Dokumentvorlage, Version vom 08.04.2026

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Serplulimab (HETRONIFLY®)

Accord Healthcare GmbH

Modul 3 C

Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Nab-Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom

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: 17.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 3
Abbildungsverzeichnis ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 85
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 104
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 104
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 104
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 111
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 111
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 111
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 112
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 114

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben 114
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6 118

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: TNM Klassifikation beim Lungenkarzinom (8. Auflage) 17
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung beim Lungenkarzinom (8. Auflage)..... 19
Tabelle 3-3: ECOG Performance Status 20
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34)..... 26
Tabelle 3-5: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34)..... 27
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 28
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für 2025 32
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... 35
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 44
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 53
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... 59
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 63
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 72
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 73
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... 78
Tabelle 3-16: Beschreibung routinemäßiger Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken..... 105
Tabelle 3-17: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzmaßnahmen und Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken 107
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 113
Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 116

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells..... 29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACT	Appropriate comparator therapy
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomographie
DDR2	Discoidin Domain Receptor 2
Dfl.	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EPAR	European Public Assessment Report
ES-SCLC	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.
FGFR1	Fibroblast Growth Factor Receptor 1
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
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor

Abkürzung	Bedeutung
irAEs	Immunvermittelte Nebenwirkungen (Immune-related adverse events)
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
MRI	Magnetresonanztomographie
mut/Mb	Mutationen pro Megabase
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom/Bronchialkarzinom (Non–Small Cell Lung Cancer)
nsqNSCLC	Nicht-plattenepitheliales NSCLC (Non-squamous NSCLC)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1/2	Programmed Cell Death-Ligand 1/2
PET-CT	Positron Emission Tomography – Computed Tomography
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
PIK3CA	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
PRO	Patient reported outcome
ROS1	Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase ROS
SGB	Sozialgesetzbuch
sqNSCLC	Plattenepitheliales NSCLC (Squamous NSCLC)
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
TMB	Tumormutationslast (Tumor mutational burden)
TPS	Tumor Proportion Score
UICC	Union for International Cancer Control
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
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abkürzung	Bedeutung
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 (HETRONIFLY®) wurde am 03.02.2025 für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten[1] mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium

[1] Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

zugelassen. Am 19.07.2025 wurde der Antrag auf Typ II-Variation zur Indikationserweiterung bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) eingereicht. Die Zulassung für HETRONIFLY in Kombination mit Carboplatin und Nab-Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (*squamous non-small cell lung cancer*, sqNSCLC) erfolgte am 19.06.2026 [1].

Im hier vorliegenden Modul 3C wird das Anwendungsgebiet von Serplulimab wie oben definiert betrachtet. Im Rahmen einer Beratung vom 8. Oktober 2025 hat der G-BA auf Basis der PD-L1-Expression die Populationen a und b gebildet [2].

Die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Serplulimab in der oben genannten therapeutischen Indikation ist:

a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

− Pembrolizumab als Monotherapie *oder*

− Atezolizumab als Monotherapie *oder*

− Cemiplimab als Monotherapie *oder*

− Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder*

− Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder*

− Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder*

− Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

− Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel,

− Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage),

− Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie,

− Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie,

− Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie,

− Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und

− Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel.

Alleinige Chemotherapie-Regime kommen gemäß G-BA nur für Patienten in Betracht deren Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit (ECOG-PS ≥ 2) überwiegend durch Komorbiditäten und nicht durch die Tumorerkrankung selbst bedingt ist [2].

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).

Eine Beratung zur zVT fand am 8. Oktober 2025 beim G-BA gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt (Beratungsanforderung 2025-B-218) [2].

Der G-BA definierte die im vorherigen Abschnitt dargestellte zVT für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC.

Der G-BA weist im Rahmen der Niederschrift darauf hin, dass für Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) eine ICI-Therapie angezeigt ist, wenn dieser Zustand vorwiegend durch die Tumorerkrankung bedingt ist. Der G-BA führt weiter aus, dass Patienten auf Basis ihres Allgemeinzustands und relevanter Komorbiditäten patientenindividuell behandelt werden sollten und für einige dieser Patienten neben der ICI-Kombinationstherapie auch eine alleinige Chemotherapie in Betracht gezogen werden soll, sofern die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch Komorbiditäten bedingt ist [2].

Nach Ansicht der Accord Healthcare GmbH schließt diese Herleitung der patientenindividuell geeigneten Behandlung aus, dass die gleichen Patienten für eine alleinige Chemotherapie und eine ICI-Therapie infragekommen. Für Patienten, für die eine Behandlung mit ICI angezeigt ist, kommt eine alleinige Behandlung mit einer Mono- oder Kombinationschemotherapie nicht infrage bzw. stellt diese nicht die individualisierte Therapie gemäß Leitlinien dar.

Patienten mit sqNSCLC profitieren in der Regel nicht ausreichend von einer alleinigen Chemotherapie. Die AWMF- und ASCO-Leitlinien empfehlen Immuntherapie plus

Chemotherapie als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem NSCLC. Eine alleinige Chemotherapie wird nur noch bei Kontraindikationen gegen Immuntherapie in Erwägung gezogen. Insgesamt gilt die alleinige Chemotherapie heute als veraltet und wird zunehmend durch immunonkologische Strategien ersetzt [3; 4].

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.

Für die Erstellung von Abschnitt 3.1 wurden die SmPC von Serplulimab (HETRONIFLY®) [1], die finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch [2], sowie die aktuellen AWMF- und ASCO-Leitlinien verwendet [3; 4].

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) 2026. Assessment Report (EPAR) Hetronifly (Serplulimab) - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-218.
3. Owen, D. H., Halmos, B., Puri, S., Qin, A., Ismaila, N., Abu Rous, F., Alluri, K., Freeman-Daily, J., Malhotra, N., Marrone, K. A. & Bazhenova, L. 2025. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2025.1. *J Clin Oncol,* 43**,** e45–e58.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Leitlinie 2025. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms - Registernummer 020-0070OL - Version 4.0 - Stand: 02.04.2025 - Gültig bis 02.04.2030 - Langfassung.

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.

Definition und Prävalenz des Lungenkarzinoms

Lungenkarzinome zählen weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen und stellen eine der führenden Ursachen für krebsbedingte Morbidität und Mortalität dar. Im Jahr 2022 wurden global über 2,4 Millionen Neuerkrankungen registriert, während mehr als 1,8 Millionen Menschen an den Folgen dieser Tumorart starben [1]. Die internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Disease, ICD-10 C33–C34) ordnet Lungenkarzinome den primär pulmonalen epithelialen Malignomen zu [2; 3].

In Deutschland gehören Lungenkarzinome zu den am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen und stellt bei Männern die häufigste, bei Frauen die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache dar [4]. Die Prognose des Lungenkarzinoms wird als ungünstig eingeschätzt, was sich in der niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate widerspiegelt: Diese liegt bei Frauen bei etwa 25 % und bei Männern bei rund 19 % [4]. Obwohl Männer häufiger betroffen sind als Frauen, sinken die Erkrankungs- und Sterberaten bei Männern in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich, während bei Frauen ein Anstieg zu verzeichnen ist. Diese Entwicklung wird auf unterschiedliche Rauchgewohnheiten in den vergangenen Jahrzehnten zurückgeführt [4; 5].

Histologisch werden Lungenkarzinome in zwei Hauptgruppen unterteilt, die kleinzellige (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und die nicht-kleinzellige Form (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC). Letztere machen etwa 80 % aller Fälle aus [2; 5; 6]. Innerhalb des NSCLC werden wiederum zwei histologischen Subtypen unterschieden: nicht-plattenepitheliale (*non-squamous*, nsq) Tumoren, dazu zählen zum Großteil Adenokarzinome, und Plattenepithelkarzinome (*squamous*, sq). Das Plattenepithelkarzinom ist die zweithäufigste Variante des NSCLC und tritt in Deutschland häufiger bei Männern auf [2].

Mehr als die Hälfte der NSCLC-Patienten allgemein zeigen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (siehe Abschnitt 3.2.4). Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt mit fortschreitendem Krankheitsstadium deutlich mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 75 % in Stadium I und nur 7,8 % in Stadium IV [7]. Im fortgeschrittenen Stadium zeigen sich Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen sqNSCLC und nsqNSCLC. Patienten mit sqNSCLC haben eine schlechtere Prognose, was vor allem darauf zurückzuführen ist, dass für diesen Subtyp weniger zielgerichtete Therapieoptionen verfügbar sind [5].

Rauchen bleibt Hauptursache für Lungenkrebs – Umweltfaktoren und berufliches Umfeld erhöhen das Risiko zusätzlich

Rauchen gilt als Hauptursache für die Entstehung von Lungenkarzinomen allgemein und somit auch für NSCLC. Bis zu 80 % der Patienten mit NSCLC haben eine positive Rauchanamnese [8-10]. Das Risiko steigt mit zunehmender Menge und Dauer des Tabakkonsums. 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 [5; 11].

Neben dem Tabakkonsum spielen auch verschiedene Umwelt- und Berufsbelastungen zur Entstehung von Lungenkarzinomen eine Rolle. Beispielsweise weisen Personen, die in städtischen Ballungsräumen langfristig Feinstaub und Dieselabgasen ausgesetzt sind, Bergarbeiter durch die hohe Radonexposition [5], oder Arbeiter in chemischen Industrieanlagen, die halogenierten Ethern, Chrom oder Asbest ausgesetzt sind ein erhöhtes Erkrankungsrisiko auf [5]. Die berufsbedingte Exposition mit Kanzerogenen wird für ca. 9 – 15% der Lungenkarzinomfälle verantwortlich gemacht [5].

Der Einfluss karzinogener Substanzen in Kombination mit chronisch-entzündlicher Reizung kann so zu Dysplasien und im Verlauf zu malignen Transformationen führen. Darüber hinaus wird die Ausbreitung der Tumorzellen durch Interaktion mit dem Immunsystem begünstigt [2].

Pathogenese: hohe Mutationslast bei NSCLC

Lungenkarzinome entstehen im Rahmen eines komplexen, mehrstufigen Prozesses, bei dem die Tumorprogression maßgeblich durch die Akkumulation genetischer Veränderungen und deregulierter intrazellulärer Signalübertragungswege vorangetrieben wird [2]. Im Vergleich zu anderen Tumorentitäten, konnte bei NSCLC eine sehr hohe Mutationslast (Tumor Mutational Burden, TMB) festgestellt werden, wobei sqNSCLC höhere TMB-Werte als nsqNSCLC aufweisen [12]. Besonders durch die Exposition mit Kanzerogenen zeigt sich ein spezifisches Mutations-Muster (Mutations-Signatur) in NSCLC [13; 14]. Diese sogenannten „Passenger-Mutationen“ beeinflussen das Tumorwachstum nicht direkt, tragen aber zur Gesamtmutationslast bei. Tumoren mit einem hohen TMB-Wert weisen zahlreiche somatische Mutationen auf, die zur Bildung abnormaler Proteine führen, die vom Immunsystem als Neoantigene erkannt werden. Diese Neoantigene können T-Zellen aktivieren, die dann gezielt Tumorzellen angreifen [15]. Dieser Eliminierungsprozess wird jedoch häufig durch das immunsuppressive Mikromilieu des Tumors eingeschränkt [16].

Das immunsuppressive Tumormikromilieu beim NSCLC begünstigt die Tumorprogression

Obwohl Tumoren Antigene exprimieren, die von T-Zellen erkannt werden können, ist eine effektive, immunvermittelte Eliminierung von Tumorzellen selten. Dies ist größtenteils auf das immunsuppressive Tumormikromilieu zurückzuführen, das die Funktion der T-Zellen hemmt [16]. Ein zentraler Mechanismus beinhaltet die Expression von PD-L1 und PD-L2 auf Tumor- und umgebende Zellen, die an PD-1-Rezeptoren auf T-Zellen binden. Diese Interaktion unterdrückt die Proliferation der T-Zellen und die Zytokinproduktion. Im Laufe der Zeit führt die chronische Antigenexposition zur Erschöpfung der T-Zellen, wodurch Tumorzellen der Immunüberwachung entgehen und weiter proliferieren können [17].

Onkogene Treibermutationen tragen ebenfalls zur Tumorentstehung und -progression bei

Beim NSCLC wurden neben den Passenger-Mutationen auch genetische Veränderungen in den Tumorzellen identifiziert, die eine zentrale Rolle in der Tumorentstehung und -progression spielen. Diese Mutationen aktivieren gezielt Signalwege, die das unkontrollierte Zellwachstum fördern – sie sind also kausale Auslöser der Krebserkrankung und werden daher als Treibermutationen bezeichnet [18]. Typischerweise treten Treibermutationen häufiger bei nsqNSCLC als bei sqNSCLC auf. Vor allem sind nsqNSCLC häufig mit Treibermutationen wie EGFR-Mutationen oder ALK- und ROS1-Fusionen assoziiert, molekularen Veränderungen die den Einsatz spezifischer Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) ermöglichen und so gezielt behandelt werden können [5]. Im Gegensatz dazu sind die meisten bei sqNSCLC identifizierten Treibermutationen, darunter FGFR1-Amplifikationen sowie Mutationen in PIK3CA und DDR2, bislang nicht als therapeutisch relevant etabliert [19; 20].

Klinischer Verlauf und Symptomlast sind abhängig vom Krankheitsstadium

Die Symptomatik und der klinische Verlauf sind beim Lungenkarzinom allgemein stark vom Krankheitsstadium und der Tumorausbreitung geprägt. Im frühen Stadium ist das Lungenkarzinom oft asymptomatisch, weshalb die Erkrankung häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird, wenn bereits mehrere Symptome auftreten [21]. Zu den typischen Symptomen, die durch die lokale Ausbreitung des Tumors verursacht werden, zählen Husten, Hämoptyse, Dyspnoe und Thoraxschmerzen. Allgemeine Tumorsymptome wie Gewichtsverlust, Schwäche, Fieber und Nachtschweiß können ebenfalls auftreten [2; 5].

Metastasiertes NSCLC ist mit schweren Symptomen verbunden, einschließlich Hämoptyse, Schmerzen und Beteiligung des zentralen Nervensystems

Mit der Krankheitsprogression und insbesondere bei Metastasierung nimmt die Häufigkeit und Schwere der Symptome deutlich zu [22]. Etwa 90 % der Patienten im fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium leiden unter Dyspnoe, Hämoptyse und Schmerzen, wobei Atemnot oft als besonders belastend empfunden wird und Panik auslösen kann [23]. Metastasen können nahezu alle Körperregionen betreffen, wobei häufig Lymphknoten, die ipsi- oder kontralaterale Lunge, das Skelett, die Leber, die Nebennieren und das zentrale Nervensystem (ZNS) betroffen sind. Knochenmetastasen verursachen oft Schmerzen, während Lebermetastasen Schwächegefühl, Gewichtsverlust und Ikterus auslösen können [2]. Metastasen des ZNS treten bei 20 – 30 % der Patienten auf und können Symptome wie Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Persönlichkeitsveränderungen sowie Übelkeit und Erbrechen

hervorrufen. Diese Metastasen verschlechtern die Prognose erheblich und tragen wesentlich zur Mortalität bei [24; 25].

Die ausgeprägte Symptom- und Krankheitslast bei fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten [26]. Serplulimab richtet sich gezielt an diese Patientengruppe und ist für die Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC zugelassen [27].

Präzise Diagnostik als Basis für individualisierte NSCLC-Therapie

Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom erfolgt die Erstdiagnose durch klinische Untersuchungen und bildgebende Verfahren, einschließlich Anamnese, Laborparameter, CT, MRT und Bronchoskopie. Bei bildgebendem Verdacht wird die Diagnose und Klassifikation der Raumforderung durch bioptische Verfahren zur histologischen Begutachtung sichergestellt. Eine pathologische Analyse einer Tumorprobe, meist mittels transthorakaler Biopsie, ist entscheidend für die histologische Sicherung und Differenzialdiagnose des Lungenkarzinoms [2; 5].

Die histologische Untersuchung ist eine Grundvoraussetzung zur Abgrenzung des NSCLC vom SCLC sowie zur weiteren Differenzierung in sq oder nsqNSCLC [5].

Nach der Sicherung und Differenzierung eines primären Lungenkarzinoms ist eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) notwendig. Das Staging wird ebenfalls mittels bildgebender Verfahren wie PET-CT und Schädel-MRT/CT durchgeführt [5; 28]. Das Tumorstadium spiegelt die Ausbreitung des Tumors wider und wird durch die Tumor-Nodus-Metastasen (TNM) Klassifikation bestimmt. Dabei wird die Tumorausdehnung (T-Status), die Anzahl der befallenen Lymphknoten (N-Status) und das Auftreten von Fernmetastasen (M-Status) berücksichtigt [28]. Die aktualisierte 8. Auflage des TNM-Staging-Systems wurde von der Union for International Cancer Control (UICC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) entwickelt und enthält neben Änderungen der T- und M-Deskriptoren Empfehlungen zur Stadieneinteilung bei multipler Lungenbeteiligung. Eine Übersicht über das TNM-Staging-System ist in Tabelle 3-1 dargestellt [5].

Tabelle 3-1: TNM Klassifikation beim Lungenkarzinom (8. Auflage)

Kategorie	Status	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor radiologisch oder bronchoskopisch nicht sichtbar.
	T0	kein Anhalt für Primärtumor
	Tis	Carcinoma in situ mit rein lepidischem Wachstum bis 3 cm für Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom in situ.
	T1mi	minimal invasives Adenokarzinom Solitäres Adenokarzinom nicht mehr als 3 cm in der größten Ausdehnung, mit einem überwiegend lepidischen Wachstumsmuster und nicht mehr als 5 mm invasivem Anteil.

Kategorie	Status	Kurzbeschreibung
	T1	Tumore 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei). Ein seltener, sich oberflächlich ausbreitender Tumor jeder Größe mit einer nur auf die Bronchialwand begrenzten Infiltration wird auch dann, wenn er sich weiter proximal ausdehnt, als T1 klassifiziert.
	T1a	Tumor bis einschließlich 1 cm in größter Ausdehnung
	T1b	Tumor mehr als 1cm und bis einschließlich 2 cm in größter Ausdehnung
	T1c	Tumor mehr als 2cm und bis einschließlich 3cm in größter Ausdehnung
	T2 T2a	Tumor mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen: Tumor befällt Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina ohne Befall der Carina Tumor infiltriert viszerale Pleura assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, entweder Teile der Lungen oder die ganze Lunge einnehmend Tumor bis einschließlich 4cm
	T2b	Tumor mehr als 4cm und bis einschließlich 5cm
	T3	Tumor mehr als 5 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Pleura parietalis, Brustwand (eingeschlossen Sulcus superior-Tumoren), Nervus phrenicus, parietales Perikard; oder separate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor
	T4	Tumor größer als 7 cm oder Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngealis recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennte(r) Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite
N (Lymph-knoten)	Nx	regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
	N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
M (Metastasen)	M0	keine Fernmetastase(n)
	M1	Fernmetastase(n)
	M1a	vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen oder Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder mit malignem Pleura- oder Perikarderguss
	M1b	eine extrathorakale Metastase in einem Organ (dies schließt auch die Beteiligung eines nicht regionalen Lymphknotens ein)
	M1c	multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen

Basierend auf dem TNM-Staging wird das NSCLC in unterschiedliche Stadien eingeteilt, die in Tabelle 3-2 dargestellt sind. Die Stadien I und II beschreiben die frühen Stadien, ab dem Stadium III spricht man von einem lokal fortgeschrittenen NSCLC. Stadium IV wird unterteilt in IVA und IVB, je nach Bildung der Fernmetastasen [5].

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung beim Lungenkarzinom (8. Auflage)

Stadium	**Primärtumor (T)**	**Lymphknoten (N)**	**Fernmetastase (M)**
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
	T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a,b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
IVB	Jedes T	Jedes N	M1c

Neben der Einteilung in Stadien, ist die Einschätzung des Allgemeinzustands der Patienten für die Therapiewahl von großer Bedeutung. Dies erfolgt üblicherweise über die Ermittlung des ECOG-PS (Tabelle 3-3) [5].

Tabelle 3-3: ECOG Performance Status

Grad	ECOG
0	Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität
1	Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität u. Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig
2	Arbeitsunfähig, meist selbständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50 % bettlägerig
3	Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50 % bettlägerig
4	100 % bettlägerig, völlig pflegebedürftig

Molekulares Profiling als Grundlage der individualisierten Therapieplanung beim NSCLC

Umfassende molekulargenetische Charakterisierung des Tumors ist zunächst erforderlich, um therapeutisch relevante Treibermutationen zu identifizieren (z. B. EGFR, ALK) [5; 29]. Während personalisierte, zielgerichtete Therapieansätze mit TKI bei nsqNSCLC sehr effektiv sind und zum Therapiestandard gehören, ist ihre Bedeutung bei sqNSCLC aufgrund der geringen Häufigkeit behandelbarer Mutationen jedoch stark eingeschränkt [5].

Darüber hinaus ist die histologische Bestimmung der PD-L1-Expression in Tumorzellen und im Tumormikromilieu relevant für die Therapieplanung und somit Teil der Diagnostik. Die PD-L1-Expression wird als Prozentsatz der positiven Tumorzellen (Tumor Proportion Score, TPS) oder unter Berücksichtigung infiltrierender Immunzellen als Combined Positive Score (CPS) angegeben [5; 30]. Die Testung auf PD-L1 ist wichtig aufgrund der zunehmenden Verfügbarkeit von anti-PD-L1- und anti-PD-1-monoklonalen Antikörpern, die für die Behandlung von Lungenkrebs zugelassen sind – häufig bei PD-L1-positivem Status [5].

