis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Myokarditis berichtet, darunter auch Todesfälle (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Myokarditis überwacht werden. Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Myokarditis sollten die Myokardenzymwerte untersucht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Bei einer Myokarditis Grad 2 sollte die Behandlung mit Serplulimab ausgesetzt und eine Corticosteroidbehandlung durchgeführt werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Serplulimab bei Patienten, die zuvor eine immunvermittelte Myokarditis hatten, ist nicht geklärt. Vor der Wiederaufnahme einer Behandlung mit Serplulimab bei Patienten mit einer früheren Myokarditis Grad 2 wird eine interdisziplinäre Diskussion empfohlen, und die Entscheidung sollte auf verschiedenen klinischen Faktoren basieren, einschließlich des Grads der kardialen Erholung, des onkologischen Ansprechens auf die Behandlung, der Verfügbarkeit alternativer onkologischer Behandlungen und der Prognose. Bei einer Myokarditis Grad 3 oder 4 sollte Serplulimab dauerhaft abgesetzt und eine Corticosteroidtherapie eingeleitet werden. Nach der Diagnose einer Myokarditis sollte Serplulimab ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden. Die Myokardenzyme und die Herzfunktion sollten bei jeder Myokarditis engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Uveitis

Treten Uveitis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen wie das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom gleichzeitig auf, sollten systemische Corticosteroid verabreicht werden, um eine dauerhafte Erblindung zu verhindern.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Serplulimab können weitere potenzielle immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Bei Patienten, die in klinischen Studien mit Serplulimab behandelt wurden, traten unabhängig von der Dosierung und dem Tumortyp tödliche oder lebensbedrohliche unerwünschte immunvermittelte Reaktionen auf: Thrombozytopenie, akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt, immunvermittelte Enzephalitis, Myasthenia gravis und Myastheniesyndrom (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten müssen über die Symptome von Myasthenia gravis und Myastheniesyndrom (z. B. Muskelschwäche und rasche Ermüdung) aufgeklärt und angewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen sofort einen Arzt aufzusuchen. Bei anderen mutmaßlich immunvermittelten Nebenwirkungen sollte eine angemessene Bewertung durchgeführt werden, um die Ätiologie zu bestätigen und andere Ursachen auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte Serplulimab bei immunvermittelten Nebenwirkungen 2. oder 3. Grades, die zum ersten Mal auftreten, ausgesetzt werden. Bei wiederkehrenden immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 3 (außer Endokrinopathien) und immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 4 muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden. Falls dies klinisch angezeigt ist, kann eine Behandlung mit Corticosteroiden eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet. Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion hin überwacht werden. Bei Patienten mit Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion Grad 1 kann die Verabreichung unter engmaschiger Überwachung fortgesetzt werden. Bei Patienten mit Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion Grad 2 sollte die Infusionsrate reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden. Gegebenenfalls können Antipyretika und Antihistaminika in Betracht gezogen werden. Die Behandlung mit Serplulimab kann unter strenger Überwachung wieder aufgenommen werden, wenn die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion Grad 2 unter Kontrolle sind. Bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ≥ Grad 3 sollte die Infusion sofort abgebrochen, die Therapie dauerhaft eingestellt und eine geeignete Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Von klinischen Prüfungen ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen: aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankung, Patienten mit aktiver Tuberkulose, Hepatitis B oder C oder HIV-Infektion oder Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Verabreichung von Serplulimab einen abgeschwächten Lebendimpfstoff erhalten haben, Patienten mit einer aktiven Infektion, bei denen innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis

eine systemische antiinfektive Therapie erforderlich war, Patienten mit aktiver Pneumonitis oder interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese, Patienten mit aktiven Hirnmetastasen, Patienten mit einer signifikanten Herz Kreislauf-Erkrankung in der Anamnese (z. B. Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten), Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese, Patienten mit Verabreichung eines systemischen immunsuppressiven Arzneimittels in den letzten zwei Wochen vor der Verabreichung von Serplulimab.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 22,5 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, entsprechend 1,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dieses Arzneimittel enthält 2,0 mg Polysorbat 80 (E 433) in jeder 10-ml-Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Hinweise zur Verdünnung und Handhabung des Arzneimittels vor der Verabreichung finden Sie in Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Patientenkarte

Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Serplulimab-Therapie mit dem Patienten besprechen. Der Patient erhält bei jeder Verschreibung eine Patientenkarte.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) oder andere arzneimittelmetabolisierende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass die Inhibition oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel die Pharmakokinetik von HETRONIFLY beeinflusst.

Die Anwendung systemischer Corticosteroide oder Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Serplulimab sollte vermieden werden, da sie die pharmakodynamische Aktivität und Wirksamkeit beeinträchtigen können. Systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch zur Behandlung immunbedingter unerwünschter Reaktionen nach Beginn der Behandlung mit Serplulimab eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis Serplulimab eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Serplulimab bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-1-Signalwegs embryofetale Toxizität verursacht (siehe 10 Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es ist bekannt, dass humanes IgG die Plazentaschranke passiert, und Serplulimab ist ein IgG4; daher besteht die Möglichkeit, dass es von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen wird. Es wird nicht empfohlen, Serplulimab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter anzuwenden, die keine wirksamen Verhütungsmittel anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Serplulimab in die Muttermilch übergeht. Humane IgGs gehen Es ist nicht bekannt, ob Serplulimab in die Muttermilch übergeht. Humane IgGs gehen bekanntlich in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über, wobei die Konzentrationen bald auf ein niedriges Niveau absinken. Folglich kann in diesem kurzen Zeitraum ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Serplulimab während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Bewertung der Fertilität durchgeführt. Daher ist die Wirkung von Serplulimab auf die Fertilität bei Männern und Frauen nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Serplulimab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund möglicher unerwünschter Reaktionen wie Müdigkeit (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) sollten Patienten angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, dass Serplulimab keine nachteiligen Auswirkungen auf sie hat.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome unerwünschter Reaktionen überwacht werden, und es muss unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, mit Ausnahme der in Abschnitt 6.6 der Fachinformation genannten. HETRONIFLY darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über denselben intravenösen Zugang infundiert werden.

