Dokumentvorlage, Version vom 08.04.2026

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Serplulimab (HETRONIFLY®)

Accord Healthcare GmbH

Modul 3 B

Serplulimab in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren

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**
3.1 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 12
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 20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 99
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 101
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 102

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben 103
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6 106

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation für Ösophaguskarzinome (8. Auflage) ... 17
Tabelle 3-2: Klinische Stadien des ESCC ... 18
Tabelle 3-3: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15) in Deutschland ... 26
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15) in Deutschland ... 26
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Ösophaguskarzinoms nach Altersgruppen in Deutschland ... 27
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ... 29
Tabelle 3-7: Anteil der ESCC-Patienten mit positivem PD-L1-Status ... 32
Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation von Serplulimab ... 33
Tabelle 3-9: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15) in Deutschland in 2018-2023 ... 35
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) ... 35
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 47
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 52
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 55
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 57
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit ... 63
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ... 64
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) ... 67
Tabelle 3-18: Beschreibung routinemäßiger Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken ... 93
Tabelle 3-19: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzmaßnahmen und Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken ... 95
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ... 101
Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ... 104

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie von metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus [11] 21

Abbildung 3-2: Prozentuale Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2021 – 2023 [2]..... 27

Abbildung 3-3: Klinische Stadien bei Diagnose Plattenepithelkarzinom des Ösophagus [88]. 28

Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells..... 30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomographie
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4
Dfl.	Durchstechflasche
DKR	Deutschen Krebsregister
EAC	Esophageal adenocarcinoma
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EPAR	European Public Assessment Report
ESCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Esophageal squamous cell carcinoma)
ES-SCLC	Fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom (extensive-stage small cell lung cancer)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EUS	Endoskopischer Ultraschall
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

Abkürzung	Bedeutung
	Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision /International Classification of Disease 10th edition
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
IU	Internationale Einheit (International Unit)
KOF	Körperoberfläche
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite instability)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NRL	Neutrophil to lymphocyte ratio
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (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)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SqNSCLC	Plattenepitheliales NSCLC (Squamous NSCLC)
TAM	Tumor-assoziierte Makrophagen (Tumor-associated macrophages)
TAP	Tumor-Areal-Positivität (Tumor Area Positivity)
TIL	Tumor-infiltrierende Lymphozyten (Tumor-infiltrating lymphocytes)
TMB	Tumormutationslast (Tumor mutation burden)
TPS	Tumor proportion score
UE	Unerwünschtes Ereignis
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

Abkürzung	Bedeutung
	Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Serplulimab (HETRONIFLY®) wurde am 03.02.2025 für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten[1] mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium zugelassen. Die Zulassung für die Indikationserweiterung erfolgte am 30.04.2026.

Das finale Anwendungsgebiet lautet nun: HETRONIFLY in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom indiziert, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren.

Im hier vorliegenden Modul 3B wird daher das Anwendungsgebiet von Serplulimab zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wie oben definiert betrachtet [1].

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Serplulimab im neuen Anwendungsgebiet werden nachfolgend zwei Teilpopulationen dargestellt, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beratung vom 09.10.2025 festgelegt und entsprechend der Zulassung angepasst wurden, sowie die folgenden Optionen als zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) benannt:

a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren einen CPS ≥ 5 und zudem eine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen oder deren Tumoren unabhängig von der Tumorzell-PD-L1-Expression einen CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

    - Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) oder

    - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) oder

    - Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10)

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren

[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.

Tumore einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen; Erstlinientherapie

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

Insgesamt wird den Festlegungen des G-BA bezüglich der zVT für die einzelnen Teilanwendungsgebiete gefolgt.

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).

Auf Anforderung der Accord Healthcare GmbH (Beratungsanforderung 2025-B-219) hat am 09.10.2025 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden [2].

Insgesamt wird den Festlegungen des G-BA bezüglich der zVT für die einzelnen Teilanwendungsgebiete gefolgt.