Zusätzlich zur Standarddiagnostik kann die TMB mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) bestimmt werden. Das Ergebnis wird als Mutationen pro Megabase (mut/Mb) angegeben. Ein hoher TMB-Wert (z. B. ≥ 10 mut/Mb) kann auf ein besseres Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) hinweisen, was insbesondere beim sqNSCLC von Bedeutung ist [4; 12; 13; 31-33].

Serplulimab gehört zur Klasse der PD-1-inhibitorischen Antikörper und blockiert daher sowohl die PD-1/PD-L1- als auch die PD-1/PD-L2-Interaktionen [31]. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf antigenpräsentierenden Zellen exprimiert werden und auch von Tumoren oder anderen Zellen im Tumormikromilieu exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zell-Proliferation und der Zytokinsekretion. [17]. Durch die Blockierung der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden verstärkt Serplulimab die T-Zell-Antwort, einschließlich der antitumoralen Immunreaktion – unabhängig vom PD-L1-Status des Tumors.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst gemäß Anwendungsgebiet die Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom. Serplulimab ist für diese Patienten in Kombination mit Carboplatin und Nab-Paclitaxel angezeigt [27].

Die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC ist ein palliativer Ansatz, der darauf abzielt, das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben zu verlängern, um tumorbedingte Symptome wie beispielsweise Husten, Hämoptyse und Dyspnoe zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern. Mit Serplulimab steht Patienten eine neue effektive Behandlungsoption mit guter Wirksamkeit und beherrschbarem Sicherheitsprofil zur Verfügung, die speziell auf diese therapeutischen Ziele abzielt.

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.

Aktueller Stand der Therapie für lokal fortgeschrittene und metastasierte sqNSCLC

Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten sqNSCLC hat sich in den letzten Jahrzehnten grundlegend gewandelt – von einem rein chemotherapeutischen Ansatz hin zu einer hochindividualisierten, molekular und immunologisch gesteuerten Therapiestrategie. Da jedoch behandelbare Mutationen bei sqNSCLC selten sind, kommen die meisten Patienten für zielgerichtete Therapien nicht in Frage. In der Vergangenheit bedeutete dies, dass die Behandlung von sqNSCLC hauptsächlich auf Chemotherapie basierte, mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von weniger als einem Jahr [32; 33].

Platinbasierte Chemotherapie: eingeschränkte Wirksamkeit durch Toxizitäten und Resistenzmechanismen

Bis in die 2000er Jahre galt eine platinbasierte Chemotherapie (z. B. Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit anderen Zytostatika) als Standardbehandlung für NSCLC im Stadium IIIB-IV. Allerdings weisen diese Therapiekombinationen erhebliche dosislimitierende Toxizitäten sowie Resistenzmechanismen auf [34]. Cisplatin ist häufig mit Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Nephrotoxizität verbunden, während Carboplatin hauptsächlich hämatologische Toxizitäten wie Myelosuppression verursacht [5; 35]. Die Resistenz gegen Platintherapien kann über verschiedene Mechanismen entstehen, einschließlich einer erhöhten zellulären

Detoxifikation wie der Glutathion-vermittelten Biotransformation, einer besseren Reparatur von platininduzierten DNA-Schäden oder einer reduzierten Aufnahme der Substanz durch die Tumorzellen [34]. Aufgrund dieser Einschränkungen sind verbesserte Überlebensraten begrenzt. Obwohl platinbasierte Chemotherapie häufig in Kombination mit Taxanen wie Paclitaxel oder Antimetaboliten wie Pemetrexed oder Gemcitabin eingesetzt wird, betrug das mediane Gesamtüberleben bzw. das progressionsfreie Überleben lediglich acht bzw. drei Monate [36].

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs) als weitere Therapiemöglichkeit – verbesserte Prognose bei fortgeschrittenem sqNSCLC

Da therapeutisch relevante Treibermutationen bei sqNSCLC äußerst selten sind, profitieren nahezu alle Patienten in erster Linie von der Immuntherapie, die seit ihrer Einführung vor etwa einem Jahrzehnt die Behandlungsergebnisse deutlich verbessert hat [37; 38].. Die Behandlung kann entweder abhängig oder unabhängig vom PD-L1-Status verabreicht werden [39]. Dies liegt hauptsächlich daran, dass NSCLC – insbesondere das sqNSCLC – typischerweise mit einem hohen TMB assoziiert ist [40].

Die aktuellen Empfehlungen der AWMF- und DGHO-Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC (gemäß der vorliegenden Indikation) umfassen die konventionelle Chemotherapie in Kombination mit Immuntherapie als Standardbehandlungsoption.

Aktuelle Empfehlung der AWMF-Leitlinie

Die Therapieempfehlungen der im April 2025 aktualisierten S3-Leitlinie der AWMF für Patienten mit sqNSCLC im Stadium IIIB-IV ohne therapierbare Mutationen basieren überwiegend auf systemischen Behandlungen, die individuell an den Allgemeinzustand (ECOG-PS), das Alter und die PD-L1-Expression angepasst werden [5]. Für Patienten im Stadium III, die nicht für eine Operation oder Radio-Chemotherapie infrage kommen, kann, abhängig vom PD-L1 Status, eine alleinige Immunmonotherapie oder eine Chemo-Immuntherapie verabreicht werden. Konkret empfohlen werden Cemiplimab (bei PD-L1 Expression ≥ 50 %) oder Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie (bei PD-L1 Expression ≥ 1 %). Für Patienten mit metastasierendem sqNSCLC (Stadium IV) ohne therapierbare Treibermutation erfolgt eine Behandlung unabhängig vom PD-L1 Status anhand e folgender Chemo-Immuntherapiekombinationen:

- Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin/Carboplatin *oder*
- Pembrolizumab + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel + Cisplatin/Carboplatin *oder*
- Durvalumab + Tremelimumab + Cisplatin/Carboplatin *oder*
- Cemiplimab + Cisplatin/Carboplatin (PD-L1 ≥ 1 %).

Bei sqNSCLC-Patienten im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von ≥ 50 % der Tumorzellen oder > 10 % auf Immunzellen aufweisen, erfolgt eine Monotherapie mit

- Pembrolizumab *oder*
- Atezolizumab *oder*
- Cemiplimab.

Gemäß AWMF-Leitlinie, soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie den Patienten nur dann angeboten werden, wenn sie keine therapierbaren Mutationen aufweisen und für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind [5].

Patienten mit sqNSCLC und einem ECOG-PS 2 stellen eine heterogene Gruppe dar. Die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit können sowohl durch die Tumorerkrankung selbst als auch durch schwerwiegende Komorbiditäten verursacht sein. Patienten, deren ECOG-Status überwiegend durch die Tumorerkrankung beeinträchtigt ist, können analog zu ECOG-PS 0-1 eine Chemo-Immuntherapie (unabhängig von der PD-L1-Expression) oder Immunmonotherapie (bei PD-L1-Expression von ≥ 50 % der Tumorzellen oder > 10 % auf Immunzellen) erhalten [41; 42]. Für Patienten mit einem ECOG-PS 2 aufgrund von Komorbiditäten ist gemäß Leitlinie eine Immuntherapie hingegen nicht indiziert [5].

Aktuelle Empfehlung der DGHO-Leitlinie

Die Therapieempfehlung der DGHO-Leitlinie (Stand: April 2025) im beschriebenen Anwendungsgebiet ist sehr vergleichbar mit der zuvor beschriebenen AWMF-Leitlinie [2].

Für metastasierte Patienten mit sqNSCLC ohne therapeutisch relevante molekulare Alterationen wird eine systemische Erstlinientherapie empfohlen, sofern der Allgemeinzustand dies zulässt. Die Wahl der Therapie richtet sich insbesondere nach der PD-L1-Expression sowie patientenindividuellen Faktoren. Bei hoher PD-L1-Expression (≥ 50 %) kommen Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Monotherapien (z. B. Pembrolizumab oder Cemiplimab) oder Immunchemotherapien in Betracht. Unabhängig vom PD-L1-Status stehen verschiedene Immunchemotherapie-Regime sowie Kombinationen aus Immuncheckpoint-Inhibitoren zur Verfügung, darunter beispielsweise Atezolizumab-basierte, Cemiplimab-basierte, Durvalumab plus Tremelimumab-basierte oder Nivolumab plus Ipilimumab-basierte Therapieansätze. Bei Patienten mit sqNSCLC werden als Chemotherapiepartner insbesondere platinhaltige Kombinationen mit Gemcitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel eingesetzt.

Unterschiede zwischen den Leitlinien bestehen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem sqNSCLC im Stadium III. Hier gibt die DGHO-Leitlinie keine konkrete Empfehlung für Patienten, die nicht für eine Operation oder Radio-Chemotherapie geeignet sind, an [2].

Während mehrere ICIs für sqNSCLC zugelassen sind, sind nicht alle unabhängig von der PD-L1-Expression des Tumors angezeigt, wodurch nur ein Teil der Patienten mit diesen Therapien behandelt werden kann.

Trotz jüngster Therapiefortschritte besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf für Patienten in der vorliegenden Indikation.

Obwohl sich die Therapie des Lungenkarzinoms insgesamt in den letzten Jahrzehnten stark verbessert hat, bleibt die Prognose für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem sqNSCLC unbefriedigend, was auf einen hohen ungedeckten Bedarf hinweist. Die hohe Morbidität, die durch Metastasen bei NSCLC verursacht wird [23-25], unterstreicht den Bedarf an effektiven, gut verträglichen, und zielgerichteten Therapien – sowohl zur Linderung der Symptome als auch zur Verlängerung des Überlebens.

Therapieresistenz stellt eine der Herausforderungen in der ICI-Therapie dar, da ein erheblicher Anteil der Patienten – etwa 70 – 85% – entweder eine primäre Resistenz aufweist und von Anfang an nicht auf ICIs anspricht, während andere nach einer initialen Reaktion eine erworbene Resistenz entwickeln [43-45].

Eine weitere wesentliche Einschränkung ist das Fehlen langfristiger Wirksamkeit. Obwohl einige Patienten anfänglich auf die Behandlung ansprechen, erleben viele letztlich eine Krankheitsprogression. Antikörper mit verbesserter Ligandenaffinität, optimierter Epitope-Erkennung oder innovativen Mechanismen zur Verbesserung der PD-1-Modulation bieten neue Behandlungsmöglichkeiten [46; 47].

Das Sicherheitsprofil von ICIs stellt einen weiteren wichtigen Faktor in der Behandlungsplanung dar. Obwohl sie im Allgemeinen mit weniger schweren Toxizitäten im Vergleich zur Chemotherapie assoziiert sind, können ICIs immunbedingte unerwünschte Ereignisse (UEs) induzieren, die potenziell eine Vielzahl von Organsystemen betreffen. Dazu können dermatologische (Ausschlag, Juckreiz), endokrine (Thyreoiditis, Hypophysitis), pulmonale, gastrointestinale und hepatische Komplikationen gehören. Die Behandlung von immunvermittelten UEs erfordert oft eine Immunsuppression. In schweren Fällen kann es bis zu Behandlungsunterbrechung oder -abbruch führen [48; 49]. Darüber hinaus erhöht die Kombination von ICIs mit Chemotherapie das Risiko von Toxizitäten, einschließlich erhöhter hämatologischer Toxizitäten, gastrointestinaler Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen) und anderer unerwünschter Ereignisse der Grade 3 – 4, welche die Therapietreue und die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen [50; 51].

Die Überwindung dieser Einschränkungen ist fundamental für eine Optimierung des Behandlungserfolgs, einschließlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der Reduzierung behandlungsbedingter Nebenwirkungen, wodurch die Lebensqualität der Patienten verbessert wird.

Serplulimab mit erhöhter Bindungsaffinität und guter klinischer Wirksamkeit als weitere, innovative, zielgerichtete Therapieoption beim sqNSCLC

Serplulimab, ein humanisierter anti-PD-1 monoklonaler Antikörper, wurde in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin und Nab-Paclitaxel) als Erstlinientherapie für erwachsene Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC zugelassen [27]. Serplulimabs Struktur und klinisches Profil tragen dazu bei bestehende Lücken im derzeitigen Behandlungsspektrum für diese Patientengruppe zu schließen.

Strukturell ist Serplulimab ein vollständig humanisierter IgG4 monoklonaler Antikörper, der den menschlichen PD-1-Rezeptor mit höherer Affinität (2,42 nM) bindet als andere zugelassene ICIs wie Pembrolizumab (8,04 nM) oder Nivolumab (11,9 nM) [31]. Das von Serplulimab erkannte Epitop überlappt mit etwa 55 % der PD-L1-Bindungsoberfläche auf dem PD-1-Rezeptor, was erheblich größer ist als die für Nivolumab berichteten 27 % Überlappung und vergleichbar mit der 60 % Überlappung für Pembrolizumab [31]. Diese umfangreiche Überlappung ermöglicht es Serplulimab die PD-L1/PD-1 und PD-L2/PD-1-Interaktion kompetitiv mit IC50-Werten von bis zu 4,36 nmol/L bzw. 6,46 nmol/L zu hemmen, wodurch die T-Zell-Aktivierung wiederhergestellt wird [31]. Obwohl Serplulimab mehrere Aminosäurereste adressiert, die sich mit den Zielstrukturen von Pembrolizumab überschneiden, zeichnet es sich durch eine einzigartige Konfiguration seiner schweren und leichten Ketten aus, wodurch es PD-1 an alternativen Kontaktstellen bindet. Dies hebt die besonderen Eigenschaften der Rezeptorinteraktion und potenziellen funktionalen Unterschiede hervor [31].

Serplulimab hat eine gute Wirksamkeit in Bezug auf OS sowie PFS gezeigt, wenn es mit Chemotherapie kombiniert wird – nicht nur bei fortgeschrittenem und metastasiertem sqNSCLC, wie in der pivotalen ASTRUM-004 Studie gezeigt [32; 52], sondern auch bei extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC), oder aber nsqNSCLC, wie in klinischen Studien der Phase 3 belegt wurde [53-55]. Serplulimab erhielt 2022 von der FDA und EMA den Orphan-Drug Status, und wurde anschließend in Europa für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit ES-SCLC in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zugelassen [52]. Dies unterstreicht die Bedeutung von Serplulimab in der ICI-Therapie beim Lungenkarzinom.

Zudem wurde Serplulimab im Rahmen einer Phase-I-Studie in Dosierungen von 0,3 bis 10 mg/kg untersucht, die im Zweiwochenintervall verabreicht wurden. Dabei wurden sowohl die Sicherheit als auch die Verträglichkeit bewertet. Eine maximal verträgliche Dosis konnte nicht ermittelt werden, was auf ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil hinweist [56]. Im Einklang mit diesen Ergebnissen zeigen die patientenberichteten Endpunkte (PROs) beim ES-SCLC, dass Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Serplulimab die Lebensqualität nicht negativ beeinflussen. Tatsächlich wurde eine signifikante Schmerzreduktion festgestellt [57].

Daher ist Serplulimab eine äußerst relevante Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC, die von konventionellen oder Standardtherapien nur begrenzt profitieren.

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.

Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom angezeigt [27]. Für dieses Anwendungsgebiet liegen keine spezifischen bundesweiten Patientenzahlen vor. Daher beziehen sich die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz auf das gesamte Lungenkarzinom (ICD-10 C33 „Bösartige Neubildung der Trachea“ und ICD-10 C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“) und sind Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5 zu entnehmen. Die Daten stammen aus den epidemiologischen Zahlen der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [3]. Dabei liegen Daten zur Prävalenz bis zum Jahr 2023 und zur Inzidenz bis zum Jahr 2023 vor [3].

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34)

Jahr	2021	2022	2023
Rohe Rate pro 100 000 Einwohner			
weiblich	113,1	114,1	114,4
männlich	144,5	142,4	137,9
gesamt	128,6	128,0	126,0
Fallzahlen			
weiblich	47 678	48 146	48 374
männlich	59 349	58 259	56 758
gesamt	107 027	106 405	105 132

Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms lag gemäß ZfKD-Abfrage im Jahr 2023 bei insgesamt etwa 105 132 Fällen, davon 48 374 Frauen und 56 758 Männer. Obwohl Männer häufiger betroffen sind als Frauen, sinken die Erkrankungsraten bei Männern in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich, während bei Frauen ein Anstieg zu verzeichnen ist. Diese gegenläufige Entwicklung wird auf unterschiedliche Rauchgewohnheiten in den vergangenen Jahrzehnten zurückgeführt [5].

In den letzten fünf Jahren zeigen die Inzidenz-Raten insgesamt eine Stabilisierung (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34)

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023
Rohe Rate pro 100 000 Einwohner					
weiblich	57,4	55,9	57,9	58,0	58,8
männlich	88,8	85,3	85,7	83,4	81,6
gesamt	72,9	70,4	71,6	70,5	70,0
Fallzahlen					
weiblich	24 143	23 530	24 398	24 635	24 846
männlich	36 395	34 998	35 164	34 473	33 488
gesamt	60 538	58 528	59 562	59 108	58 334

Ausgehend von der Inzidenz werden zur Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet weitere Quellen herangezogen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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®)	6 053 – 14 601	5 406 – 13 041[a]
		Population a) 1 190 – 3 782
		Population b) 4 216 – 9 259
[a] Entsprechend den vom G-BA im Rahmen des Beratungsgespräch identifizierten Kriterien (siehe Abschnitt 3.1) wird die Zielpopulation zusätzlich in zwei Populationen (a und b) dargestellt [58]. PD-L1 ≥ 50 % PD-L1 < 50 % Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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

Serplulimab wird angewendet für die Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC [27]. Die Herleitung der Zielpopulation von Serplulimab umfasst 5 Schritte und ist in Abbildung 3-1 dargestellt.

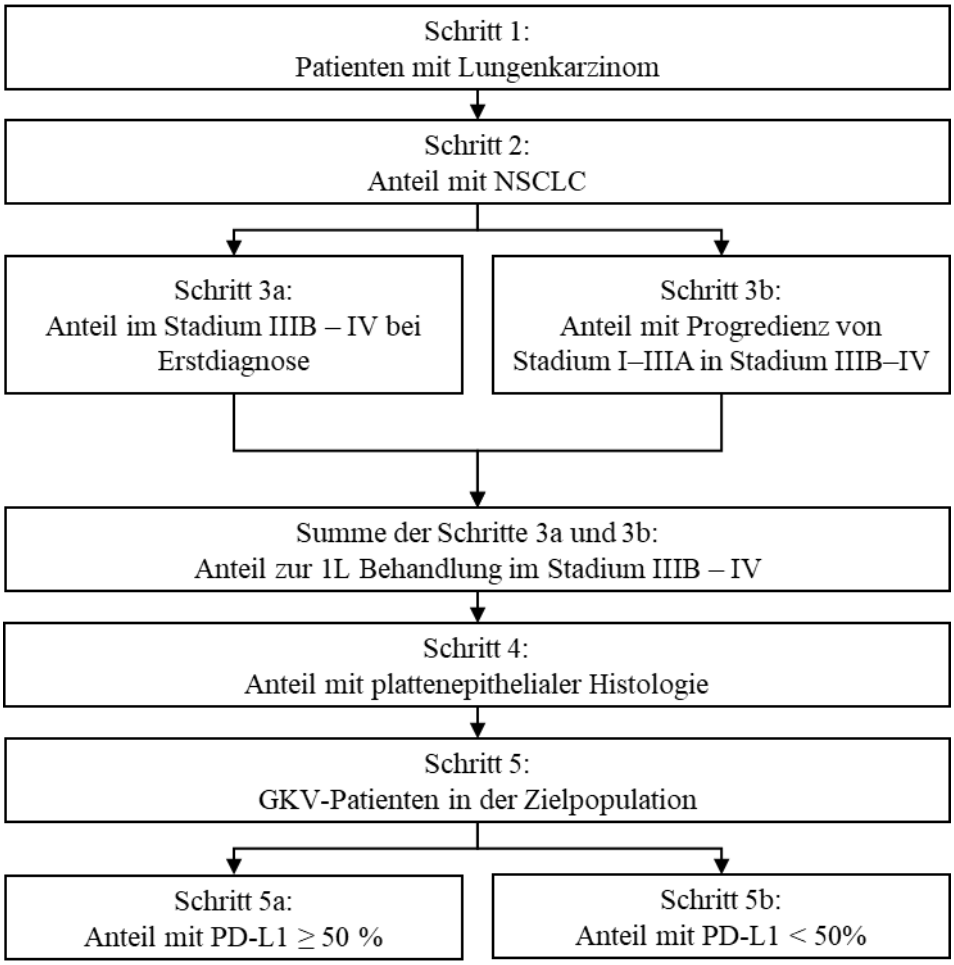


Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

Um eine möglichst genaue Darstellung der Zielpopulation in Deutschland zu gewährleisten, wurden ausschließlich Studiendaten aus Deutschland und Europa berücksichtigt.

Schritt 1: Patienten mit Lungenkarzinom

Als Ausgangswert für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird die Rate der in Deutschland im Jahr 2025 mit Lungenkarzinom (ICD-10 C33 – 34) neuerkrankten Patienten (Inzidenz-Rate) für die weiteren Berechnungsschritte zugrunde gelegt. Dies entspricht einem Wert von 70,0 Patienten pro 100 000 Personen [3]. Die GENESIS-Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes wurde verwendet, um die Anzahl der Einwohner in Deutschland zu ermitteln [59]. Unter Verwendung des Stichtags 31. Dezember 2025 wurde die Anzahl der Gesamtbevölkerung in Deutschland mit 83 431 200 berechnet. Diese Zahl multipliziert mit der Inzidenz-Rate ergibt eine geschätzte Anzahl von **58 402 Neuerkrankungen mit Lungenkarzinom in Deutschland** für das Bezugsjahr 2025.