Haltbarkeitsdauer

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt nach dem Verdünnen sofort verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte. Diese 24-stündige Lagerung kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) beinhalten. Wenn die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel gekühlt sind, müssen sie vor der Verwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Lagerung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen für das Arzneimittel nach Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Verabreichung

- Bei der Zubereitung der Infusion ist auf aseptische Handhabung zu achten.
- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Die Durchstechflasche soll Raumtemperatur (bis 25 °C) annehmen.
- Das Produkt sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Das Konzentrat ist eine farblose bis leicht gelbliche, klare bis leicht opalisierende Lösung. Entsorgen Sie die Durchstechflasche, wenn Sie sichtbare Partikel bemerken.
- Kontrollieren Sie die Produktdosis und berechnen Sie das erforderliche Volumen von HETRONIFLY.
- Entnehmen Sie mit einer sterilen Spritze eine Menge der Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke, die der Menge des infundierten Produkts aus dem Ziel-Infusionsbeutel entspricht, und entsorgen Sie sie.

- Entnehmen Sie mit einer Spritze die erforderliche Menge HETRONIFLY aus der Durchstechflasche und injizieren Sie sie in die Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke, um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration im Bereich von 1,0 bis 8,0 mg/ml herzustellen. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen.

- Verabreichen Sie die Infusionslösung intravenös unter Verwendung eines sterilen, nicht pyrogenen, proteinbindenden 0,2 bis 5,0 µm Inline- oder Zusatzfilters.

- Stellen Sie die anfängliche Infusionsrate auf 100 ml pro Stunde ein (die Empfehlung lautet 25 Tropfen pro Minute). Die Infusionsrate kann angepasst werden, wenn infusionsbedingte Reaktionen auftreten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Treten bei der ersten Infusion keine Nebenwirkungen auf, kann die Dauer der nachfolgenden Verabreichung auf 30 Minuten (± 10 Minuten) verkürzt werden.

- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt nach dem Verdünnen sofort verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, kann sie 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Diese 24-stündige Lagerung kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) umfassen. Wenn die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel gekühlt sind, müssen sie vor der Verwendung auf Raumtemperatur gebracht werden (siehe Abschnitt 6.3).

- Am Ende der Infusion wird der Infusionsschlauch gemäß dem üblichen Verfahren des Krankenhauses mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) gespült. • Verabreichen Sie keine anderen Arzneimittel über dieselbe Infusionsleitung.

- Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts deutlich in der Patientenakte vermerkt werden.

- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Risikomanagementplan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem HETRONIFLY vermarktet wird, alle Patienten/Betreuer, die HETRONIFLY anwenden, das Patienten-Informationsmaterial erhalten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information und der Risk-Management-Plan (EU-RMP) (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. European Medicines Agency (EMA). Produktinformation von Serplulimab (HETRONIFLY®): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 01.07.2026. 2026.
2. European Medicines Agency (EMA). EU Risk Management Plan for HETRONIFLY (Serplulimab) 2026.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Infusion	Die anfängliche Infusionsrate sollte auf 100 ml pro Stunde eingestellt werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, können alle nachfolgenden Infusionen auf 30 Minuten (± 10 Minuten) verkürzt werden.	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Produktinformation hat den Stand vom Juli 2026 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version 2026/2 Quartal verwendet (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA). Produktinformation von Serplulimab (HETRONIFLY®): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 01.07.2026. 2026.
2. Bundesvereinigung K. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand 2. Quartal 2026. 2026.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden

sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-20: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a]	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	HLX10-005-SCLC301	Clinical trials; NCT04063163 (1)	Beendet		Ja	(2)	585	0
2	HLX10-001	Clinical trials; NCT03468751 (3)	Beendet		Nein		<70	0
3	ASTRIDE	Clinical trials; NCT05468489 (4)	laufend		Nein		201	0
Gesamt							855	0
In Prozent (%)								0
[a] Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Shanghai Henlius Biotech. A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Phase III Study to Investigate Efficacy and Safety of HLX10 + Chemotherapy (Carboplatin- Etoposide) in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC); NCT04063163 2019 [Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04063163.
2. Shanghai Henlius Biotech Inc. ASTRUM-005: Randomized Subject by Country and Site. 2024.
3. Henlix Inc. A Prospective Open-label Dose Escalation Phase 1 Study to Investigate the Safety and Tolerability, and to Determine the Maximum Tolerated Dose and Recommended Phase 2 Dose, of HLX10 in Patients With Advanced Solid Tumors; NCT03468751 2018 [cited Henlix, Inc Unknown status]. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03468751.

4. A Randomized, Open-label Study of Serplulimab Plus Chemotherapy (Carboplatin-Etoposide) in Comparison With Atezolizumab Plus Chemotherapy in Previously Untreated US Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) (ASTRIDE) [Internet]. 2022. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05468489.