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 Fachinformation von Serplulimab (HETRONIFLY®) [1] sowie die finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch [2] verwendet.

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-219

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.

Ösophaguskarzinome

Ösophaguskarzinome sind bösartige Neoplasien des Ösophagusepithels, die mit erheblicher Morbidität und hoher Mortalität einhergehen. Im Jahr 2022 wurden weltweit 511 000 Neuerkrankungen und 445 000 Todesfälle dokumentiert, was den aggressiven Verlauf und die ungünstige Prognose dieser Tumorentität deutlich unterstreicht [1].

Ösophaguskarzinome werden aufgrund fehlender Frühsymptome häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. In Deutschland wird bspw. bei zwei Drittel der Patienten bei der Erstdiagnose eine bereits lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung (Stadium III oder IV) festgestellt [2]. Die späte Diagnose trägt außerdem zur schlechten Prognose, mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 25 %, über alle Stadien hinweg, bei [2]. Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (*Oesophageal squamous cell carcinoma*, ESCC[2]) macht nach verschiedenen Quellen bis zu 90 % aller Ösophagustumoren aus [3].

Anatomische und histologische Faktoren unterstreichen den aggressiven Charakter des Ösophaguskarzinoms

Im Unterschied zum Großteil des Gastrointestinaltrakts wird die Speiseröhre nicht durch die *Tunica serosa* (mehrschichtig), sondern entlang ihres Verlaufs von der *Tunica adventitia* (einschichtig) umhüllt [4]. Die Ösophaguswand ist zudem von einem dichten, longitudinal ausgerichteten Lymphgefäßnetz umgeben, und das Fehlen einer serösen Begrenzung begünstigt dadurch die lokale Invasion sowie die frühzeitige Metastasierung von Ösophaguskarzinomen [4; 5]. Die Tumorzellen des primären Ösophagustumors infiltrieren leicht benachbarte

[2] Die Abkürzungen ESCC (Esophageal Squamous Cell Carcinoma) und OSCC (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma) werden in der Literatur synonym für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus verwendet. Im vorliegenden Dossier wird ESCC verwendet.

Strukturen, weshalb regionale Lymphknotenmetastasen bereits in frühen Krankheitsstadien häufig nachweisbar sind [6]. Bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom im Stadium IV zum Zeitpunkt der Diagnosestellung stellt die Leber den häufigsten Ort für Fernmetastasen dar, gefolgt von distalen Lymphknoten, Lunge, Skelett und seltener dem Gehirn [7; 8].

Histologisch lässt sich das Ösophaguskarzinom überwiegend in zwei Subtypen unterteilen: das ESCC und das Adenokarzinom (e*sophageal adenocarcinoma*, EAC) [9-12]. Das ESCC entsteht aus den Plattenepithelzellen der Ösophagusschleimhaut und tritt überwiegend in den oberen und mittleren thorakalen Abschnitten der Speiseröhre auf. Das EAC leitet sich aus Drüsenepithelzellen ab und ist typischerweise assoziiert mit Barrett-Ösophagus und chronischem gastroösophagealem Reflux. Das EAC ist vorwiegend im distalen Ösophagus oder am ösophagogastralen Übergang lokalisiert [9; 11; 12].

Diese histologische Unterscheidung ist klinisch relevant, da die Entstehung von ESCC häufig mit Tabak- und Alkoholkonsum assoziiert ist und vermutlich teilweise durch diese Risikofaktoren bedingt wird. Viele Patienten weisen zusätzlich ausgeprägte Komorbiditäten auf, die häufig durch diese Expositionen verursacht oder verstärkt werden und die Eignung für eine kurativ intendierte chirurgische Therapie einschränken können [12].