Schritt 2: Anteil der Patienten mit NSCLC

Im Rahmen der Bewertung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD zur Bestimmung der bundesweiten Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) hat das IQWiG den Anteil der Patienten mit NSCLC an der Gesamtzahl der Patienten mit Lungenkarzinom ermittelt [60]. Basierend auf den Fallmeldungen neu diagnostizierter Lungenkarzinome aus den Jahren 2009 bis 2014 (insgesamt 261 707 Patienten) ergibt sich ein Anteil von Patienten mit NSCLC zwischen 73,6 % und 83,6 %. Bezogen auf die Inzidenz der Patienten mit Lungenkarzinom (Schritt 1) ergibt sich damit eine Anteilsspanne von **42 984 – 48 825 Patienten mit NSCLC**.

Schritt 3a: Anteil der Patienten mit NSCLC und Stadium IIIB – IV

Für die Ermittlung des Anteils der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (IIIB-IV) befinden, wurden fünf relevante Quellen identifiziert: ADT Krebsregisterdaten 2020 [61], Boch *et al.,* 2013 [62], Carrato *et al.,* 2014 [63], DKG-Kennzahlenauswertung 2024 [64], und IQWiG-Berichte 2019 [60]. Diese Quellen wurden verwendet, um einen Anteilsbereich unter Berücksichtigung der Unsicherheiten herzuleiten.

Die ADT Krebsregisterdaten zur Versorgungssituation beim Lungenkarzinom aus 2020 umfassen die Auswertung von insgesamt 281 482 Datensätzen aus 27 klinischen Registern und bezieht sich auf einen Analysezeitraum von 2000 – 2018 [61]. Der Anteil an Lungenkrebspatienten in Stadium III-IV von insgesamt 59,5 % setzt sich aus den Anteilen für Stadium III mit 16,8 % und IV mit 42,7 % zusammen.

Boch *et al.,* 2013 beschreibt eine europäische Kohortenstudie mit 732 NSCLC Patienten aus den Jahren 2009 und 2010 [62]. Die Stadieneinteilung der Patienten ergab einen Anteil von 11,2 % der Patienten in Stadium IIIB und 40,6 % der Patienten in Stadium IV; insgesamt einen Anteil von 51,8 % der NSCLC Patienten in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium.

Carrato *et al.,* 2014 bezieht sich auf die EPICLIN-Lung Studie. Diese Beobachtungsstudie wurde in acht europäischen Ländern durchgeführt [63]. Aus 3 508 NSCLC Patienten wurde 18,7 % in Stadium IIIB und 48,6 % in Stadium IV ermittelt. Somit ergibt sich ein Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC von 67,3 %.

Die Kennzahlenanalyse der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) umfasst für das Jahr 2022 76 Lungenkrebszentren in Deutschland und zeigt für 27 044 behandelte Patienten mit Lungenkrebs einen Anteil von 60,2 % im Stadium IIIB – IV [64]. Dieser Anteil setzt sich aus den folgenden einzelnen Stadien zusammen: IIIB (8,5 %), IIIC (3,8 %), IVA (18,7 %) und IVB (29,2 %).

Das IQWiG hat im Rahmen der Bewertung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD eine Anteilsuntergrenze an Patienten mit 59,9 % bestehend aus Stadium IIIB (9,6 %) und IV (50,4 %), und eine Anteilsobergrenze von 61,1 % bestehend aus Stadium IIIB (9,3 %) und IV (51,8 %) ermittelt [60].

Basierend auf diesen Publikationen liegt der ermittelte Anteilsbereich bei 51,8 – 67,3 %. Somit ergibt sich eine Spanne von **22 266 – 32 860 neuerkrankten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC Stage IIIB – IV** pro Jahr. Diese Spanne entspricht der ermittelten Spanne anderer Nutzenbewertungsdossiers [65; 66].

Schritt 3b: Anteil der Patienten, die aus Stadium I – IIIA in Stadium IIIB – IV progredieren

Ein ausschließliches Heranziehen der Patienten, die sich bei der Erstdiagnose bereits im Stadium IIIB – IV des NSCLC befinden, führt zu einer Unterschätzung der Patientenzahl, da auch Patienten aus früheren Stadien (I – III) im Verlauf der Erkrankung in ein fortgeschrittenes Stadium (IIIB – IV) progredieren können. Ableitend aus der Differenz von Schritt 3a zu Schritt 2 befinden sich 16 517 – 21 434 der NSCLC Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose in Stadium I – IIIA. Zur Krankheitsprogression bei Patienten mit einer NSCLC-Diagnose in den Stadien I – IIIA in fortgeschrittenere Stadien ist die Datenlage begrenzt. Bislang ist das Tumorregister München (TRM) die einzige Quelle, die den Anteil von NSCLC-Patienten dokumentiert [67]. Für den Zeitraum 1998 – 2020 wurden 22 645 NSCLC Patienten ohne Fernmetastase erfasst. Bei 37,7 % dieser Patienten wurde innerhalb von 15 Jahren eine Fernmetastase als Progressionsereignis gemessen. Dieser Anteilswert wurde bereits auch in anderen Nutzenbewertungsdossiers mit vergleichbarem Anwendungsgebiet herangezogen [65; 66].

Somit ergibt sich durch Multiplikation der Progressionsrate mit der Anzahl der Patienten, die sich bei Diagnose in Stadium I – IIIA befinden, die Patientenzahl, die aus früheren Stadien in das Stadium IIIB – IV progredieren können. Abgeleitet aus den oben berechneten Spannen **progredieren 6 019 – 7 811 Patienten aus einem früheren Stadium in Stadium IIIB – IV.**

Schritt 3 gesamt: Anteil der Patienten mit NSCLC zur 1L Behandlung im Stadium IIIB – IV

Durch Addition der ermittelten Patientenzahl aus Schritt 3a (Patienten, die sich bei Erstdiagnose in Stadium IIIB – IV befinden) und aus Schritt 3b (Patienten, die aus früheren Stadien in Stadium IIIB – IV progredieren) ergibt sich eine **Spanne von 28 285 – 40 671 Patienten zur 1L Behandlung mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC Stage IIIB – IV.**

Schritt 4: Anteil der Patienten mit NSCLC zur 1L Behandlung im Stadium IIIB – IV und plattenepithelialer (sq) Histologie

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit plattenepithelialer (sq) Histologie an der Gesamtheit der NSCLC-Patienten wurden zwei Datenquellen herangezogen, welche Patienten aus Deutschland einschlossen. Hierbei handelt es sich um eine Analyse von Griesinger *et al.* aus 2020, welche 3 717 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die zwischen Dezember 2015 und Juni 2019 an 150 deutschen Standorten in das CRISP-Register aufgenommen wurden, umfasst [68], sowie die Evaluation der LENS-Studie [69]. Die Daten von Griesinger *et al.* bilden die Untergrenze und zeigen, dass 21,4 % der Patienten mit NSCLC (Stadium IIIB – IV) eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen. Die Auswertungen der LENS-Studie bilden

mit 35,9 % die Obergrenze. Somit ergibt sich eine **Spanne von 6 053 – 14 601 Patienten in 1L Behandlung mit NSCLC (Stadium IIIB – IV) mit plattenepithelialer Histologie.**

Schritt 5: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Gemäß „GKV – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2025“ des Bundesministeriums für Gesundheit betrug die Gesamtzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2025 74 512 362 Krankenversicherte [70]. Die GENESIS-Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes wurde verwendet, und die Anzahl der Einwohner in Deutschland 83 431 200 ermittelt [59]. Durch Division der GKV-Versicherten (74 512 362) durch die Gesamtbevölkerung Deutschlands (83 431 200) resultierte ein Anteil der GKV-Versicherten von 89,31 %. Multiplikation dieses Anteils mit der Zielpopulation von Serplulimab, die in Schritt 5 ermittelt wurde, ergibt einen **Anteil der GKV-Patienten an der Zielpopulation von 5 406 – 13 041**.

Schritt 5a und b: Berechnung relevanter Populationen in der Zielpopulation: Tumoren mit a) PD-L1 ≥ 50 % und b) PD-L1 < 50 % Expression

Im Einklang mit den Anforderungen des G-BA wurden für den Nachweis des Zusatznutzen folgende Populationen zusätzlich mit epidemiologischen Fallzahlen belegt: a) PD-L1 ≥ 50 % und b) PD-L1 < 50 % Expression [58]. In diesem Zusammenhang wurden zwei Quellen identifiziert, die die Ober- und Untergrenze definieren. Zum einen wurde zur Ermittlung des Anteils PD-L1 ≥ 50 % exprimierender Tumoren die CRISP-Registerdatenauswertung von Griesinger *et al.,* 2020 erneut verwendet [68]. Aus dieser Analyse ergibt sich bei den lokal fortgeschrittenen und metastasierten sqNSCLC ein Anteil von 29 % mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %. Dieser Anteilswert bildet die Obergrenze. Die Beobachtungsstudie von Dietel *et al.,* 2019 bezieht sich auf die globale EXPRESS Studie, die in 45 Centern in 18 Ländern mit 2 617 NSCLC Patienten in Stadium IIIB – IV durchgeführt wurde [71]. Der Anteil der Patienten mit PD-L1 ≥ 50 % exprimierenden Tumoren lag bei 22 % und war über verschiedene geografische Regionen (einschließlich Europa) hinweg vergleichbar. Dieser Wert bildet die Untergrenze. Somit ergibt sich ein Anteil der Patienten in 1L Behandlung mit NSCLC (Stadium IIIB – IV) mit plattenepithelialer Histologie der Population a) mit PD-L1 ≥ 50 % exprimierenden Tumoren von 1 190 – 3 782 und als Differenz für die Population b) mit PD-L1 < 50 % exprimierenden Tumoren von 4 216 – 9 259.

Die schrittweise Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Serplulimab im vorliegenden Anwendungsgebiet wird in Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für 2025

Schritt	Anteil	Anzahl der Patienten
Schritt 1: Patienten mit Lungenkarzinom	100 %	58 402
Schritt 2: Anteil der Patienten mit NSCLC	73,6 % – 83,6 %	42 984 – 48 825

Schritt 3a: Anteil der Patienten mit NSCLC und Stadium IIIB-IV	51,8 % – 67,3 %	22 266 – 32 860	28 285 – 40 671
Schritt 3b: Anteil der Patienten, die aus Stadium I-IIIA in Stadium IIIB-IV progredieren	37,7 %	6 019 – 7 811	
Schritt 4: Anteil der Patienten mit NSCLC zur 1L Behandlung im Stadium IIIB-IV und plattenepithelialer (sq) Histologie	21,4 % – 35,9 %	6 053 – 14 601	
Schritt 5: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	89,31 %	5 406 – 13 041	
Schritt 5a: Population a) Tumoren mit PD-L1 ≥ 50 %	22,0 % – 29,0 %	1 190 – 3 782	
Schritt 5b: Population b) Tumoren mit PD-L1 < 50 %		4 216 – 9 259	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [72]			

Zur Herleitung der Zielpopulation von Serplulimab wurden verschiedene Quellen herangezogen, deren Datengrundlage sich teilweise auf unterschiedliche Erhebungszeiträume beziehen. Dadurch ergeben sich für mehrere Berechnungsschritte Unsicherheiten (siehe Beschreibung der Schritte).

Vergleich mit früheren Beschlüssen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Der allgemeine Ansatz für die Herleitung der Patientenzahlen im vorliegenden Dossier ist weitgehend äquivalent mit dem früherer Nutzenbewertungsverfahren für Patienten mit NSCLC in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. In den einzelnen Herleitungsschritten wird, sofern möglich, auf vergleichbare Quellen und die daraus resultierenden prozentualen Anteile zurückgegriffen, die bereits mehrfach vom G-BA im Kontext der Erstlinientherapie des NSCLC anerkannt wurden [65; 66; 69].

Abweichungen bei Patientenzahlen ergeben sich in erster Linie durch die Verwendung aktueller Versionen einzelner Referenzen sowie aktueller Bevölkerungs- und GKV-Patientenzahlen. Neben diesen geringfügigen Abweichungen gibt es auch Variationen in den Anwendungsgebieten ähnlicher Nutzenbewertungsverfahren. Zum Vergleich: Der G-BA legte für Pembrolizumab bei vergleichbarer Indikation (Erstlinientherapie des metastasierten plattenepithelialen NSCLC) eine Zielpopulation von gesamt 5 340 – 5 570 Patienten fest [73]. In diesen Anwendungsgebieten wurden ausschließlich Patienten im metastasiertem, jedoch nicht im lokal fortgeschrittenem Stadium berücksichtigt. Außerdem wurden Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Mutationen ausgeschlossen, was nicht dem Anwendungsgebiet

von Pembrolizumab folgt [74]. Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab umfasst hingegen auch lokal fortgeschrittene Patienten und weist mit 7 780 – 11 040 vom G-BA festgelegten Patienten daher eine größere Zielpopulation auf [75]. Die Untergrenze liegt etwas über und die Obergrenze unter der für Serplulimab ermittelten Zielpopulation von insgesamt 5 406 – 13 041 Patienten. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass im Gegensatz zu Tislelizumab im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier zwei Arbeiten zur Festlegung einer Unter- und Obergrenze für plattenepitheliale Histologie verwendet wurden [68; 69], und zum anderen darauf, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet im Sinne eines Maximalansatzes grundsätzlich alle Patienten für eine Erstlinientherapie einbezogen werden.

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.

Die Inzidenz des Lungenkarzinom (ICD-10 C33 – 34) in Deutschland ist in den letzten zwei Jahrzehnten, insbesondere bei Frauen, stetig gestiegen [5]. Bei Männern erreichte die Inzidenzrate Ende der 1980er einen Gipfel; seitdem sind die Zahlen rückläufig [5]. In den letzten fünf Jahren zeigen die Raten insgesamt eine Stabilisierung (siehe Tabelle 3-5

Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms lag gemäß ZfKD-Abfrage im Jahr 2023 bei insgesamt etwa 105 132 Fällen, davon 48 374 Frauen und 56 758 Männer. Obwohl Männer häufiger betroffen sind als Frauen, sinken die Erkrankungsraten bei Männern in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich, während bei Frauen ein Anstieg zu verzeichnen ist. Diese gegenläufige Entwicklung wird auf unterschiedliche Rauchgewohnheiten in den vergangenen Jahrzehnten zurückgeführt [5].

In den letzten fünf Jahren zeigen die Inzidenz-Raten insgesamt eine Stabilisierung (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5). Sofern sich die Bevölkerungsstruktur in Deutschland in den kommenden Jahren nicht wesentlich verändert, ist innerhalb der nächsten fünf Jahre nicht mehr mit einer signifikanten Veränderung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu rechnen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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 (HETRONIFLY®)	Erwachsenen Patienten zur 1L Behandlung mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC	Nicht quantifizierbar	5 406 – 13 041
	Population a) Tumoren mit PD-L1 ≥ 50 %	Nicht quantifizierbar	1 190 – 3 782
	Population b) Tumoren mit PD-L1 < 50 %	Nicht quantifizierbar	4 216 – 9 259

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Population a und b) von Serplulimab (HETRONIFLY®) (siehe Herleitung in Abschnitt 3.2.4 und Tabelle 3-7). Wie in Modul 4C des vorliegenden Dossiers dargelegt, ließ sich aufgrund fehlender Evidenz für einen Vergleich mit der zVT kein quantifizierbarer Zusatznutzen für Serplulimab im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten. Serplulimab stellt trotz des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens aufgrund einer hohen Bindungsaffinität und guten Wirksamkeit eine relevante Therapieoption für erwachsene Patienten zur 1L Behandlung mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem sqNSCLC dar.

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.

Für die Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurde eine orientierende Handsuche in der Literaturdatenbank MEDLINE via PubMed durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle Referenzen, die relevante Informationen über die Beschreibung der Erkrankung oder den therapeutischen Bedarf lieferten. Außerdem wurden Informationen aus aktuellen nationalen Leitlinien sowie gleichwertige Empfehlungen relevanter Fachgesellschaften eingeschlossen.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz basieren auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD [3]. Zur Herleitung der Zielpopulation wurden alle bisherigen Nutzenbewertungsverfahren im therapeutischen Gebiet NSCLC gesichtet. Bevorzugt wurden Quellen, Vorgehensweisen und Herleitungsansätze verwendet, die in den bisherigen Verfahren bereits akzeptiert wurden.

Angaben zur Bevölkerung in Deutschland erfolgten gemäß Statistischem Bundesamt [59]. Die Anzahl der GKV-Versicherten wurde den Datensätzen des BMG entnommen [70].

Alle Berechnungsschritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation finden sich in einer Excel-Tabelle [72].

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, R. L., Soerjomataram, I. & Jemal, A. 2024. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin,* 74**,** 229–63.
2. onkopedia 2025. onkopedia Leitlinien - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - ICD-10: C34.- Stand: April 2025.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten 2025. Datenbankabfrage mit Daten bis 2023 - Stand: 19.11.2025. Robert Koch-Institut.
4. Robert Koch Institut (RKI) 2025. Krebs in Deutschland für 2021 – 2023 - 15. Ausgabe.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Leitlinie 2025. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms - Registernummer 020-0070OL - Version 4.0 - Stand: 02.04.2025 - Gültig bis 02.04.2030 - Langfassung.
6. Thai, A. A., Solomon, B. J., Sequist, L. V., Gainor, J. F. & Heist, R. S. 2021. Lung cancer. *The Lancet,* 398**,** 535–54.
7. Tumorregister München (TRM) 2022. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC - Survival. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
8. Chen, D. L., Li, Q. Y. & Tan, Q. Y. 2021. Smoking history and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis,* 13**,** 220–31.
9. Cortellini, A., De Giglio, A., Cannita, K., Cortinovis, D. L., Cornelissen, R., Baldessari, C., Giusti, R., D'Argento, E., Grossi, F., Santoni, M., Catino, A., Berardi, R., Sforza, V., Rossi, G., Antonuzzo, L., Di Noia, V., Signorelli, D., Gelibter, A., Occhipinti, M. A., Follador, A., Rastelli, F., Chiari, R., Gravara, L. D., Inno, A., De Tursi, M., Di Marino, P., Mansueto, G., Zoratto, F., Filetti, M., Montrone, M., Citarella, F., Pensieri, M. V., Russano, M., Cantini, L., Nigro, O., Leonetti, A., Bordi, P., Minuti, G., Landi, L., De Toma, A., Donisi, C., Ricciardi, S., Migliorino, M. R., Napoli, V. M., Leone, G., Metro, G., Banna, G. L., Friedlaender, A., Addeo, A., Ficorella, C. & Porzio, G. 2021. Smoking status during first-line immunotherapy and chemotherapy in NSCLC patients: A case-control matched analysis from a large multicenter study. *Thorac Cancer,* 12**,** 880–9.
10. Gainor, J. F., Rizvi, H., Jimenez Aguilar, E., Skoulidis, F., Yeap, B. Y., Naidoo, J., Khosrowjerdi, S., Mooradian, M., Lydon, C., Illei, P., Zhang, J., Peterson, R., Ricciuti, B., Nishino, M., Zhang, J., Roth, J. A., Grishman, J., Anderson, D., Little, B. P., Carter, B. W., Arbour, K., Sauter, J. L., Mino-Kenudson, M., Heymach, J. V., Digumarthy, S.,

Shaw, A. T., Awad, M. M. & Hellmann, M. D. 2020. Clinical activity of programmed cell death 1 (PD-1) blockade in never, light, and heavy smokers with non-small-cell lung cancer and PD-L1 expression ≥50. *Ann Oncol,* 31**,** 404–11.

11. Simonato, L., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S., Boffetta, P., Brennan, P., Darby, S. C., Forastiere, F., Fortes, C., Gaborieau, V., Gerken, M., Gonzales, C. A., Jöckel, K. H., Kreuzer, M., Merletti, F., Nyberg, F., Pershagen, G., Pohlabeln, H., Rösch, F., Whitley, E., Wichmann, H. E. & Zambon, P. 2001. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer,* 91**,** 876–87.
12. Nu Er Lan, S. T. E., Yu, B., Yang, Y., Shen, Y., Xu, B., Zhan, Y. & Liu, C. 2024. Discover Mutational Differences Between Lung Adenocarcinoma and Lung Squamous Cell Carcinoma and Search for More Effective Biomarkers for Immunotherapy. *Cancer Manag Res,* 16**,** 1759–73.
13. Chalmers, Z. R., Connelly, C. F., Fabrizio, D., Gay, L., Ali, S. M., Ennis, R., Schrock, A., Campbell, B., Shlien, A., Chmielecki, J., Huang, F., He, Y., Sun, J., Tabori, U., Kennedy, M., Lieber, D. S., Roels, S., White, J., Otto, G. A., Ross, J. S., Garraway, L., Miller, V. A., Stephens, P. J. & Frampton, G. M. 2017. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med,* 9**,** 34.
14. Jayakrishnan, R., Kwiatkowski, D. J., Rose, M. G. & Nassar, A. H. 2024. Topography of mutational signatures in non-small cell lung cancer: emerging concepts, clinical applications, and limitations. *The Oncologist,* 29**,** 833–41.
15. Sun, S., Liu, L., Zhang, J., Sun, L., Shu, W., Yang, Z., Yao, H. & Zhang, Z. 2025. The role of neoantigens and tumor mutational burden in cancer immunotherapy: advances, mechanisms, and perspectives. *J Hematol Oncol,* 18**,** 84.
16. Keir, M. E., Butte, M. J., Freeman, G. J. & Sharpe, A. H. 2008. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol,* 26**,** 677–704.
17. Sharpe, A. H. & Pauken, K. E. 2018. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol,* 18**,** 153–67.
18. Pao, W. & Girard, N. 2011. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol,* 12**,** 175–80.
19. Shen, Y., Chen, J. Q. & Li, X. P. 2025. Differences between lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma: Driver genes, therapeutic targets, and clinical efficacy. *Genes Dis,* 12**,** 101374.
20. Lau, S. C. M., Pan, Y., Velcheti, V. & Wong, K. K. 2022. Squamous cell lung cancer: Current landscape and future therapeutic options. *Cancer Cell,* 40**,** 1279–93.
21. Kocher, F., Hilbe, W., Seeber, A., Pircher, A., Schmid, T., Greil, R., Auberger, J., Nevinny-Stickel, M., Sterlacci, W., Tzankov, A., Jamnig, H., Kohler, K., Zabernigg, A., Frötscher, J., Oberaigner, W. & Fiegl, M. 2015. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer,* 87**,** 193–200.
22. Spiro, S. G., Gould, M. K. & Colice, G. L. 2007. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes: ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *CHEST,* 132**,** 149S–60S.
23. Bausewein, C. & Simon, S. T. 2013. Shortness of breath and cough in patients in palliative care. *Dtsch Arztebl Int,* 110**,** 563–71; quiz 72.
24. D'Antonio, C., Passaro, A., Gori, B., Del Signore, E., Migliorino, M. R., Ricciardi, S., Fulvi, A. & de Marinis, F. 2014. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol,* 6**,** 101–14.

25. Davis, F. G., Dolecek, T. A., McCarthy, B. J. & Villano, J. L. 2012. Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data. *Neuro Oncol,* 14**,** 1171–7.
26. Wood, R., Taylor-Stokes, G., Smith, F. & Chaib, C. 2019. The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden. *Qual Life Res,* 28**,** 1849–61.
27. European Medicines Agency (EMA) 2026. Assessment Report (EPAR) Hetronifly (Serplulimab) - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
28. Carter, B. W. & Erasmus, J. J. 2019. IDKD Springer Series Current Concepts in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *In:* Hodler, J., Kubik-Huch, R. A. & von Schulthess, G. K. (eds.) *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging.* Cham (CH): Springer Copyright 2019, The Author(s).
29. Rothschild, S. I. 2015. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer-Beyond EGFR and ALK. *Cancers (Basel),* 7**,** 930–49.
30. Scheel, A. H., Dietel, M., Heukamp, L. C., Jöhrens, K., Kirchner, T., Reu, S., Rüschoff, J., Schildhaus, H. U., Schirmacher, P., Tiemann, M., Warth, A., Weichert, W., Fischer, R. N., Wolf, J. & Buettner, R. 2016. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol,* 29**,** 1165–72.
31. Issafras, H., Fan, S., Tseng, C. L., Cheng, Y., Lin, P., Xiao, L., Huang, Y. J., Tu, C. H., Hsiao, Y. C., Li, M., Chen, Y. H., Ho, C. H., Li, O., Wang, Y., Chen, S., Ji, Z., Zhang, E., Mao, Y. T., Liu, E., Yang, S. & Jiang, W. 2021. Structural basis of HLX10 PD-1 receptor recognition, a promising anti-PD-1 antibody clinical candidate for cancer immunotherapy. *PLoS One,* 16**,** e0257972.
32. Zhou, C., Hu, Y., Arkania, E., Kilickap, S., Ying, K., Xu, F., Wu, L., Wang, X., Viguro, M., Makharadze, T., Sun, H., Luo, F., Shi, J., Zang, A., Pan, Y., Chen, Z., Jia, Z., Kuchava, V., Lu, P., Zhang, L., Cheng, Y., Kang, W., Wang, Q., Yu, H., Li, J. & Zhu, J. 2024. A global phase 3 study of serplulimab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer (ASTRUM-004). *Cancer Cell,* 42**,** 198–208.e3.
33. Perez-Moreno, P., Brambilla, E., Thomas, R. & Soria, J. C. 2012. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res,* 18**,** 2443–51.
34. Zhou, J., Kang, Y., Chen, L., Wang, H., Liu, J., Zeng, S. & Yu, L. 2020. The Drug-Resistance Mechanisms of Five Platinum-Based Antitumor Agents. *Front Pharmacol,* 11**,** 343.
35. Zhang, C., Xu, C., Gao, X. & Yao, Q. 2022. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics,* 12**,** 2115–32.
36. Schiller, J. H., Harrington, D., Belani, C. P., Langer, C., Sandler, A., Krook, J., Zhu, J. & Johnson, D. H. 2002. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med,* 346**,** 92–8.
37. Paik, P. K., Pillai, R. N., Lathan, C. S., Velasco, S. A. & Papadimitrakopoulou, V. 2019. New Treatment Options in Advanced Squamous Cell Lung Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book,* 39**,** e198–e206.
38. Paik, P. K., Zhang, J., West, H. J. & Riess, J. W. 2025. Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Current and Emerging Treatment Options. *Clin Lung Cancer*.
39. Yarchoan, M., Albacker, L. A., Hopkins, A. C., Montesion, M., Murugesan, K., Vithayathil, T. T., Zaidi, N., Azad, N. S., Laheru, D. A., Frampton, G. M. & Jaffee, E.

M. 2019. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers. *JCI Insight,* 4.

40. Ricciuti, B., Wang, X., Alessi, J. V., Rizvi, H., Mahadevan, N. R., Li, Y. Y., Polio, A., Lindsay, J., Umeton, R., Sinha, R., Vokes, N. I., Recondo, G., Lamberti, G., Lawrence, M., Vaz, V. R., Leonardi, G. C., Plodkowski, A. J., Gupta, H., Cherniack, A. D., Tolstorukov, M. Y., Sharma, B., Felt, K. D., Gainor, J. F., Ravi, A., Getz, G., Schalper, K. A., Henick, B., Forde, P., Anagnostou, V., Jänne, P. A., Van Allen, E. M., Nishino, M., Sholl, L. M., Christiani, D. C., Lin, X., Rodig, S. J., Hellmann, M. D. & Awad, M. M. 2022. Association of High Tumor Mutation Burden in Non-Small Cell Lung Cancers With Increased Immune Infiltration and Improved Clinical Outcomes of PD-L1 Blockade Across PD-L1 Expression Levels. *JAMA Oncol,* 8**,** 1160–8.
41. Lee, S. M., Schulz, C., Prabhash, K., Kowalski, D., Szczesna, A., Han, B., Rittmeyer, A., Talbot, T., Vicente, D., Califano, R., Cortinovis, D., Le, A. T., Huang, D., Liu, G., Cappuzzo, F., Reyes Contreras, J., Reck, M., Palmero, R., Mak, M. P., Hu, Y., Morris, S., Höglander, E., Connors, M., Biggane, A. M., Vollan, H. K. & Peters, S. 2023. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet,* 402**,** 451–63.
42. Li, S., Yu, Z. S., Liu, H. Z., Li, S. J., Wang, M. Y., Ning, F. L. & Tian, L. J. 2024. Immunotherapy combined with antiangiogenic therapy as third- or further-line therapy for stage IV non-small cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: A retrospective study. *Cancer Med,* 13**,** e7349.
43. Jenkins, R. W., Barbie, D. A. & Flaherty, K. T. 2018. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer,* 118**,** 9–16.
44. Vesely, M. D., Zhang, T. & Chen, L. 2022. Resistance Mechanisms to Anti-PD Cancer Immunotherapy. *Annu Rev Immunol,* 40**,** 45–74.
45. Mariniello, A., Borgeaud, M., Weiner, M., Frisone, D., Kim, F. & Addeo, A. 2025. Primary and Acquired Resistance to Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors in NSCLC: From Bedside to Bench and Back. *BioDrugs,* 39**,** 215–35.
46. Feng, J. & Leighl, N. B. 2022. There Is an Unmet Need for Another Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Death-Ligand 1 Inhibitor. *J Thorac Oncol,* 17**,** 1175–7.
47. Chen, Y., Pei, Y., Luo, J., Huang, Z., Yu, J. & Meng, X. 2020. Looking for the Optimal PD-1/PD-L1 Inhibitor in Cancer Treatment: A Comparison in Basic Structure, Function, and Clinical Practice. *Front Immunol,* 11**,** 1088.
48. Oliveira, C., Mainoli, B., Duarte, G. S., Machado, T., Tinoco, R. G., Esperança-Martins, M., Ferreira, J. J. & Costa, J. 2024. Immune-related serious adverse events with immune checkpoint inhibitors: Systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol,* 80**,** 677–84.
49. Ramos-Casals, M., Brahmer, J. R., Callahan, M. K., Flores-Chávez, A., Keegan, N., Khamashta, M. A., Lambotte, O., Mariette, X., Prat, A. & Suárez-Almazor, M. E. 2020. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers,* 6**,** 38.
50. Hou, J., Xie, R., Zhang, Z., Liu, Q., Xiang, Q. & Cui, Y. 2023. Hematologic side effects of immune checkpoint inhibitor with or without chemotherapy in patients with advanced and metastatic gastrointestinal cancer: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 trials. *Front Pharmacol,* 14**,** 1163971.
51. Thompson, J. A., Schneider, B. J., Brahmer, J., Zaid, M. A., Achufusi, A., Armand, P., Berkenstock, M. K., Bermas, B., Braaten, T., Budde, L. E., Chokshi, S., Crees, Z. D.,

Davies, M., Deng, C., Gesthalter, Y., Jain, M., Jain, P., Jallouk, A., Kaffenberger, B. H., Khalil, M., Lechner, M. G., Li, T., Marr, A., McGettigan, S., McPherson, J., Medina, T., Mohindra, N. A., Olszanski, A. J., Oluwole, O., Patel, S. P., Prosek, J., Reddy, S., Reid, P., Ryan, J., Ryder, M., Salman, H., Santomasso, B., Shofer, S., Sosman, J. A., Wang, Y., Zaha, V. G., Zucker, S., Lyons, M., Awotiwon, A. & Hang, L. 2024. NCCN Guidelines® Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw,* 22**,** 582–92.

52. European Medicines Agency (EMA) 2026. Assessment Report (EPAR) - HETRONIFLY (Serplulimab).
53. Cheng, Y., Han, L., Wu, L., Chen, J., Sun, H., Wen, G., Ji, Y., Dvorkin, M., Shi, J., Pan, Z., Shi, J., Wang, X., Bai, Y., Melkadze, T., Pan, Y., Min, X., Viguro, M., Li, X., Zhao, Y., Yang, J., Makharadze, T., Arkania, E., Kang, W., Wang, Q. & Zhu, J. 2022. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *Jama,* 328**,** 1223–32.
54. Wang, L., Hao, X., Hao, Y., Hu, Y., Chen, C., Chen, B., Huang, Y., Zang, A., Wang, Y., Chen, Z., Zhuang, W., Shi, J., Ren, X., Nie, L., Yu, G., Luo, F., Mao, Y., Wang, X., Li, B., Bai, Y., Shi, J., Ni, H., Yu, H., Li, J., Wang, Q., Zhu, J. & Shi, Y. 2026. First-line serplulimab plus chemotherapy with or without HLX04 versus chemotherapy in locally advanced or metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (ASTRUM-002): a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet Respir Med,* 14**,** 117–28.
55. Hao, X., Wang, L., Hao, Y., Hu, Y., Chen, C., Chen, B., Huang, Y., Zang, A., Wang, Y., Chen, Z., Zhuang, W., Shi, J., Ren, X., Nie, L., Yu, G., Luo, F., Mao, Y., Wang, X., Li, B., Bai, Y., Shi, J., Ni, H., Hou, X., Yu, H., Li, J., Wang, Q., Zhu, J. & Shi, Y. 2026. Serplulimab Plus Chemotherapy, with or without HLX04, versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Nonsquamous NSCLC: Final Survival Analysis of the Phase III ASTRUM-002 Study. *Cancer Commun (Lond),* 46**,** 0034.
56. Ho, C.-L., Chao, T.-Y., Chang, C.-L. & Lin, H.-Y. 2024. Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of Serplulimab, a Novel Anti-PD-1 Antibody, in Patients with Metastatic or Recurrent Solid Tumors: A Phase I Study. *BioDrugs,* 38**,** 287–99.
57. Cheng, Y., Han, L., Wu, L., Chen, J., Sun, H., Wen, G., Ji, Y., Zimina, A. V., Shi, J., Pan, Z., Shi, J., Wang, X., Bai, Y., Melkadze, T., Pan, Y., Min, X., Viguro, M., Li, J., Wang, Q. & Zhu, J. 2024. 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,* 42**,** 8100–.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-218.
59. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31. Dezember 2024; Code: 12421-0002.
60. IQWiG 2019. IQWiG-Berichte – Nr. 798 - Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation - Arbeitspapier - Version 1.0 - 29.07.2019.
61. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) 2020. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom - Krebsregisterdaten zeigen Versorgung.

62. Boch, C., Kollmeier, J., Roth, A., Stephan-Falkenau, S., Misch, D., Grüning, W., Bauer, T. T. & Mairinger, T. 2013. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open,* 3.
63. Carrato, A., Vergnenègre, A., Thomas, M., McBride, K., Medina, J. & Cruciani, G. 2014. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin,* 30**,** 447–61.
64. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) 2024. Kennzahlenauswertung 2024 - Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren - Auditjahr 2023 / Kennzahlenjahr 2022.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, PD-L1 Expression ≥ 50 %, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) vom 18. Juni 2025.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel).
67. Tumorregister München 2021. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC - Inzidenz und Mortalität. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
68. Griesinger, F., Eberhardt, W., Nusch, A., Reiser, M., Zahn, M. O., Maintz, C., Bernhardt, C., Losem, C., Stenzinger, A., Heukamp, L. C., Büttner, R., Marschner, N., Jänicke, M., Fleitz, A., Spring, L., Sahlmann, J., Karatas, A., Hipper, A., Weichert, W., Heilmann, M., Sadjadian, P., Gleiber, W., Grah, C., Waller, C. F., Reck, M., Rittmeyer, A., Christopoulos, P., Sebastian, M. & Thomas, M. 2021. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer,* 152**,** 174–84.
69. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Modul 3B) - Nivolumab - Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen
70. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2026. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2025.
71. Dietel, M., Savelov, N., Salanova, R., Micke, P., Bigras, G., Hida, T., Antunez, J., Guldhammer Skov, B., Hutarew, G., Sua, L. F., Akita, H., Chan, O. S. H., Piperdi, B., Burke, T., Khambata-Ford, S. & Deitz, A. C. 2019. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer,* 134**,** 174–9.
72. Accord Healthcare 2025. Herleitung der Zielpopulation für Serplulimab - Modul 3C.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel).

74. IqwiG 2019. IQWiG-Berichte – Nr. 786 Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel).

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 3-9 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 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Behand-lungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Behand-lungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenf alls Spanne)**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Serplulimab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin					
Serplulimab (HETRONIFLY®)	Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel für die Erstlinien-behandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ nab-Paclitaxel		1 x an Tag 1, 8 & 15 in einem 21-Tage-Zyklus für 4 – 6 Zyklen	4 – 6	3	12 – 18
+ Carboplatin		1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus für 4 – 6 Zyklen	4 – 6	1	4 – 6
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren					
Atezolizumab (Tecentriq®)	Population a) Population b)	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 14 Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Behand-lungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Behand-lungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenf alls Spanne)**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**
		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 28 Tage-Zyklus	13	1	13
Cemiplimab (Libtayo®)	Population a)	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pembrolizumab (Keytruda®)	Population a)	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 42 Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie					
Cemiplimab (Libtayo®)	Population a) Population b)	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ Paclitaxel		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ Cisplatin		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ Carboplatin		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie[a]					
Durvalumab (Imfinzi®)	Population a) Population b)	1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4	1	4
+ Tremelimumab (Imjudo®)		1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4	1	4
+ Cisplatin		1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4	1	4
+ Carboplatin		1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4	1	4
+ nab-Paclitaxel		1 x an Tag 1, 8 & 15 in einem 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4	3	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Behand-lungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Behand-lungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenf alls Spanne)**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**
+ Gemcitabin		1 x an Tag 1 & 8 in einem 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4	2	8
Antikörper-Erhaltungstherapie					
Durvalumab (Imfinzi®)		1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus für 10 Zyklen[a]	10	1	10
+ Tremelimumab (Imjudo®)		1 x in Woche 16	1	1	1
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und einer platinbasierten Chemotherapie					
Nivolumab (Opdivo®)	Population a) Population b)	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ Ipilimumab (Yervoy®)		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 42 Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
+ Paclitaxel		1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus für 2 Zyklen	2	1	2
+ Carboplatin		1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus für 2 Zyklen	2	1	2
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel					
Pembrolizumab (Keytruda®)	Population a) Population b)	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 42 Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
+ Paclitaxel		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ nab-Paclitaxel		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1, 8 & 15 in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
+ Carboplatin		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behand-lungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Behand-lungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenf alls Spanne)	Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)
Carboplatin in einer Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum					
Carboplatin	Population b)	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ Gemcitabin		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 & 8 in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
+ Vinorelbin		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 & 8 in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
+ Docetaxel		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ Paclitaxel		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel					
Carboplatin	Population b)	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ nab-Paclitaxel		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1, 8 & 15 in einem 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2

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: Verbrauch von Durvalumab ist für das erste Behandlungsjahr angegeben. Es gibt besteht keine zeitliche Begrenzung der Erhaltungstherapie, solange es nicht zu einem Voranschreiten der Erkrankung oder einer nicht akzeptablen Toxizität kommt. In den Folgejahren würde sich der Erhaltungstherapie durch den Wegfall der Induktionsphase entsprechend anpassen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [1]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei den betrachteten Arzneimitteln, die kontinuierlich gegeben werden, ist in den Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Serplulimab (HETRONIFLY®)

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Serplulimab entspricht der Fachinformation. Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung sieht 4,5 mg/kg Serplulimab am ersten Tag eines 21-Tage Zyklus vor. Gemäß der Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt und eine Dosisreduktion wird in den ersten zwei Jahren nicht empfohlen. Demzufolge ergeben sich 17,4 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (365 Tage / 21-Tage Zyklus = 17,4 Behandlungstage) [2].

Ko-Medikation: Carboplatin und nab-Paclitaxel

Der Behandlungsmodus der begleitenden Chemotherapie mit Carboplatin und nab-Paclitaxel für Patienten mit plattenepithelialem NSCLC richtet sich nach Dosierung in der klinischen Phase III-Studie, ASTRUM-004 [3].

Entsprechend der Fachinformation kann Carboplatin bis 500 mg/m^2 KOF (AUC 6) am ersten Tag eines 21-oder 28-Tage Zyklus gegeben [4]. Bei der Begleitmedikation von Serplulimab wird Carboplatin in einer Dosierung von 500 mg/m^2 KOF (AUC 6) in einem 21-Tage Zyklus appliziert. Carboplatin wird in der klinischen Studie, ASTRUM-004, über 4 – 6 Zyklen verabreicht, daraus ergibt sich eine Anzahl von Behandlungstagen von 4 – 6 Tagen pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 21-Tage Zyklus für 4 – 6 Zyklen = 4 – 6 Tage).

Nab-Paclitaxel wird entsprechend der Fachinformation mit einer Gesamtdosis von 100 mg/m^2 KOF dreimal während eines 21-Tage Behandlungszyklus gegeben [5]. Dies entspricht auch der in der ASTRUM-004 genutzten Dosierung. Nab-Paclitaxel wird in der klinischen Phase-III-Studie, ASTRUM-004, über 4 – 6 Zyklen verabreicht, daraus ergibt sich eine Anzahl von Behandlungstagen von 12 – 18 Tagen pro Patient pro Jahr (3 Behandlungstage pro 21-Tage Zyklus für 4 – 6 Zyklen = 12 – 18 Tage).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wie in Abschnitt 3.1.2 bereits beschrieben, hat der G-BA in der Beratung 2025-B-218 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Serplulimab, in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), bestimmt [6]:

Population a): Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen, Erstlinientherapie

- Pembrolizumab als Monotherapie *oder* Atezolizumab als Monotherapie *oder* Cemiplimab als Monotherapie
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie *oder*

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
- Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie *oder*
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie *oder*

Population b): Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen, Erstlinientherapie

- Individualisierte Therapie unter der Auswahl von:
  - Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
  - Atezolizumab als Monotherapie (nur bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)
  - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie
  - Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie
  - Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie
  - Carboplatin in Kombination mit Drittgenerationszytostatikum
  - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Der G-BA weist im Rahmen der Niederschrift darauf hin, dass für Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) eine ICI-Therapie angezeigt ist, wenn dieser Zustand vorwiegend durch die Tumorerkrankung bedingt ist. Der G-BA führt weiter aus, dass Patienten auf Basis ihres Allgemeinzustands und relevanter Komorbiditäten patientenindividuell behandelt werden sollten und für einige dieser Patienten neben der ICI-Kombinationstherapie auch eine alleinige Chemotherapie in Betracht gezogen werden soll, sofern die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch Komorbiditäten bedingt ist [6].

Nach Ansicht von Accord schließt diese Herleitung der patientenindividuell geeigneten Behandlung aus, dass die gleichen Patienten für eine alleinige Chemotherapie und eine ICI-Therapie infragekommen. Für Patienten, für die eine Behandlung mit ICI angezeigt ist, kommt eine alleinige Behandlung mit einer Mono- oder Kombinationschemotherapie nicht infrage bzw. stellt diese nicht die individualisierte Therapie gemäß Leitlinien dar.

Monotherapie mit Atezolizumab

Laut der Fachinformation wird Atezolizumab am ersten Tag eines 14-Tage (840 mg) oder 21-Tage (1 200 mg) oder 28-Tage Zyklus (1 680 mg) angewendet [7]. Es ergeben sich daraus 26,1 oder 17,4 oder 13 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 14-Tage oder

21-Tage oder 28-Tage Zyklus). Es besteht laut Fachinformation keine Begrenzung der Therapiedauer, solange es nicht zum Voranschreiten der Krankheit oder einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

Des Weiteren kann Atezolizumab laut der entsprechenden Fachinformation [8] noch in subkutaner Applikation in dieser Indikation angewendet werden. Hierbei ist jedoch nur die Anwendung vom 1 875 mg am ersten Tag eines 21-Tage Zyklus empfohlen. Es ergeben sich daraus 17,4 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 21-Tage Zyklus). Es besteht laut Fachinformation keine Begrenzung der Therapiedauer, solange es nicht zum Voranschreiten der Krankheit oder einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

Monotherapie mit Cemiplimab

Laut der Fachinformation wird Cemiplimab in einer Dosierung von 350 mg am ersten Tag eines 21-Tage Zyklus angewendet [9]. Es ergeben sich daraus 17,4 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 21-Tage Zyklus). Es besteht laut Fachinformation keine Begrenzung der Therapiedauer, solange es nicht zum Voranschreiten der Krankheit oder einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

Monotherapie mit Pembrolizumab

Laut der Fachinformation wird Pembrolizumab am ersten Tag eines 21-Tage (200 mg) oder 42-Tage Zyklus (400 mg) angewendet [10]. Es ergeben sich daraus 17,4 oder 8,7 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 21-Tage oder 42-Tage Zyklus). Es besteht laut Fachinformation keine Begrenzung der Therapiedauer, solange es nicht zum Voranschreiten der Krankheit oder einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie

Laut der Fachinformation wird Cemiplimab in einer Dosierung von 350 mg am ersten Tag eines 21-Tage Zyklus angewendet [9]. Es ergeben sich daraus 17,4 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 21-Tage Zyklus). Es besteht laut Fachinformation keine Begrenzung der Therapiedauer, solange es nicht zum Voranschreiten der Krankheit oder einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

Gemäß den entsprechenden Fachinformationen beträgt die empfohlene Dosierung in einem 21-Tage Zyklus pro Behandlung mit Carboplatin 500 mg/m^2 KOF (AUC 6), mit Cisplatin 80 mg/m^2 KOF und mit Paclitaxel 175 mg/m^2 KOF. Laut der Fachinformation von Cemiplimab gibt es keine Beschränkung der Zyklenanzahl der platinbasierten Chemotherapie [9]. Entsprechend ergeben sich für alle Wirkstoffe im ersten Behandlungsjahr 17,4 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 21-Tage Zyklus) [4; 11; 12].

Durvalumab in Kombination Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie

Laut der Fachinformation wird Durvalumab in einer Dosierung von 1 500 mg am ersten Tag eines 21-Tage Zyklus angewendet [13]. Während der Induktionsphase der Therapie werden 4 Zyklen verabreicht. Anschließend werden während der Erhaltungsphase weitere 10 Zyklen Durvalumab angewendet. Es ergeben sich daraus insgesamt 14 Behandlungstage pro Patient

pro Jahr (1 Behandlungstag pro 21-Tage Zyklus) für das erste Behandlungsjahr. In den Folgejahren kann es zu einer abweichenden Anzahl an Zyklen kommen. Diese Abweichung wird aber in dem vorliegenden Dossier nicht weiter betrachtet. Es besteht laut Fachinformation keine Begrenzung der Therapiedauer, solange es nicht zum Voranschreiten der Krankheit oder einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

Gemäß der Fachinformation wird Tremelimumab in einer Dosierung von 75 mg am ersten Tag eines 21-Tage Zyklus angewendet [14]. Während der Induktionsphase der Therapie werden 4 Zyklen verabreicht. In der anschließend Erhaltungsphase wird Tremelimumab nur noch in Woche 16 angewendet. Es ergeben sich daraus insgesamt 5 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstage pro 21-Tage Zyklus) für das erste Behandlungsjahr. In den Folgejahren kann es zu einer abweichenden Anzahl an Zyklen kommen. Diese Abweichung wird aber in dem vorliegenden Dossier nicht weiter betrachtet.

Gemäß den entsprechenden Fachinformationen beträgt die empfohlene Dosierung in einem 21-Tage Zyklus pro Behandlung mit Carboplatin 500 mg/m^2 KOF (AUC 6), mit Cisplatin 75 mg/m^2 KOF, mit Gemcitabin 1 250 mg/m^2 KOF und mit nab-Paclitaxel 100 mg/m^2 KOF. Laut der Fachinformation von Durvalumab ist die Zyklenanzahl der platinbasierten Chemotherapie auf 4 Zyklen während der Induktionsphase beschränkt [13]. Entsprechend ergeben sich für Carboplatin und Cisplatin 4 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 21-Tage Zyklus) [4; 11]. Gemcitabin wird zweimal in einem 21-Tage Zyklus über 4 Behandlungszyklen angewendet, sodass sich insgesamt 8 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (2 Behandlungstage pro 21-Tage Zyklus) ergeben [15]. Nab-Paclitaxel wird dreimal während eines 21-Tage Zyklus appliziert, somit ergeben sich insgesamt 12 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (3 Behandlungstage pro 21-Tage Zyklus) [5].

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie

Laut der Fachinformation wird Nivolumab in einer Dosierung von 360 mg am ersten Tag eines 21-Tage Zyklus angewendet [16]. Es ergeben sich daraus 17,4 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 21-Tage Zyklus). Gemäß der Fachinformation kann die Therapie bei Progressionsfreiheit über einen Zeitraum von 24 Monaten durchgeführt werden, solange es nicht zum Voranschreiten der Krankheit oder einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

Gemäß der Fachinformation wird Ipilimumab in einer Dosierung von 100 mg am ersten Tag eines 42-Tage Zyklus angewendet [17]. Es ergeben sich daraus 8,7 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 42-Tage Zyklus).

Gemäß den entsprechenden Fachinformationen beträgt die empfohlene Dosierung in einem 21-Tage Zyklus pro Behandlung mit Carboplatin 500 mg/m^2 KOF (AUC 6) und mit Paclitaxel 175 mg/m^2 KOF. Laut der Fachinformation von Nivolumab ist die Zyklenanzahl der platinbasierten Chemotherapie auf 2 Zyklen zum Start der Behandlung beschränkt [16]. Entsprechend ergeben sich für alle Wirkstoffe 2 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 21-Tage Zyklus) [4; 12].

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin du entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Laut der Fachinformation wird Pembrolizumab am ersten Tag eines 21-Tage (200 mg) oder 42-Tage Zyklus (400 mg) angewendet [10]. Es ergeben sich daraus 17,4 oder 8,7 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 21-Tage oder 42-Tage Zyklus). Es besteht laut Fachinformation keine Begrenzung der Therapiedauer, solange es nicht zum Voranschreiten der Krankheit oder einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

Gemäß den entsprechenden Fachinformationen beträgt die empfohlene Dosierung in einem 21-Tage Zyklus pro Behandlung mit Carboplatin 500 mg/m^2 KOF (AUC 6), mit nab-Paclitaxel 100 mg/m^2 KOF und mit Paclitaxel 175 mg/m^2 KOF. Laut der Fachinformation von Pembrolizumab gibt es keine Beschränkung der Zyklenanzahl der platinbasierten Chemotherapie [10]. Entsprechend ergeben sich Carboplatin und Paclitaxel 17,4 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 21-Tage Zyklus) [4; 12]. Nab-Paclitaxel wird dreimal während eines 21-Tage Zyklus appliziert, somit ergeben sich insgesamt 52,2 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (3 Behandlungstage pro 21-Tage Zyklus) [5].

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Da Carboplatin in diesem Fall in einem OFF-Label-Use angewendet wird, richtet sich seine Dosierung nach Anlage VI zum Abschnitt K der der Arzneimittelrichtlinie zum Off-Label-Use Carboplatin-haltiger Arzneimittel in der Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC [18]. Carboplatin wird in einer Dosierung von 500 mg/m^2 KOF (AUC 6) in einem 21-Tage Zyklus eingesetzt. Die Anwendung aller anderen Wirkstoffe erfolgt gemäß der entsprechenden Fachinformationen [12; 15; 19; 20]. Gemcitabin (1 250 mg/m^2 KOF), Vinorelbin (25 - 30 mg/m^2 KOF), Docetaxel (75 mg/m^2 KOF) und Paclitaxel (175 mg/m^2 KOF) werden jeweils in einem 21-Tage Zyklus appliziert, wobei nur Gemcitabin und Vinorelbin in demselben Zeitraum zweimal angewendet werden. Entsprechend ergeben sich für Carboplatin, Docetaxel und Paclitaxel 17,4 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 21-Tage Zyklus) [12; 18; 19] Für Gemcitabin und Vinorelbin ergeben sich 34,8 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (2 Behandlungstage pro 21-Tage Zyklus) [15; 20].

Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Gemäß der entsprechenden Fachinformationen beträgt die empfohlene Dosierung in einem 21-Tage Zyklus pro Behandlung mit Carboplatin 500 mg/m^2 KOF (AUC 6) und mit nab-Paclitaxel 100 mg/m^2 KOF. Entsprechend ergeben sich für Carboplatin 17,4 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (1 Behandlungstag pro 21-Tage Zyklus) [15]. Nab-Paclitaxel wird dreimal während eines 21-Tage Zyklus appliziert, somit ergeben sich insgesamt 52,2 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (3 Behandlungstage pro 21-Tage Zyklus) [5].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)[1]**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Serplulimab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin				
Serplulimab (HETRONIFLY®)	Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel für die Erstlinien-behandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliale m nicht-kleinzelligem Bronchialkarzino m	17,4	4,5 mg/kg KG[1] 350 mg[1] 4 Dfl. à 100 mg	17,4 x 4 x 100 mg = 6 960 mg
+ nab-Paclitaxel		12 – 18	100 mg/m² KOF[2] 191 mg 2 Dfl. à 100 mg	12 x 2 x 100 mg – 18 x 2 x 100 mg = 2 400 – 3 600 mg
+ Carboplatin		4 – 6	500 mg/m² KOF[2] 955 mg 1 Dfl. à 450 mg 1 Dfl. à 600 mg	4 x 450 mg + 4 x 600 mg – 6 x 450 mg + 6 x 600 mg = 4 200 – 6 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren				
Atezolizumab (Tecentriq®)	Population a) Population b)	26,1	840 mg 1 Dfl. à 840 mg	26,1 x 840 mg = 21 924 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)[1]**
		17,4	1 200 mg 1 Dfl. à 1 200 mg	17,4 x 1 200 mg = 20 880 mg
			1 875 mg 1 Dfl. à 1 875 mg	17,4 x 1 875 mg = 32 625 mg
		13	1 680 mg 2 Dfl. à 840 mg	13 x 2 x 840 mg = 21 840 mg
Cemiplimab (Libatyo®)	Population a)	17,4	350 mg 1 Dfl. à 350 mg	17,4 x 350 mg = 6 090 mg
Pembrolizumab (Keytruda®)	Population a)	17,4	200 mg 1 Dfl. à 200 mg	17,4 x 200 mg = 3 480 mg
		8,7	400 mg 2 Dfl. à 200 mg	8,7 x 2 x 200 mg = 3 480 mg
Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie				
Cemiplimab (Libtayo®)	Population a) Population b)	17,4	350 mg 1 Dfl. à 350 mg	17,4 x 350 mg = 6 090 mg
+ Paclitaxel		17,4	175 mg/m² KOF[2] 334 mg 1 Dfl. à 150 mg 2 Dfl. à 100 mg	17,4 x 150 mg + 17,4 x 2 x 200 mg = 6 090 mg
+ Cisplatin		17,4	80 mg/m² KOF[2] 153 mg 1 Dfl. à 10 mg 1 Dfl. à 50 mg 1 Dfl. à 100 mg	17,4 x 10 mg 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg = 2 784 mg
+ Carboplatin		17,4	500 mg/m² KOF[2] 955 mg 1 Dfl. à 450 mg 1 Dfl. à 600 mg	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg = 18 270 mg
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie				
Durvalumab (Imfinzi®)	Population a) Population b)	4	1 500 mg 3 Dfl. à 500 mg	4 x 3 x 500 mg = 6 000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)[1]**
+ Tremelimumab (Imjudo®)		4	75 mg 3 Dfl. à 25 mg	4 x 3 x 25 mg = 300 mg
+ Cisplatin		4	75 mg/m² KOF[2] 143 mg 1 Dfl. à 50 mg 1 Dfl. à 100 mg	4 x 50 mg + 4 x 100 mg = 600 mg
+ Carboplatin		4	500 mg/m² KOF[2] 955 mg 1 Dfl. à 450 mg 1 Dfl. à 600 mg	4 x 450 mg + 4 x 600 mg = 4 200 mg
+ nab-Paclitaxel		12	100 mg/m² KOF[2] 191 mg 2 Dfl. à 100 mg	12 x 2 x 100 mg = 2 400 mg
+ Gemcitabin		8	1 250 mg/m² KOF[2] 2 388 mg 2 Dfl. à 200 mg 1 Dfl. à 2000 mg	8 x 2 x 200 mg + 8 x 2 000 mg = 19 200 mg
Antikörper-Erhaltungstherapie				
Durvalumab (Imfinzi®)		10	3 x 500 mg 1 500 mg 3 Dfl. à 500 mg	10 x 3 x 500 mg = 15 000 mg
+ Tremelimumab (Imjudo®)		1	3 x 25 mg 75 mg 3 Dfl. à 25 mg	3 x 25 mg = 75 mg
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und einer platinbasierten Chemotherapie				
Nivolumab (Opdivo®)	Population a) Population b)	17,4	3 x 120 mg 360 mg 3 Dfl. à 120 mg	52,2 x 120 mg = 6 264 mg
+ Ipilimumab (Yervoy®)		8,7	2 x 50 mg 100 mg 2 Dfl. à 50 mg	8,7 x 2 x 50 mg = 870 mg
+ Paclitaxel		2	175 mg/m² KOF[2] 334 mg 1 Dfl. à 150 mg 2 Dfl. à 100 mg	2 x 150 mg + 2 x 2 x 200 mg = 700 mg
+ Carboplatin		2	500 mg/m² KOF[2] 955 mg	2 x 450 mg + 2 x 600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)[1]**
			1 Dfl. à 450 mg 1 Dfl. à 600 mg	= 2 100 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel				
Pembrolizumab (Keytruda®)	Population a) Population b)	17,4	200 mg 1 Dfl. à 200 mg	17,4 x 200 mg = 3 480 mg
		8,7	400 mg 2 Dfl. à 200 mg	8,7 x 2 x 200 mg = 3 480 mg
+ Paclitaxel		17,4	175 mg/m² KOF² 334 mg 1 Dfl. à 150 mg 2 Dfl. à100 mg	17,4 x 150 mg + 17,4 x 2 x 200 mg = 6 090 mg
+ nab-Paclitaxel		52,2	100 mg/m² KOF² 191 mg 2 Dfl. à 100 mg	52,2 x 2 x 100 mg = 10 440 mg
+ Carboplatin		17,4	500 mg/m² KOF² 955 mg 1 Dfl. à 450 mg 1 Dfl. à 600 mg	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg = 18 270 mg
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Carboplatin	Population b)	17,4	500 mg/m² KOF² 955 mg 1 Dfl. à 450 mg 1 Dfl. à 600 mg	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg = 18 270 mg
+ Gemcitabin		34,8	1 250 mg/m² KOF² 2 388 mg 2 Dfl. à 200 mg 1 Dfl. à 2000 mg	34,8 x 2 x 200 mg + 34,8 x 2 000 mg = 83 520 mg
+ Vinorelbin		34,8	25 – 30 mg/m² KOF² 48 - 57 mg 1 Dfl. à 50 mg – 1 Dfl. à 10 mg + 1 Dfl. à 50 mg	34,8 x 50 mg – 34,8 x 10 mg + 34,8 x 50 mg = 1 740 – 2 088 mg
+ Docetaxel		17,4	75 mg/m² KOF² 143 mg 1 Dfl. à 160 mg	17,4 x 160 mg = 2 784 mg
+ Paclitaxel		17,4	175 mg/m² KOF² 334 mg²	17,4 x 150 mg + 17,4 x 2 x 200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)[1]**
			1 Dfl. à 150 mg + 2 Dfl. à 100 mg	= 6 090 mg
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel				
Carboplatin	Population b)	17,4	500 mg/m² KOF[2] 955 mg 1 Dfl. à 450 mg 1 Dfl. à 600 mg	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg = 18 270 mg
+ nab-Paclitaxel		52,2	100 mg/m² KOF[2] 191 mg 2 Dfl. à 100 mg	52,2 x 2 x 100 mg = 10 440 mg
1: Berechnung auf der Grundlage des [21] mit dem durchschnittlichen Gewicht von 77,7 kg. 2: Berechnung auf der Grundlage des [21] mit einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². 1: Die Angabe des Verbrauchs in mg beinhaltet den Verwurf, da die angegebene Menge in mg sich auf den Verbrauch der einzelnen Einheit pro Gabe bezieht. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Serplulimab und dem Kombinationspartner Pemetrexed und Carboplatin wurden anhand der Angaben zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit in der klinischen Studie ASTRUM-004 und der Fachinformation ermittelt [2-5].

Zu bewertendes Arzneimittel

Ein Vial Serplulimab (HETRONIFLY® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) enthält 100 mg des Wirkstoffes Serplulimab. Unter Berücksichtigung einer zu verabreichenden Dosis von 4,5 mg/kg KG alle drei Wochen sind vier Vials für Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 77,7 kg gemäß Mikrozensus ausreichend [21]. Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe in mg multipliziert. Der errechnete Jahresverbrauch pro Patient beträgt 6 960 mg (400 mg x 17,4 Behandlungstage = 6 960 mg).

Für die Dosierung von nab-Paclitaxel wurde mit 3 x 100 mg/m^2 KOF in einem 21-Tage Zyklus und für Carboplatin mit einer Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) von 6,0 mg/ml/min in einem 21-Tage Zyklus gerechnet, was einer maximalen Dosierung von 500 mg/m^2 entspricht. Der errechnete Jahresverbrauch Carboplatin pro Patient beträgt 4 200 – 6 300 mg (1 050 mg x 4 – 6 Behandlungstage = 4 200 – 6 300 mg). Bei nab-Paclitaxel liegt der berechnete Jahresverbrauch pro Patient bei 2 400 – 3 600 mg (200 mg x 12 – 18 Behandlungstage = 2 400 – 3 600 mg).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben zum durchschnittlichen Jahresverbrauch pro Patient für die Monotherapie mit Pembrolizumab, Atezolizumab und Cemiplimab entsprechen den in der Fachinformation angegebenen Dosierschemata [7; 9; 10].

Die Angaben zum Dosierschema von Cemiplimab in Kombination mit Paclitaxel, Cisplatin und Carboplatin, Durvalumab in Kombination mit Cisplatin, Carboplatin, nab-Paclitaxel und Tremelimumab, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinhaltiger Chemotherapie, Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie, Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, sowie Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen und anhand dieser der Jahresverbrauch ermittelt [4; 5; 7; 9-17; 19; 20].

Die detaillierten Berechnungen zum Verbrauch sind in der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten dargestellt [1]. Für Wirkstoffe, deren Dosierung auf der Körperoberfläche (KOF) basiert, erfolgte die Berechnung anhand der Du-Bois-Formel für die erwachsene deutsche Bevölkerung [22]:

$$\text{KOF } [m^2] = 0{,}007184 \times \text{Körpergröße [cm]}^{0{,}725} \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0{,}425}$$

Laut Mikrozensus 2021 beträgt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete mittlere Körpergewicht in Deutschland 77,7 kg, bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,91 m² [21]. Für die Berechnungen wird die auf zwei Nachkommastellen gerundete KOF verwendet.

Die Wirkstärke pro Einheit der jeweiligen Wirkstoffe wurden der Lauer-Taxe entnommen. Für den Verbrauch pro Gabe wurde stets die wirtschaftlichste und packungsoptimierte Kombination der Darreichungsformen bzw. Wirkstärken gewählt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: 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**
Serplulimab (HETRONIFLY®) (100 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	1.402,45 € PZN: 19513073	1.323,66 € [1,77 €[1]; 77,02 €[2]]
Atezolizumab (Tecentriq®) (840 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	2.932,55 € PZN: 14239957	2.766,59 € [1,77 €[1]; 164,19 €[2]]
Atezolizumab (Tecentriq®) (1 200 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	4.164,65 € PZN: 11306050	3.928,33 € [1,77 €[1]; 234,55 €[2]]
Atezolizumab (Tecentriq®) (1 875 mg; 1 Stück) Injektionslösung (s.c.)	4.164,65 € PZN: 18106584	3.928,33 € [1,77 €; 234,55 €[2]]
Cemiplimab (Libtayo®) (350 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	4.308,62 € PZN: 14350100	4.064,08 € [1,77 €[1]; 242,77 €[2]]
Pembrolizumab (Keytruda®) (100 mg; 2 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	4.853,26 € PZN: 19478508	4.577,61 € [1,77 €[1]; 273,88 €[2]]
Durvalumab (Imfinzi®) (500 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	2.083,83 € PZN: 13929401	1.966,34 € [1,77 €[1]; 115,72 €[2]]

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**
Tremelimumab (Imjudo®) (25 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	1.779,95 € PZN: 18427124	1.679,82 € [1,77 €[1]; 98,36 €[2]]
Nivolumab (Opdivo®) (120 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	1.539,71 € PZN: 17197047	1.453,30 € [1,77 €[1]; 84,64 €[2]]
Ipilimumab (Yervoy®) (50 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	3.489,23 € PZN: 08869134	3.291,48 € [1,77 €[1]; 195,98 €[2]]
Carboplatin[4] (450 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	228,23 € PZN: 20006424	216,17 € [1,77 €[1]; 10,29 €[2]]
Carboplatin[4] (600 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	300,84 € PZN: 00252440	285,33 € [1,77 €[1]; 13,74 €[2]]
Cisplatin (10 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	19,67 € PZN: 00368668	16,84 € [1,77 €[1]; 0,40 €[2]; 0,66 €[3]]
Cisplatin (50 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	47,30 € PZN: 06470764	43,82 € [1,77 €[1]; 1,71 €[2]]
Cisplatin (100 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	76,59 € PZN: 00370955	71,72 € [1,77 €[1]; 3,10 €[2]]
Paclitaxel (100 mg; 1 Stück) Infusionslösungskonzentrat (i.v.)	289,30 € PZN: 03062711	274,34 € [1,77 €[1]; 13,19 €[2]]
Paclitaxel (150 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	428,54 € PZN: 16350305	406,97 € [1,77 €[1]; 19,80 €[2]]
nab-Paclitaxel (100 mg; 1 Stück) Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (i.v.)	429,36 € PZN: 14375146	407,75 € [1,77 €[1]; 19,84 €[2]]

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**
Gemcitabin (200 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	28,85 € PZN: 15193447	26,25 € [1,77 €[1]; 0,83 €[2]]
Gemcitabin (2 000 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	194,23 € PZN: 05389942	183,78 € [1,77 €[1]; 8,68 €[2]]
Vinorelbin (10 mg; 1 Stück) Infusionslösungskonzentrat (i.v.)	38,90 € PZN: 07332780	35,82 € [1,77 €[1]; 1,31 €[2]]
Vinorelbin (50 mg; 1 Stück) Infusionslösungskonzentrat (i.v.)	152,64 € PZN: 07332863	144,16 € [1,77 €[1]; 6,71 €[2]]
Docetaxel (160 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	515,78 € PZN: 16809347	490,07 € [1,77 €[1]; 23,94 €[2]]
1: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V 2: Herstellerrabatt gemäß §130a Abs. 1 SGB V 3: Herstellerrabatt gemäß §130a Abs. 3b SGB V 4: Gemäß der AM RL Anlage IV ist die Anwendung dieser Carboplatin Produkte ein Off-Label Use. Diese Arzneimittel dürfen daher nicht für die Berechnung der zVTen herangezogen werden. Da Carboplatin jedoch in den Fachinformationen der Immuncheckpoint-Inhibitoren aufgeführt ist, erfolgt als Vereinfachung die Preisberechnung der zVTen anhand der wirtschaftlichsten Packungen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]		

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

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-11 aufgeführten Präparate wurde der Lauer-Taxe® zum Stand 01.06.2026 entnommen [23]. Tabelle 3-11 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Bei keiner der verwendeten Packungen ist ein Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V angefallen. Stehen für ein Präparat mehrere Alternativen zur Verfügung, so wurde die wirtschaftliche Packung gemäß der Lauer-Taxe® ausgewählt. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel, die außer Vertrieb sind, ebenso wie Musterpackungen und Importpräparate. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V

- Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V

Zu bewertendes Arzneimittel

Der Apothekenabgabepreis für Serplulimab (HETRONIFLY®) pro 1 Durchstechflasche mit einem Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Dosis von 100 mg beträgt 1.402,45 €. Unter Berücksichtigung des Apothekenrabatts von 1,77 € nach § 130 Abs. 1 SGB V und einem Herstellerrabatt von 7 % für patentgeschützte Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V ergibt sich ein Preis von 1.323,66 € pro Packungseinheit für die GKV.

Für die Kombinationspartner nab-Paclitaxel und Carboplatin fallen ebenfalls der Apothekenrabatts von 1,77 € nach § 130 Abs. 1 SGB V an, aber nur ein Herstellerrabatt von 6 % gemäß § 130a Abs. 1 SGB V, da es sich bei diesen Wirkstoffen um nicht patentgeschützte Arzneimittel handelt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bei den Antikörpern Atezolizumab, Cemiplimab, Pembrolizumab, Durvalumab, Tremelimumab, Nivolumab und Ipilimumab handelt es ausschließlich um patentgeschützte Wirkstoffe, daher fallen auf diese der Herstellerrabatt von 7 % gemäß § 130a Abs. 1 SGB V, sowie der Apothekenrabat von 1,77 € nach § 130 Abs. 1 SGB an.

Für Carboplatin, Cisplatin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbin und Docetaxel werden neben den Apothekenrabatten nach § 130 Abs. 1 SGB V zusätzlich ein Herstellerrabatt von 6 % gemäß § 130a Abs. 1 SGB V berücksichtigt, da es sich um nicht patentgeschützte Wirkstoffe.

Die detaillierte Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sind der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen [1].

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 3-12 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 3-12: 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 in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin				
Serplulimab (HETRONIFLY®)	Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel für die Erstlinien-behandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	3 x pro 21-Tage-Zyklus	12 – 18
+ Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren				
Atezolizumab (Tecnetriq®)	Population a) Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4

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**
		monoklonalen Antikörpern		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13
Cemiplimab (Libtayo®)	Population a)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Pembrolizumab (Keytruda®)	Population a)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7
Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie				
Cemiplimab (Libtayo®)	Population a) Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Dexamethason 2 x 20 mg/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Antihistamine-Behandlung Berechnet am Beispiel von	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4

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**
		Dimetindenmaleat 1 mg/10 kg KG/Tag		
		Cimetidin 300 mg/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Cisplatin[1]		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusions-lösung, 3 – 4,4 l/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie				
Durvalumab (Imfinzi®)	Population a) Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4
+ Tremelimumab (Imjudo®)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4
+ Cisplatin[1]		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 %	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4

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**
		Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag		
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4
+ Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4
+ nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	3 x pro 21-Tage-Zyklus	12
+ Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	2 x pro 21-Tage-Zyklus	8
Antikörper-Erhaltungstherapie				
Durvalumab (Imfinzi®)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	10
+ Tremelimumab (Imjudo®)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	1
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und einer platinbasierten Chemotherapie				
Nivolumab (Opdivo®)	Population a) Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Ipilimumab (Yervoy®)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7

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
		monoklonalen Antikörpern		
+ Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2
		Dexamethason 2 x 20 mg/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2
		Antihistamine-Behandlung Berechnet am Beispiel von Dimetindenmaleat 1 mg/10 kg KG/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2
		Cimetidin 300 mg/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2
+ Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel				
Pembrolizumab (Keytruda®)	Population a) Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7
+ Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Dexamethason 2 x 20 mg/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Antihistamine-Behandlung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4

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
		Berechnet am Beispiel von Dimetindenmaleat 1 mg/10 kg KG/Tag		
		Cimetidin 300 mg/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	3 x pro 21-Tage-Zyklus	52,2
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Carboplatin	Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	2 x pro 21-Tage-Zyklus	34,8
+ Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	2 x pro 21-Tage-Zyklus	34,8
+ Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Dexamethason 2 x 20 mg/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4

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**
		Antihistamine-Behandlung Berechnet am Beispiel von Dimetindenmaleat 1 mg/10 kg KG/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Cimetidin 300 mg/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel				
Carboplatin	Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
+ nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	3 x pro 21-Tage-Zyklus	52,2

1: In der Fachinformation zu Cisplatin [11] wird eine angemessene antiemetische Behandlung bei stark ausgeprägter Übelkeit und Erbrechen empfohlen. Es werden in der Fachinformation des für die antiemetische Behandlung in Frage kommenden Wirkstoffs Aprepitant [24] und der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie [25] bei onkologischen Patienten aus Sicht von Accord hinreichend konkrete Angaben zur Bestimmung der Kosten gemacht.

Als exemplarische Darstellung einer antiemetischen Begleitmedikation kann folgende Kombination betrachtet werden: Eine Kombination aus einem 5-HT_3-Rezeptorantagonisten Granisetron, Neuroleukin1 (NK_1) Rezeptorantagonist Aprepitant und Dexamethason in der akuten Phase (Tag 1 des Zyklus) gefolgt von Aprepitant und Dexamethason in der verzögerten Phase (Tag 2 – 4 des Zyklus).

- Garnisetron: 1 mg (maximal 3 mg), 1 x pro Zyklus [26]
  - Für die Berechnung wird KEVATRIL 1 mg/1 ml Injektionslösung 5 Stück (PZN: 09219289): Herstellerabgabepreis: 34,65 €, Festbetrag: 55,12 €, Apothekenrabatt; 1,77 €, GKV-Kosten: 49,88 €, und KEVATRIL 3 mg/3 ml Injektionslösung 5 Stück (PZN: 09219303): Herstellerabgabepreis: 72,13 €, Festbetrag: 102,51 €, Apothekenrabatt 1,77 €, GKV-Kosten 93,53 € herangezogen.
  - Abhängig von der Zyklusanzahl und der Dosierungen werden folgende Packungskombinationen pro Jahr benötigt:
    - 4 Zyklen: 1 Packungen 5 x 1 ml oder 5 x 3 ml
    - 17,4 Zyklen: 4 Packungen 5 x 1 ml oder 5 x 3 ml
- Aprepitant: 125 mg (1. Tag des Zyklus), 80 mg (2. - 3. Tag des Zyklus), 1 x pro Zyklus [24]
  - Folgendes Arzneimittel wird herangezogen: APREPILOR 125 mg/80 mg Hartkapseln (PZN: 16237170). Diese Kombinationspackung enthält bereits die zwei in der verzögerten Phase notwendigen 80 mg Hartkapseln. Herstellerabgabepreis: 23,82 €, Festbetrag: 41,44 €, Apothekenrabatt; 1,77 €, GKV-Kosten: 37,29 €.

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
▪ Es wird dementsprechend pro Zyklus eine Packung APREPILOR 125 mg/80 mg Hartkapseln benötigt. - Dexamethason: 12 mg (1. Tag des Zyklus), 8 mg (2. - 4. Tag des Zyklus), 1 x pro Zyklus [27] - Folgende Arzneimittel werden für die Berechnung herangezogen: - DEXAMETHASON 8 mg JENAPHARM Tabletten, 10 Stück (PZN: 01436478): Herstellerabgabepreis: 8,50 €, Festbetrag: 22,07 €, Apothekenrabatt; 1,77 €, GKV-Kosten: 19,45 €. - DEXAMETHASON 8 mg JENAPHARM Tabletten, 20 Stück (PZN: 01436484): Herstellerabgabepreis: 17,38 €, Festbetrag: 33,30 €, Apothekenrabatt; 1,77 €, GKV-Kosten: 29,79 €. - DEXAMETHASON 8 mg JENAPHARM Tabletten, 50 Stück (PZN: 01436490): Herstellerabgabepreis: 44,13 €, Festbetrag: 67,12 €, Apothekenrabatt; 1,77 €, GKV-Kosten: 60,94 €. - Abhängig von der Zyklusanzahl und der Dosierungen werden folgende Packungskombinationen pro Jahr benötigt, wobei berücksichtigt wurde, dass die 8 mg Tablette Dexamethason teilbar und somit für die 12 mg Dosierung am 1. Tag es Zyklus 1,5 Tabletten je 8 mg berechnet wurden: ▪ 4 Zyklen: 1 x 20 Tabletten ▪ 17,4 Zyklen: 1 x 10 Tabletten, 1 x 20 Tabletten und 1 x 50 Tabletten Die Berechnungen der Kosten sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen [1]. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind nur diejenigen Kosten zu berücksichtigen, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in unmittelbarem Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen Kosten für ärztliche Behandlungen, Krankenhausaufenthalte zur Kontrolle des Behandlungserfolgs oder des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die im Rahmen der üblichen Anwendungen während der Behandlung anfallen) und ärztliche Honorarleistungen.

Die Tabelle 3-12 zeigt die zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen, welche sich aus den Angaben der jeweiligen Fachinformationen ergeben.

Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Paclitaxel

Gemäß Fachinformation muss gleichzeitig zur Gabe von Paclitaxel eine Begleitmedikation bestehend aus Kortikosteroid, einem Antihistaminikum und H_2-Rezeptorantagonist verabreicht werden [12].

Das Kortikosteroid, in diesem Fall Dexamethason 20 mg, wird in oraler oder intravenöser Applikation zweimal in jedem Paclitaxel Zyklus angewendet. Dies entspricht einer Tablette pro Gabe. Die Verwendung des Antihistaminikums wird am Beispiel des Dimetindenmaleat, das einmal pro Paclitaxel Zyklus in einer Dosierung von 10 mg/10 kg KG angewendet wird, gezeigt. Insgesamt ergibt sich bei einem durchschnittlichen Köpergewicht von 77,70 kg laut Mirkozensus 2021 ein Verbrauch pro Gabe von 7,8 mg Dimetinden [21]. Dies entspricht wiederum einem Verbrauch von zwei Ampullen pro 4 mg Dimetindenmaleat pro Gabe. Cimentiden wird als H_2-Rezeptorantagonist zu jeder Paclitaxel Gabe in einer Dosierung von 300 mg verabreicht. Bei einer Ampullengröße von 200 mg/2 ml entspricht dies einem Verbrauch von 2 Ampullen Cimentiden pro Paclitaxel Zyklus.

Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Cisplatin

Gemäß Fachinformation ist bei allen Cisplatin-Kombinationstherapien ab einer Dosierung von über 60 mg/m² Körperoberfläche (KOF) eine angemessene Hydrierung und forcierte Diurese erforderlich [11]. Vor und nach der Anwendung von Cisplatin muss daher eine Hydrierung mit 3 bis 4,4 Litern einer physiologischen 0,9 %-Natriumchlorid-Lösung sowie eine forcierte Diurese durch intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (entsprechend 375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung) erfolgen. Pro Behandlungszyklus ist somit jeweils eine Infusion mit Mannitol- und eine mit Natriumchlorid-Lösung erforderlich. Darüber hinaus handelt es sich laut S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten [25] bei Cisplatin um eine hoch emetogene medikamentöse Chemotherapie, bei der eine antiemetische Begleitmedikation notwendig ist. Entsprechend sind die notwendigen Präparate am Ende der Tabelle 3-12 beschrieben. Die dadurch jährlich pro Patient entstehenden Kosten sind der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten detailliert berechnet [1].

Sonstige GKV-Leistungen

Neben den zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen werden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten auch sonstige GKV-Leistungen berücksichtigt. Es wurde die aktuell gültige Anlage 3, Teil 7 „Preisbildung für sonstige parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe vom 01.06.2025 berücksichtigt [28]. Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen sowie parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern werden jeweils Zuschläge von bis zu 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit erhoben.

Eine detaillierte Darstellung der sonstigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation sowie die Berechnung der daraus resultierenden Zusatzkosten pro Patient und Jahr sind für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie in der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten enthalten [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
Dexamethason 2 x 20 mg/Tag • Dexamethason TAD, TAD Pharma, 50 Tabletten (PZN 13721936): Herstellerabgabepreis: 85,08 €, Festbetrag: 118,88 €, Apothekenrabatt: 1,77 €,	4,68 €[1]
Dimetinden i.v. 10 mg/ 10 kg KG[2] • Histakut, Pharmore, 5 x 4 ml (PZN 14039916): Herstellerabgabepreis: 11,80 €, Apothekenverkaufspreis: 26,24 €, Apothekenrabatt: 1,77 €, Herstellerrabatt: 0,83 €, Preismoratoriumsrabatt: 6,09 €	8,33 €
Cimetidin 300 mg/Tag • H2 Blocker, Ratiopharm, 10 x 2 ml (PZN 04109633): Herstellerabgabepreis: 8,89 €, Apothekenverkaufspreis: 22,56 €, Apothekenrabatt: 1,77 €, Herstellerrabatt: 0,53 €, Generikarabatt: 0,89 €	3,87 €
Prä- und Posthydratation mit NaCl 0,9 %, 3−4,4 l/Tag • ISOTONISCHE Kochsalzlsg.0,9% Bernburg, Burg Pharma GmbH, 10 x 1 000 ml (PZN 09289835): Herstellerabgabepreis: 21,35 €, Apothekenverkaufspreis: 40,20 €, Apothekenabschlag:2,00 €, Herstellerabschlag: 1,28 €, Generikarabatt: 2,14 €. • ISOTONISCHE Kochsalzlösung Fresenius, Fresenius Kabi, 10 x 500 ml (PZN 00809109): Herstellerabgabepreis: 12,64 €, Apothekenverkaufspreis: 24,74 €, Apothekenabschlag: 1,24 €, Herstellerabschlag: 0,76 €, Generikarabatt: 1,26 €.	10,38 – 15,56 €
Forcierte Diurese mit Mannitol-Lösung 10 %, 37,5 g/Tag • MANNIT 10% Serag, Serag Wiessner, 10 x 500 ml (PZN 04585351): Herstellerabgabepreis: 62,37 €, Apothekenverkaufspreis: 108,06 €, Apothekenabschlag: 5,40 €, Herstellerabschlag: 4,37 €.	9,83 €
1: Festbetrag 2: Berechnung auf der Grundlage des Mikrozensus 2021 mit einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m^2. Bei einer begrenzten Anzahl an Zyklen ist es möglich, dass die Kosten pro Leistung auf Grund eines möglichen Verwurfs oder der Verwendung einer für den Behandlungsmodus optimierten Packung/Packungskombination abweichen. Quelle: [21; 23; 28]	

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

Zur Berechnung des Zuschlags für die Herstellung einer parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung wurde die

aktuell gültige Anlage 3, Teil 7 „Preisbildung für sonstige parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe vom 01.06.2025 berücksichtigt [28].

Die in Tabelle 3-13 aufgeführten Kosten für Begleitmedikationen wurden der Lauer-Taxe® (Stand: 01.06.2026) entnommen [23]. Für jede Gabe wurde die jeweils wirtschaftlichste und packungsoptimierte Darreichungsform ausgewählt. Die detaillierten Berechnungen sind in der Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten dokumentiert [1].

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: 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 in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin			
Serplulimab (HETRONIFLY®)	Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel für die Erstlinien-behandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
+ nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 200,00 – 1 800,00 €
+ Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	400,00 – 600,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren			
Atezolizumab (Tecentriq®)	Population a) Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.610,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €

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**
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.300,00 €
Cemiplimab (Libtayo®)	Population a)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
Pembrolizumab (Keytruda®)	Population a)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	870,00 €
Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie			
Cemiplimab (Libtayo®)	Population a) Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
+ Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.740,00 €
		Dexamethason 2 x 20 mg/Tag	81,43 €
		Antihistamine-Behandlung Berechnet am Beispiel von Dimetindenmaleat 1 mg/10 kg KG/Tag	144,94 €
		Cimetidin 300 mg/Tag	67,34 €
+ Cisplatin[1]		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.740,00 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusions-lösung, 3 – 4,4 l/Tag	180,61 – 270,74 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	171,04 €
+ Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.740,00 €

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**
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie			
Durvalumab (Imfinzi®)	Population a) Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400,00 €
+ Tremelimumab (Imjudo®)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400,00 €
+ Cisplatin[1]		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	400,00 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	41,52 – 62,24 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	39,32 €
+ Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	400,00 €
+ nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.200,00 €
+ Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	800,00 €
Antikörper-Erhaltungstherapie			
Durvalumab (Imfinzi®)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.000,00 €
+ Tremelimumab (Imjudo®)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und einer platinbasierten Chemotherapie			
Nivolumab (Opdivo®)	Population a) Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
+ Ipilimumab (Yervoy®)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	870,00 €
+ Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	200,00 €

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**
		Dexamethason 2 x 20 mg/Tag	9,36 €
		Antihistamine-Behandlung, berechnet am Beispiel von Dimetindenmaleat 1 mg/10 kg KG/Tag	16,66 €
		Cimetidin 300 mg/Tag	7,74 €
+ Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	200,00 €
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			
Pembrolizumab (Keytruda®)	Population a) Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	870,00 €
+ Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.740,00 €
		Dexamethason 2 x 20 mg/Tag	81,43 €
		Antihistamine-Behandlung Berechnet am Beispiel von Dimetindenmaleat 1 mg/10 kg KG/Tag	144,94 €
		Cimetidin 300 mg/Tag	67,34 €
+ nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	5.220,00 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.740,00 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum			
Carboplatin	Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.740,00 €
+ Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	3.480,00 €

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
+ Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	3.480,00 €
+ Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.740,00 €
+ Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.740,00 €
		Dexamethason 2 x 20 mg/Tag	81,43 €
		Antihistamine-Behandlung Berechnet am Beispiel von Dimetindenmaleat 1 mg/10 kg KG/Tag	144,94 €
		Cimetidin 300 mg/Tag	67,34 €
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel			
Carboplatin	Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.740,00 €
+ nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	5.220,00 €
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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 bzw. 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**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Serplulimab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin					
Serplulimab (HETRONIFLY®)	Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel für die Erstlinien-behandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom	92.126,74 €	Nicht zutreffend	1.740,00 €	93.866,74 €
+ nab-Paclitaxel		9.786,00 € – 14.679,00 €	Nicht zutreffend	1.200,00 € – 1.800,00 €	10.986,00 € – 16.479,00 €
+ Carboplatin		2.006,00 € – 3.009.00 €	Nicht zutreffend	400,00 € – 600,00 €	2.406,00 € – 3.609,00 €
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 107.258,74 € – 113.954,74 €					
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren					
Atezolizumab (Tecentriq®)	Population a) Population b)	72.208,00 €	Nicht zutreffend	2.610,00 €	14-Tage-Zyklus 74.818,00 €
		68.352,94 €	Nicht zutreffend	1.740,00 €	21-Tage-Zyklus 70.092,94 €
		71.931,34 €	Nicht zutreffend	1.300,00 €	28-Tage-Zyklus 73.231,34 €
		68.352,94 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	21-Tage-Zyklus s.c. Anwendung 68.352,94 €
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 68.352,94 € – 74.818,00 €					
Cemiplimab (Libtayo®)	Population a)	70.714,99 €	Nicht zutreffend	1.740,00 €	72.454,99 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. 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**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 72.665,18 €					
Pembrolizumab (Keytruda®)	Population a)	79.650,41 €	Nicht zutreffend	1.740,00 €	21-Tage-Zyklus 81.390,41 €
		79.650,41 €	Nicht zutreffend	870,00 €	42-Tage-Zyklus 80.520,41 €
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 80.520,41 € – 81.390,41 €					
Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie					
Cemiplimab (Libtayo®)	Population a) Population b)	70.714,99 €	Nicht zutreffend	1.740,00 €	72.454,99 €
+ Paclitaxel		16.628,31 €	293,71 €	1.740,00 €	18.662,02 €
+ Cisplatin		2.303,42 €	351,65 € – 441,79 €	1.740,00 €	4.395,07 € – 4.485,21 €
+ Carboplatin		8.726,10 €	Nicht zutreffend	1.740,00 €	10.466,10 €
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 96.429,94 € – 101.583,11 € (Inklusive der Kosten für die antiemetische Begleitmedikation in der Höhe von 917,85 € - 1.069,75 €)					
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie					
Durvalumab (Imfinzi®)	Population a) Population b)	23.596,08 €	Nicht zutreffend	400,00 €	23.996,08 €
+ Tremelimumab (Imjudo®)		20.157,84 €	Nicht zutreffend	400,00 €	20.557,84 €
+ Cisplatin		462,16 €	80,84 € – 101,56 €	400,00 €	943,00 € – 963,72 €
+ Carboplatin		2.006,00 €	Nicht zutreffend	400,00 €	2.406,00 €
+ nab-Paclitaxel		9.786,00 €	Nicht zutreffend	1.200,00 €	10.986,00 €
+ Gemcitabin		1.890,24 €	Nicht zutreffend	800,00 €	2.690,24 €
Antikörper-Erhaltungstherapie					
Durvalumab (Imfinzi®)		58.990,20 €	Nicht zutreffend	1.000,00 €	59.990,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. 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**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
+ Tremelimumab (Imjudo®)		5.039,46 €	Nicht zutreffend	100,00 €	5.139,46 €
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 113.529,74 € – 123.075,58 € (Inklusive der Kosten für die antiemetische Begleitmedikation in der Höhe von 212,92 € – 247,84 €)					
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und einer platinbasierten Chemotherapie					
Nivolumab (Opdivo®)	Population a) Population b)	75.862,26 €	Nicht zutreffend	1.740,00 €	77.602,26 €
+ Ipilimumab (Yervoy®)		57.271,75 €	Nicht zutreffend	870,00 €	58.141,75 €
+ Paclitaxel		1.911,30 €	33,76 €	200,00 €	2.145,06 €
+ Carboplatin		1.003,00 €	Nicht zutreffend	200,00 €	1.203,00 €
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 139.092,07 €					
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel					
Pembrolizumab	Population a) Population b)	79.650,41 €	Nicht zutreffend	1.740,00 €	21-Tage-Zyklus 81.390,41 €
		79.650,41 €	Nicht zutreffend	870,00 €	42-Tage-Zyklus 80.520,41 €
+ Paclitaxel		16.628,31 €	293,71 €	1.740,00 €	18.662,02 €
+ nab-Paclitaxel		42.569,10 €	Nicht zutreffend	5.220,00 €	47.789,10 €
+ Carboplatin		8.726,10 €	Nicht zutreffend	1.740,00 €	10.466,10 €
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 110.518,53 € – 139.645,61 €					
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum					
Carboplatin	Population b)	8.726,10 €	Nicht zutreffend	1.740,00 €	10.466,10 €
+ Gemcitabin		8.222,54 €	Nicht zutreffend	3.480,00 €	11.702,54 €
+ Vinorelbin		6.263,31 €	Nicht zutreffend	3.480,00 €	9.743,31 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. 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
+ Docetaxel		8.527,22 €	Nicht zutreffend	1.740,00 €	10.267,22 €
+ Paclitaxel		16.628,31 €	293,71 €	1.740,00 €	18.662,02 €
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 20.209,41 € – 29.128,12 €					
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel					
Carboplatin	Population b)	8.726,10 €	Nicht zutreffend	1.740,00 €	10.466,10 €
+ nab-Paclitaxel		42.569,10 €	Nicht zutreffend	5.220,00 €	47.789,10 €
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 58.255,20 €					
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 indiziert für Anwendung bei erwachsenen Patienten mit plattenepithelialem NSCLC (siehe Abschnitt 3.2). GKV-Patienten im Anwendungsgebiet wurde in Abschnitt 3.2 angegeben. Auf Basis dieser werden im nächsten Abschnitt die Versorgungsanteile von Serplulimab dargestellt.

Derzeit ist Serplulimab für die Indikation plattenepithelialem NSCLC noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, entsprechend liegen noch keine Verordnungsdaten vor. Daher wird nachfolgend der zu erwartende Versorgungsanteil von Serplulimab diskutiert und nicht mit quantitativen Zahlen belegt.

Wie im Abschnitt 3.2 beschrieben, wird erwartet, dass Serplulimab mit seinem positiven Wirksamkeitsprofil eine neue Erstlinien-Therapiealternative für Patienten mit

plattenepithelialem NSCLC, die mit den aktuelle verfügbaren Therapieoptionen nur unzureichend versorgt werden können, darstellen könnte.

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.

Es wird angenommen, dass die Behandlung mit Serplulimab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin voraussichtlich hauptsächlich im ambulanten Setting erfolgen wird.

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 Recherche für diesen Abschnitt verfolgt das Ziel, verlässliche Quellen zu Behandlungsmodalität und -dauer, Verbrauch sowie Preisen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) zu identifizieren. Dadurch soll eine realistische Einschätzung der zu erwartenden jährlichen Therapiekosten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) ermöglicht werden.

Die Preisinformationen aller relevanten Arzneimittel wurden über eine Recherche in der Lauer-Taxe (Stand: 01.06.2026) erhoben. Die Kostenberechnung erfolgte nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß den Vorgaben der §§ 130 und 130a SGB V.

Die Ermittlung der Behandlungsdauer und des durchschnittlichen Jahresverbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zVT erfolgte anhand der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen und der Arzneimittel-Richtlinie Off-Label-Use Carboplatin-haltiger Arzneimittel in der Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC [2; 4; 5; 7; 9-20; 24; 26; 27] und des Studienberichts der Studie ASTRUM-004 [3].

Informationen zu den Kosten zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde die aktuell gültige Anlage 3, Teil 7 „Preisbildung für sonstige parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe vom 01.06.2025 berücksichtigt [28]. Die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, das zu bewertende Arzneimittel sowie die zVT wurde durch die Accord Healthcare GmbH unter Berücksichtigung der genannten Quellen durchgeführt.

Die im Abschnitt zu den Jahrestherapiekosten (siehe Abschnitt 3.3.5) aufgeführten Angaben ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

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 2026. Kostenberechnung für Serplulimab.
2. European Medicines Agency (EMA) 2026. Assessment Report (EPAR) Hetronifly (Serplulimab) - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
3. Shanghai Henlius Biotech 2025. Clinical Study Report HLX10-004-NSCLC303 - Version 3.0, May 30, 2025.
4. AqVida GmbH 2026. Fachinformation - Carboplatin AqVida 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: März 2026.
5. Bristol Myers Squibb 2026. Fachinformation - nab-Paclitaxel - Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion - Stand Januar 2026.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-218.
7. Roche Pharma AG 2026. Fachinformation - Atezolizumab - Tecentriq® 840 mg/1 200 mg - Stand: März 2026.
8. Roche Pharma AG 2026. Fachinformation - Atezolizumab - Tecentriq® SC 1 875 mg - Stand: März 2026.

9. Regeneron 2025. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Cemiplimab - LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand November 2025.
10. Merck Sharp & Dohme (MSD) 2026. Fachinformation - Pembrolizumab - KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: März 2026.
11. Teva GmbH 2025. Fachinformation - Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat ®zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Februar 2025.
12. Accord Healthcare B.V. 2025. Fachinformation - Paclitaxel Accord 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: November 2025.
13. AstraZeneca 2025. Fachinformation - Durvalumab - IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Juli 2025.
14. AstraZeneca 2025. Fachinformation - Tremelimumab - IMJUDO® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: August 2025.
15. Accord Healthcare 2022. Fachinformation - Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Oktober 2022.
16. Bristol Myers Squibb 2026. Fachinformation - Nivolumab - OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Stand: März 2026.
17. Bristol Myers Squibb 2025. Fachinformation - Ipilimumab - YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Februar 2025.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use).
19. rathiopharm 2023. Fachinformation - Docetaxel-ratiopharm 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: August 2023.
20. onkovis GmbH 2025. Fachinformation - Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: April 2025.
21. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Mikrozensus 2021.
22. Du Bois, D. & Du Bois, E. F. 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition,* 5**,** 303–11; discussion 12–3.
23. Lauer Fischer GmbH 2026. LAUER-TAXE® Online-4.0, Stand 01.06.2026.
24. Ethypharm 2020. Fachinformatione - Aprepilor 125 / 80 mg Hartkapseln - Stand: August 2020.
25. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Leitlinienprogramm Onkologie der DKG, D., AWMF (LLP Onkologie), 2025. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Version 2.0 – April 2025 - AWMF-Registernummer: 032-054OL.
26. Atnahs Pharma Netherlands B.V. 2025. Fachinformation - Garnisetron - Kevatril® 1 mg/1 ml Injektionslösung, 3 mg/3 ml Injektionslösung - Stand: März 2025.
27. mibe GmbH Arzneimittel 2024. Fachinformation - Dexamethason JENAPHARM® - Stand: November 2024.
28. GKV-Spitzenverband 2025. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen - Stand: 1. Juni 2025.

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.

Die folgenden Angaben bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurde der SmPC des Arzneimittels Hetronifly entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

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

PD-L1-Test

Wenn in der Indikation angegeben, sollte die Auswahl von Patienten für die Behandlung mit HETRONIFLY basierend auf der Expression von PD-L1 durch die Tumorzellen mit einem speziell hierfür vorgesehenen IVD mit CE-Kennzeichnung überprüft werden. Falls kein IVD mit CE Kennzeichnung zur Verfügung steht, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

Dosierung

Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)

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.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

Bei der Behandlung von nicht-plattenepithelialem NSCLC beträgt die empfohlene Dosis sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase 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) werden Carboplatin und Pemetrexed an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus verabreicht. Während der Erhaltungsphase wird die Verabreichung von Pemetrexed nach Ermessen des Arztes fortgesetzt.

Bei der Behandlung von plattenepithelialem NSCLC beträgt die empfohlene Dosis sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase 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 - 6 Zyklen) wird Carboplatin an Tag 1 und Nab-Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 3-wöchigen Zyklus verabreicht.

Ösophagus-Plattenepithelkarzinom (ESCC)

Die empfohlene Dosis sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase beträgt 3,0 mg/kg Serplulimab pro kg Körpergewicht alle 2 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. Während der Induktionsphase wird Cisplatin an Tag 1 jedes 2-wöchigen Zyklus für bis 8 Zyklen und 5-Fluorouracil an Tag 1 jedes 2-wöchigen Zyklus für bis zu 12 Zyklen verabreicht.

Informationen zur kombinierten Anwendung sind der Fachinformation der Begleittherapie zu entnehmen.

Dosisverzögerung oder Abbruch (siehe auch Abschnitt 4.4)

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 empfohlene Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen ist in Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 1. Empfohlene Behandlungsanpassungen

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

Nebenwirkungen	**Schweregrad**	**Behandlungsanpassung[#]**
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 Hormonersatztherapie 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 (Toxische epidermale Nekrolyse, 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 Verminderte Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie) oder Leukozytenzahl Grad 4 oder rezidivierender Grad 3	Dauerhaft absetzen

Nebenwirkungen	Schweregrad	Behandlungsanpassung[#]
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).
#: 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).
†: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: *upper limit of normal*, obere Normgrenze.
*: 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.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

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 Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

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).

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).

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Immunvermittelte 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.

Immunvermittelte 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.

Immunvermittelte 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.

Immunvermittelte 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.

Immunvermittelte 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.

Immunvermittelte Endokrinopathien

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).

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).

Nebenniereninsuffizienz

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von Nebenniereninsuffizienz berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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 Hormonersatztherapie 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 Hormonersatztherapie sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2).

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).

Immunvermittelte Hautreaktionen

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden immunvermittelte Hautreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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).

Immunvermittelte Pankreatitis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Pankreatitis einschließlich erhöhter Serumlipase- und Serumamylasewerte und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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).

Immunvermittelte Myokarditis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Myokarditis berichtet, darunter auch Todesfälle (siehe Abschnitt 4.8). 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).

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). 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).

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).

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.

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 immunvermittelter Nebenwirkungen nach Beginn der Behandlung mit Serplulimab eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Abschnitt 5.3). 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 verwenden.

Stillzeit

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 Nebenwirkungen wie Müdigkeit (siehe Abschnitt 4.8) 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.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie basiert auf gepoolten Daten von 1 343 Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Anämie (80,2 %), Neutropenie (74,5 %), Leukopenie (71,6 %), Thrombozytopenie (53,8 %), Übelkeit (44,4 %), verminderter Appetit (36,0 %), Alopezie (33,6 %), Hypoproteinämie (31,3 %), Asthenie (29,9 %) und Erbrechen (28,2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Grad ≥ 3 waren Neutropenie (46,2 %), Leukopenie (27,3 %), Anämie (25,8 %), Thrombozytopenie (15,3 %), Hyponatriämie (6,9 %) und Pneumonie (5,6 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (8,4 %), Pneumonie (6,6 %), Neutropenie (6,0 %), Leukopenie (5,9 %), Anämie (4,5 %) und Pneumonitis (3,3 %).

Die häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (11,5 %), immunvermittelte Hautreaktionen (7,6 %), Hyperthyreose (7,1 %), immunvermittelte Lungenerkrankung (5,5 %), anomale Leberfunktion (3,2 %), immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz (3,1 %) und immunvermittelte Kolitis (1,6 %).

Bei 8,1 % der Patienten wurde die Behandlung mit Serplulimab aufgrund Nebenwirkungen abgebrochen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Behandlung führten, waren Pneumonitis (1,6 %) und Pneumonie (1,3%).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in der klinischen Prüfung und nach dem Inverkehrbringen berichtet wurden, sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt (siehe Tabelle 2). Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf den in Prüfungen ermittelten Häufigkeiten aller unerwünschten Ereignisse, bei der 1343 Patienten mit Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden. Informationen zu den Hauptmerkmalen der Patienten in den klinischen Schlüsselstudien, siehe Abschnitt 5.1.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Serplulimab* behandelt wurden

Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Pneumonie [a]
Häufig	Harnwegsinfektion [b], Atemweginfektion [c], Hautinfektion
Gelegentlich	Septischer Schock
Selten	Gastrointestinalinfektion, Herpes-Meningoenzephalitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie
Häufig	Anomalien bei Blutgerinnungstests [d], Granulozytopenie, febrile Neutropenie
Gelegentlich	Lymphadenitis

Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion [e]
Gelegentlich	anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig	Hypothyreose [f], Hyperthyreose [g], Hyperglykämie oder Diabetes mellitus Typ 1 [h]
Häufig	Thyreoiditis [i]
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz [j], sonstige Schilddrüsenerkrankung [k], Hypophysitis, Schilddrüsenfunktionstest anomal [l], Hypoparathyreoidismus
Selten	Hyperadrenokortizismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hyperlipidämie, Appetitlosigkeit, Hypoproteinämie, Hyperurikämie, Störungen des Elektrolythaushalts [m], Gewichtsverlust
Häufig	Hypoglykämie
Gelegentlich	Lipoprotein abnormal
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Parästhesie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, periphere Neuropathie [n,]
Gelegentlich	Vertigo, immunvermittelte Enzephalitis [o], Neurotoxizität, Hirninfarkt, Geschmacksstörung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt
Selten	Motorische Funktionsstörung, Myasthenia gravis, Myastheniesyndrom
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	verschwommenes Sehen, Keratitis, Konjunktivitis
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Arrhythmie [p]
Häufig	Sinustachykardie, Überleitungsstörungen [q], Sinusbradykardie, Herzinsuffizienz [r], Troponinwert erhöht, myokardiale Verletzung
Gelegentlich	Myokardischämie, Perikarderguss, Myokarditis
Selten	Kardiomyopathie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie, Vaskulitis, Hypotonie
Gelegentlich	Venenthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten, Brustkorbschmerz
Häufig	Pneumonitis [s], Dyspnoe, Dysphonie, Lungenembolie

Gelegentlich	Respiratorische Insuffizienz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Verstopfung, Diarrhö, Erbrechen
Häufig	Dysphagie, Abdominalschmerzen, Flatulenz, gastrointestinale Erkrankung [t], Stomatitis, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Gastritis
Gelegentlich	Enteritis [u], immunvermittelte Pankreatitis, Zahnfleischbluten, Ösophagitis, Magengeschwür
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht,
Häufig	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Hyperbilirubinämie, Leberverletzung [v]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag [w], Alopezie
Häufig	Pruritus, Dermatitis [x]
Gelegentlich	Pigmentierungsstörung, Psoriasis, trockene Haut, Hyperhidrosis
Selten	toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Gelegentlich	Arthritis
Selten	Myositis [y]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig	Proteine im Urin, Kreatinin im Blut erhöht
Häufig	Blutharnstoff erhöht, Hämaturie, Nierenschädigung [z]
Gelegentlich	Dysurie, Pollakiurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber, Asthenie
Häufig	Unwohlsein, Ödeme
Gelegentlich	Schüttelfrost
Untersuchungen	
Häufig	alkalische Phosphatase im Blut erhöht. Myoglobin im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Amylase erhöht
Gelegentlich	Lipase erhöht

* Die in Tabelle 2 dargestellten Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind möglicherweise nicht vollständig auf Serplulimab allein zurückzuführen, sondern können auch auf die zugrunde liegende Erkrankung oder auf andere Arzneimittel, die in Kombination angewendet werden, zurückzuführen sein.
Die folgenden Begriffe stehen für eine Gruppe zusammenhängender Ereignisse, die einen Krankheitszustand beschreiben, und nicht für ein einzelnes Ereignis:
a. Umfasst Pneumonie, Lungenabszess.
b. Umfasst Harnwegsinfektionen, asymptomatische Bakteriurie, Leukozyten im Urin positiv.

c. Umfasst Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngotonsillitis, Tonsillitis, grippeartige Erkrankung, Infektion der unteren Atemwege.
d. Umfasst verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verkürzte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verminderte International Normalized Ratio, erhöhter Prothrombinwert. Koagulopathie, Hyperkoagulation.
e. Umfasst Arzneimittelüberempfindlichkeit, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.
f. Umfasst Hypothyreose, erhöhtes Thyroidea-stimulierendes Hormon im Blut, erniedrigtes freies Thyroxin, erniedrigtes Thyroxin, zentrale Hypothyreose, erniedrigtes Trijodthyronin, erniedrigtes freies Trijodthyronin, immunvermittelte Hypothyreose
g. Umfasst Hyperthyreose, erniedrigtes Thyreotrophin im Blut, erhöhtes Thyroxin, erhöhtes Trijodthyronin, erhöhtes freies Trijodthyronin, erhöhtes freies Thyroxin, immunvermittelte Hyperthyreose
h. Umfasst Hyperglykämie, Diabetes mellitus Typ 1, erhöhte Glukose im Blut, Diabetes mellitus Typ 2, Nüchternglukose krankhaft, diabetische Ketoazidose, Anstieg der Ketonkörper im Blut, beeinträchtigte Glukosetoleranz, Ketoazidose, Glykosurie.
i. Umfasst Erkrankungen der Schilddrüse, Thyreoiditis.
j. Umfasst Nebenniereninsuffizienz, verminderte Cortisolwerte.
k. Umfasst das euthyreote Sick-Syndrom, auffälliger Ultraschall der Schilddrüse.
l. Umfasst Schilddrüsenantikörper positiv, erhöhtes Thyreoglobulin .
m. Umfasst Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypochlorämie, Hyperphosphatämie, Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie, Hyperkalzämie.
n. Umfasst periphere Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, immunvermittelte Neuropathie.
o. Umfasst immunvermittelte Enzephalitis, Autoimmunenzephalitis.
p. Umfasst supraventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardie, Arrhythmie, ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Arrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhof-Tachykardie, Bradyarrhythmie, frühes Repolarisationssyndrom, ventrikuläre Arrhythmie, Palpitationen, Elektrokardiogramm anomal.
q. Umfasst atrioventrikulären Block ersten Grades, Rechtsschenkelblock, Verlängerung der atriellen Erregungsleitung, Linksschenkelblock, intraventrikuläre Leitungsstörungen.
r. Umfasst Herzinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Herzinsuffizienz, kardiopulmonales Versagen, N-terminales Prohormon von BNP (*brain natriuretic peptide*) erhöht.
s. Umfasst immunvermittelte Lungenerkrankungen, Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankungen.
t. Umfasst erworbene tracheo-ösophageale Fistel, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Erkrankung, Darmobstruktion.
u. Umfasst Enteritis, infektiöse Enteritis, immunvermittelte Enterokolitis, Kolitis, Kolitis ulcerosa, Enterokolitis, Duodenitis.
v. Umfasst Leberfunktionsstörung, arzneimittelinduzierter Leberschaden, Leberschaden, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Lebererkrankung **, Leberversagen **.
w. Umfasst Exanthem (Rash), makulopapulöses Exanthem, Ekzem, Arzneimittelexanthem, Erythem, Hauttoxizität, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom.
x. Umfasst Autoimmun-Dermatitis, Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, seborrhoische Dermatitis.
y. Umfasst Myositis **, immunvermittelte Myositis.
z. Umfasst akute Nierenschädigung, Nierenversagen, Nierenfunktionsstörung, Nierenschädigung, chronische Nierenerkrankung, renale Kreatininclearance vermindert, immunvermittelte Nephritis.
** Ereignis nach dem Inverkehrbringen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Serplulimab wird mit immunvermittelten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen basieren auf Daten von 2 086 Patienten, die eine Monotherapie mit Serplulimab (n = 292) oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (n = 1 794) in neun Dosen (0,3 / 1 / 3 / 10 mg/kg alle 2 Wochen, 4,5 mg/kg alle 3 Wochen, 200 mg alle 2 Wochen, 300 mg alle 3 Wochen, 400 mg alle 4 Wochen oder 600 mg alle 6 Wochen) in zehn klinischen Prüfungen erhalten haben. Die Richtlinien für den Umgang mit diesen Nebenwirkungen sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Lungenerkrankung

Eine immunvermittelte Lungenerkrankung trat bei 4,9 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 1,2 %, Grad 4 bei 0,2 % und Grad 5 bei 0,3 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 4,40 Monate (Bereich: 0,03-34,53 Monate). Die mediane Dauer betrug1,76 Monate (Bereich: 0,10-13,34 Monate). 2,5 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 1,3 % der Patienten führten immunvermittelte Erkrankungen der Lunge zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Kolitis

Eine immunvermittelte Kolitis trat bei 2,0 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,6 % und Grad 5 bei < 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 3,35 Monate (Bereich: 0,03-30,55 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,43 Monate (Bereich: 0,03-8,94 Monate). 0,7 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,2 % der Patienten führte die immunvermittelte Kolitis zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Hepatitis

Eine Hepatitis trat bei 0,8 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,3 %, Grad 4 bei 0,1 % und Grad 5 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,48 Monate (Bereich: 0,36-26,78 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,95 Monate (Bereich: 0,10-8,48 Monate). 0,4 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,3 % der Patienten führte die immunvermittelte Hepatitis zum Abbruch der Behandlung. Bei 3,7 % der Patienten kam es zu einer Leberfunktionsstörung, die bei 0,8 % der Patienten Grad 3 und bei 0,1 % der Patienten Grad 4 aufwies. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,30 Monate (Bereich: 0,07-45,31 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,31 Monate (Bereich: 0,26-17,54 Monate). 0,5 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,2 % der Patienten führte die Leberfunktionsstörung zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz

Eine immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz trat bei 3,0 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,3 % und Grad 4 bei < 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,83 Monate (Bereich: 0,23-17,77 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,48 Monate (Bereich: 0,13-17,94 Monate). 0,4 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,2 % der Patienten führte die immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Hypothyreose

Bei 11,7 % der Patienten trat eine Hypothyreose auf, die in 0,2 % der Fälle Grad 3 aufwies. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 3,83 Monate (Bereich: 0,46-34,10 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,73 Monate (Bereich: 0,13-29,08 Monate). 6,7 % der Patienten erhielten eine Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie. < 0,1 % der Patienten brachen die Behandlung mit Serplulimab aufgrund der Hypothyreose ab.

Hyperthyreose

Bei 6,7 % der Patienten kam es zu einer Hyperthyreose, wobei keine Hyperthyreose Grad ≥ 3 auftrat. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,73 Monate (Bereich: 0,62-31,18 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,45 Monate (Bereich: 0,07-17,77 Monate). Kein Patient brach die Behandlung mit Serplulimab aufgrund der Hyperthyreose ab.

Thyreoiditis

Bei 0,7 % der Patienten kam es zu einer Thyreoiditis, wobei keine Thyreoiditis Grad ≥ 3 auftrat. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 6,64 Monate (Bereich: 0,99-13,50 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,30 Monate (Bereich: 0,56-11,30 Monate). 0,2 % der Patienten erhielten eine Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie. Kein Patient brach die Behandlung mit Serplulimab aufgrund der Thyreoiditis ab.

Erkrankungen der Nebennieren

Bei 0,5 % der Patienten traten Erkrankungen der Nebennieren auf, einschließlich Grad 3 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 6,24 Monate (Bereich: 3,55-21,45 Monate). Die mediane Dauer betrug 4,60 Monate. < 0,1 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Kein Patient brach die Behandlung mit Serplulimab aufgrund von Erkrankungen der Nebennieren ab.

Erkrankungen der Hypophyse

Bei 0,8 % der Patienten trat eine Erkrankung der Hypophyse auf, die in 0,1 % der Fälle Grad 3 aufwies. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 6,72 Monate (Bereich: 1,41-20,53 Monate). Die mediane Dauer betrug 3,25 Monate. 0,2 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,1 % der Patienten führte die Erkrankung der Hypophyse zum Abbruch der Behandlung.

Diabetes mellitus Typ 1/Hyperglykämie

Diabetes mellitus Typ 1/Hyperglykämie trat bei 0,9 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,4 % und Grad 4 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 4,34 Monate (Bereich: 0,69-40,28Monate). Die mediane Dauer betrug 3,48 Monate (Bereich: 0,53¬10,68). 0,5 % der Patienten erhielten eine Insulin-Substitutionstherapie. Bei < 0,1 % der Patienten führte der Diabetes mellitus Typ 1/die Hyperglykämie zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Hautreaktionen

Bei 7,8 % der Patienten kam es zu immunvermittelten Hautreaktionen, die bei 0,8 % der Patienten Grad 3, bei < 0,1 % der Patienten Grad 4 und bei < 0,1 % der Patienten Grad 5 aufwies. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,96 Monate (Bereich: 0,03-30,52 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,56 Monate (Bereich: 0,07-19,06 Monate). 1,2 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,5 % der Patienten führten die immunvermittelten Hautreaktionen zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Pankreatitis

Eine immunvermittelte Pankreatitis trat bei 1,0 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,3 %, Grad 4 bei 0,1 % und Grad 5 bei < 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,86 Monate (Bereich: 0,23-13,67 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,76 Monate (Bereich: 0,16-10,12 Monate). 0,1 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,2 % der Patienten führte die immunvermittelte Pankreatitis zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Myokarditis

Eine immunvermittelte Myokarditis trat bei 0,7 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,1 % der Patienten, Grad 4 bei < 0,1 % der Patienten und Grad 5 bei 0,2 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 1,71 Monate (Bereich: 0,26-20,70 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,79 Monate (Bereich: 0,30-5,72 Monate). 0,5 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,3 % der Patienten führte die immunvermittelte Myokarditis zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Uveitis

Eine immunvermittelte Uveitis trat bei < 0,1 % der Patienten auf, und zwar mit Grad 1. Die Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 6,90 Monate. Die Dauer der immunvermittelten Uveitis betrug 1,35 Monate. Das Ereignis ist bei dem Patienten abgeklungen.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden noch weitere klinisch signifikante Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Immunsystem berichtet. Bei einigen dieser Nebenwirkungen wurden schwere oder tödliche Fälle berichtet.

Blut- und Lymphsystem: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie.

Nervensystem: immunvermittelte Enzephalitis, periphere Neuropathie, Epilepsie, Enzephalopathie, Periphere sensomotorische Neuropathie.

Erkrankungen der Augen: Verschwommenes Sehen.

Herz/Kreislauf: Akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt, Herzversagen, Kardiotoxizität, erhöhter Troponinwert, Herzfunktionstest anomal.

Atemwege, Brustraum und Mediastinum: Dyspnoe, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Atemversagen.

Gastrointestinaltrakt: Mundgeschwüre, Erbrechen, Proktitis, Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie, Abgeschlagenheit, Fieber.

Sonstiges: Panikstörung, anomales Verhalten, akute Cholangitis, Sepsis, Peritonitis, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut, erhöhtes n-terminales Prohormon von BNP, erhöhtes Cholesterin im Blut, Störungen des Elektrolythaushalts, chronische Nierenerkrankung, Entzündung der Harnwege.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion traten bei 1,7 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,1 % und Grad 4 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 1,74 Monate (Bereich: 0,03-34,04 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,07 Monate (Bereich: 0,03-6,70 Monate). Kein Patient brach die Behandlung mit Serplulimab aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ab.

Laboranomalien

Die Anteile der Patienten, bei denen eine Veränderung der Baselinewerte zu Laboranomalien Grad ≥ 3 auftrat, waren wie folgt: 0,5 % mit verringerter Thrombozytenzahl, 0,3 % mit verringerter Neutrophilenzahl, 0,2 % mit erhöhter Kreatinphosphokinase im Blut, 0,1 % mit verringerter Anzahl weißer Blutkörperchen, 0,1 % mit erhöhtem Troponin I.

Ältere Patienten

Es wurden keine allgemeinen Unterschiede in der Sicherheit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Die Daten für Patienten ≥ 75 Jahre sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen für diese Population zu ziehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Gemäß Annex IIb der SmPC handelt es sich um ein der Verschreibungspflicht unterliegendes Arzneimittel [1].

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.

Die im Risk Management Plan aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten sind in Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17 dargestellt [2]:

Tabelle 3-16: Beschreibung routinemäßiger Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung**
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	Routine-Risikokommunikation: • Immunvermittelte Nebenwirkungen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation ergänzt • Immunvermittelte Nebenwirkungen als Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt. Routine-Risikominimierungsmaßnahmen mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Adressierung des Risikos: • Empfehlungen zum Aussetzen oder dauerhaften Absetzen von Serplulimab abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkungen, bereitgestellt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. • Hinweis zur Überwachung von Anzeichen und Symptomen immunvermittelter Nebenwirkungen sowie Behandlungsempfehlungen abhängig vom Schweregrad, enthalten in Abschnitt 4.4 der Fachinformation. • Hinweis für Patientinnen und Patienten, bei Anzeichen von Entzündungen mit ihrer Ärztin bzw. ihrem Arzt zu sprechen, enthalten in der Packungsbeilage. Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: • Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtig mit eingeschränkter ärztlicher Verordnung.
Schwere Infusionsreaktion	Routine-Risikokommunikation: • Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten infusionsbedingten Reaktionen, dargestellt in Abschnitt 4.4 der Fachinformation. • Infusionsbedingte Reaktion als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt. Routine-Risikominimierungsmaßnahmen mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Adressierung des Risikos:

Sicherheitsbedenken	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung**
	• Empfehlungen zum Aussetzen oder Absetzen von Serplulimab in Abhängigkeit vom Schweregrad der infusionsbedingten Reaktion, bereitgestellt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. • Hinweis zur Überwachung von Anzeichen und Symptomen infusionsbedingter Reaktionen sowie Behandlungsempfehlungen abhängig vom Schweregrad, enthalten in Abschnitt 4.4 der Fachinformation • Hinweis für Patientinnen und Patienten, bei infusionsbedingten Reaktionen ihre Ärztin bzw. ihren Arzt zu kontaktieren, enthalten in der Packungsbeilage. Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: • Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtig mit eingeschränkter ärztlicher Verordnung
Langzeitsicherheit bei immungeschwächten Patienten	Routine-Risikokommunikation: • Hinweis, dass Patientinnen und Patienten mit einer Anamnese einer aktiven oder früher dokumentierten Autoimmunerkrankung oder aktiven HIV-Infektion sowie solchen, die innerhalb von 2 Wochen vor der Behandlung mit Serplulimab systemische immunsuppressive Arzneimittel benötigten, von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben. Routine-Risikominimierungsmaßnahmen mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Adressierung des Risikos: • Hinweis für Patientinnen und Patienten, vor der Anwendung von Serplulimab ihre Ärztin bzw. ihren Arzt zu konsultieren, wenn sie an einer Autoimmunerkrankung leiden, enthalten in der Packungsbeilage. Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: • Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtig mit eingeschränkter ärztlicher Verordnung

Tabelle 3-17: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzmaßnahmen und Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	**Risikominimierungsmaßnahmen**	**Pharmakovigilanz-Maßnahmen**
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	**Routine-Risikominimierungsmaßnahmen:** Routine-Risikokommunikation: • Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation ergänzt. • Immunvermittelte Nebenwirkungen sind als Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt. Routine-Risikominimierungsmaßnahmen mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Adressierung des Risikos • Empfehlungen zum Aussetzen oder dauerhaften Absetzen von Serplulimab in Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkungen, wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben. • Hinweis zur Überwachung von Anzeichen und Symptomen immunvermittelter Nebenwirkungen sowie Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit vom Schweregrad, enthalten in Abschnitt 4.4 der Fachinformation. • Hinweis für Patienten, bei Anzeichen von Entzündungen ihre Ärztin bzw. ihren Arzt zu konsultieren, enthalten in der Packungsbeilage Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: • Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtig mit eingeschränkter ärztlicher Verordnung	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanz-maßnahmen:** Keine

Sicherheitsbedenken	**Risikominimierungsmaßnahmen**	**Pharmakovigilanz-Maßnahmen**
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: • Patientenkarte	
Schwere Infusionsreaktion	Routine-Risikokommunikation: • Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten infusionsbedingten Reaktionen, dargestellt in Abschnitt 4.4 der Fachinformation. • Infusionsbedingte Reaktion als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt. Routine-Risikominimierungsmaßnahmen mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Adressierung des Risikos: • Empfehlungen zum Aussetzen oder Absetzen von Serplulimab in Abhängigkeit vom Schweregrad der infusionsbedingten Reaktion, bereitgestellt in Abschnitt 4.2 der Fachinformation. • Hinweis zur Überwachung von Anzeichen und Symptomen infusionsbedingter Reaktionen sowie Behandlungsempfehlungen abhängig vom Schweregrad, enthalten in Abschnitt 4.4 der Fachinformation • Hinweis für Patientinnen und Patienten, bei infusionsbedingten Reaktionen ihre Ärztin bzw. ihren Arzt zu kontaktieren, enthalten in der Packungsbeilage. Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: • Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtig mit eingeschränkter ärztlicher Verordnung	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanz-maßnahmen:** Keine

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Maßnahmen
	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: • Patientenkarte	
Langzeitsicherheit bei immungeschwächten Patienten	**Routine-Risikominimierungsmaßnahmen:** Routine-Risikokommunikation: • Hinweis, dass Patientinnen und Patienten mit einer Anamnese einer aktiven oder früher dokumentierten Autoimmunerkrankung oder aktiven HIV-Infektion sowie solchen, die innerhalb von 2 Wochen vor der Behandlung mit Serplulimab systemische immunsuppressive Arzneimittel benötigten, von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben. Routine-Risikominimierungsmaßnahmen mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Adressierung des Risikos: • Hinweis für Patientinnen und Patienten, vor der Anwendung von Serplulimab ihre Ärztin bzw. ihren Arzt zu konsultieren, wenn sie an einer Autoimmunerkrankung leiden, enthalten in der Packungsbeilage. Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: • Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtig mit eingeschränkter ärztlicher Verordnung **Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:** • Keine	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanz-maßnahmen:** Keine

Der Anhang II D der SmPC enthält folgende Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ [1]:

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (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.

Zusammensetzung des Informationspakets:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/Packungsbeilage (wird freiwillig zur Verfügung gestellt)
- Patientenkarte

Risiken, die im Informationsmaterial erläutert werden:

- Immunvermittelte Nebenwirkungen
- Schwere Infusionsreaktionen

Das Informationsmaterial umfasst Informationen zu den Anzeichen und Symptomen immunvermittelter Nebenwirkungen und der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sowie Hinweise zur Bedeutung der Patientenüberwachung und zum klinischen Management dieser Ereignisse. Das Material wird als Paket an die entsprechenden medizinischen Fachkräfte verteilt, die Patienten erhalten ihr Material über die medizinischen Fachkräfte.

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.

Die Informationen wurden der SmPC sowie dem RMP zu Serplulimab (HETRONIFLY®) entnommen [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) 2026. Assessment Report (EPAR) Hetronifly (Serplulimab) - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
2. European Medicines Agency (EMA) 2026. Risk Management Plan for HETRONIFLY (Serplulimab) - Version 3.0.

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 3-18 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 3-18 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 3-18: 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	Bestimmung des PD-L1 Status	„… sollte die Auswahl von Patienten für die Behandlung mit HETRONIFLY basierend auf der Expression von PD-L1 durch die Tumorzellen mit einem speziell hierfür vorgesehenen IVD mit CE-Kennzeichnung überprüft werden.“	Ja
2	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 Angaben entstammen der SmPC zu Serplulimab mit Stand Juni 2026 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, 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 3-18 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde der die EBM-Version aus dem 2. Quartal 2026 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung 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) 2026. Assessment Report (EPAR) Hetronifly (Serplulimab) - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2026. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - EBM 2026/Q2.

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 3-19: 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	HLX10-007-EC301	Clinicaltrials.gov NCT03958890 [1] WHO ICTRP: [2]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja		551	0
2	HLX10-001	Clinicaltrials.gov NCT03468751 [3] WHO ICTRP: [4]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein		66	0
3	HLX10HLX04-001	Clinicaltrials.gov NCT03757936 [5] WHO ICTRP: [6]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein		26	0
4	HLX10HLX07-001	Clinicaltrials.gov: NCT04297995 [7] WHO ICTRP: [8]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein		13	0
5	HLX10-010-MSI201	Clinicaltrials.gov: NCT03941574 [9] WHO ICTRP: [10]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein		108	0
6	HLX10-011-	Clinicaltrials.gov:	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein		21	0

Num-mer	Studien-titel	Name des Studienre-gisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate[a]	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
	CC201	NCT04150575 [11] WHO ICTRP: [12]						
7	HLX10-008-HCC201	Clinicaltrials.gov: NCT03973112 [13] WHO ICTRP: [14]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein		123	0
8	HLX10-005-SCLC301	Clinicaltrials.gov: NCT04063163 [15] WHO ICTRP: [16]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein		585	0
9	HLX10-002-NSCLC301	Clinicaltrials.gov: NCT03952403 [17] WHO ICTRP: [18]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein		636	0
10	HLX10-004-NSCLC303	Clinicaltrials.gov: NCT04033354 [19] WHO ICTRP: [20]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein		537	0
Gesamt							2 666	0
In Prozent (%)								0 %
[a] Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen liegt in den aufgeführten Studien in

Tabelle 3-19 bei 0 %.

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. ClinicalTrials.gov (CT) 2019. A Clinical Trial Comparing HLX10 With Placebo Combined With Chemotherapy (Cisplatin + 5-fu) in the First-line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03958890.
2. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2019. A Clinical Trial Comparing HLX10 With Placebo Combined With Chemotherapy (Cisplatin + 5-fu) in the First-line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03958890.
3. ClinicalTrials.gov (CT) 2018. A Phase 1 Study of HLX10, a Monoclonal Antibody Targeting Programmed Death-1 (PD-1) Protein in Patients with Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03468751.
4. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2018. Phase 1 Study of HLX10, a Monoclonal Antibody Targeting Programmed Death-1 (PD-1) in Patients With Advanced Solid Tumors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03468751.
5. ClinicalTrials.gov (CT) 2018. A Phase I Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Anti-PD-1 Antibody (HLX10) in Combination With Avastin Biosimilar (HLX04) in Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03757936.
6. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2018. A Phase I Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Anti-PD-1 Antibody (HLX10) in Combination With Avastin Biosimilar (HLX04) in Patients With Advanced Solid Tumors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03757936.
7. ClinicalTrials.gov (CT) 2020. Evaluate the Efficacy and Safety of HLX10 in Combination With HLX07 in Patients With Advanced Head and Neck Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04297995.
8. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2020. Evaluate the Efficacy and Safety of HLX10 in Combination With HLX07 in Patients With Advanced Head and Neck Tumors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04297995.
9. ClinicalTrials.gov (CT) 2019. A Clinical Study to Evaluate HLX10 Monotherapy for the Treatment of MSI-H or dMMR Solid Tumors That Failed to Respond to Standard Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03941574.
10. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2019. A Clinical Study to Evaluate HLX10 Monotherapy for the Treatment of MSI-H or dMMR Solid Tumors That Failed to Respond to Standard Therapy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941574.
11. ClinicalTrials.gov (CT) 2019. A Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of HLX10 Combined With Albumin-Bound Paclitaxel in Patients With Advanced Cervical Cancer Who Have Progressive Disease or Intolerable Toxicity After First-Line Standard Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04150575.
12. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2019. A Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of HLX10 Combined With Albumin-Bound Paclitaxel in

Patients With Advanced Cervical Cancer Who Have Progressive Disease or Intolerable Toxicity After First-Line Standard Chemotherapy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150575.

13. ClinicalTrials.gov (CT) 2019. A Clinical Study Evaluating the Use of HLX10 in Combination With HLX04 for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03973112.
14. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2019. A Clinical Study Evaluating the Use of HLX10 in Combination With HLX04 for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03973112.
15. ClinicalTrials.gov (CT) 2019. 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). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04063163.
16. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2019. 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). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04063163.
17. ClinicalTrials.gov (CT) 2019. A Study of HLX10 in Combination With Carboplatin Plus (+) Pemetrexed With or Without HLX04 Compared With Carboplatin+Pemetrexed in 1L Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03952403.
18. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2019. A Study of HLX10 in Combination With Carboplatin Plus (+) Pemetrexed With or Without HLX04 Compared With Carboplatin+Pemetrexed in 1L Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03952403.
19. ClinicalTrials.gov (CT) 2019. A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Phase III Study to Investigate Efficacy and Safety of First-Line Treatment With HLX10 + Chemotherapy (Carboplatin-Nanoparticle Albumin Bound (Nab) Paclitaxel) in Patients With Stage IIIB/IIIC or IV NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04033354.
20. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2019. A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Phase III Study to Investigate Efficacy and Safety of First-Line Treatment With HLX10 + Chemotherapy (Carboplatin-Nanoparticle Albumin Bound (Nab) Paclitaxel) in Patients With Stage IIIB/IIIC or IV NSCLC. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04033354.