Molekulare Veränderungen und Immunbiomarker beeinflussen das Fortschreiten und die Prognose von ESCC

Die Entstehung des ESCC wird als ein mehrstufiger Prozess verstanden, der typischerweise aufeinanderfolgende histopathologische Veränderungen umfasst, einschließlich Ösophagitis, Atrophie, leichtgradiger bis hochgradiger Dysplasie, Carcinoma *in situ* und schließlich invasivem Karzinom [13-15]. Die molekulare Pathogenese von ESCC beruht auf einer Kombination genetischer und epigenetischer Veränderungen, die Initiation, Progression und Metastasierung des Tumors fördern. *TP53*-Mutationen oder andere Veränderungen des *TP53*-Gens werden häufig bereits in dysplastischen Läsionen vor der Ausbildung des invasiven ESCC nachgewiesen [16]. Zusätzliche Mutationen treten in Genen auf, die zentrale Signalwege steuern, darunter die Zellzyklusregulation (*CDKN2A, RB1*), den PI3K/AKT/mTOR-Signalweg (*PIK3CA, PTEN*) sowie die NOTCH-Signaltransduktion (*NOTCH1, NOTCH3*) [14].

Zur präziseren Prognoseabschätzung und individualisierten Therapieplanung beim ESCC wurden in aktuellen Studien mehrere vielversprechende Biomarker identifiziert, die sowohl das Ansprechen auf eine Therapie als auch den Krankheitsverlauf vorhersagen können. Diese Biomarker lassen sich in drei Kategorien unterteilen: tumorintrinsische Faktoren (z. B. PD-L1, TMB, MSI), Faktoren des Tumor-Immunmikromilieus (z. B. TILs, TAMs, Zytokine) sowie patientenbezogene Faktoren (z. B. Ernährungsstatus oder NLR) [17]. Die PD-L1-Expression auf Tumorzellen gilt als der am besten validierte Biomarker beim ESCC [18; 19]. Eine Meta-Analyse von 13 Studien mit insgesamt 2 877 ESCC-Patienten zeigte, dass 43,7 % der Tumoren eine PD-L1-Überexpression aufwiesen [20]. Zudem wurde bestätigt, dass die PD-L1-Überexpression signifikant mit Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist [18; 20].

Die vorliegende Indikation umfasst Patienten mit ESCC, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 5 exprimieren.

Ein spätes Auftreten von Symptomen beeinträchtigt die Überlebensrate und die Behandlungsergebnisse

Frühe Ösophaguskarzinome verlaufen häufig asymptomatisch, sodass klinische Manifestationen typischerweise erst in fortgeschrittenen Tumorstadien oder bei metastasierter Erkrankung auftreten. In Deutschland werden die meisten Ösophaguskarzinome erst im metastasierten Stadium diagnostiziert, was die therapeutischen Optionen stark einschränkt und die Prognose signifikant verschlechtert [2].

Mit fortschreitender Erkrankung wird die progressive Dysphagie (Schluckstörung) zum Leitsymptom, die sich meist über 3–6 Monate entwickelt und häufig mit der Verweigerung fester Nahrung einhergeht [21]. Zum Zeitpunkt des Auftretens der Dysphagie befinden sich bis zu 85 % der Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium [21; 22]. Begleitende Symptome in diesem Stadium umfassen Odynophagie (schmerzhafte Schluckstörung), rezidivierendes Erbrechen, Übelkeit, Appetitverlust, frühe Sättigung, Gewichtsverlust, Asthenie (Kraftlosigkeit), thorakale Schmerzen, gastrointestinale Blutungen sowie Anämie. Das Auftreten dieser Symptome korreliert häufig mit einer Obstruktion von rund zwei Drittel des Ösophaguslumens und deutet somit auf eine signifikante Tumorprogression hin [12; 15]. Eine große retrospektive Studie zeigte, dass Patienten mit subjektiven Symptomen (z. B. Schluckbeschwerden, Thoraxschmerzen, Appetitverlust) eine deutlich geringere 5-Jahres-Überlebensrate aufwiesen als Patienten, bei denen das ESCC asymptomatisch entdeckt wurde (47 % vs. 74 %) [23].

Die Prognose von Patienten mit ESCC ist allgemein ungünstig und das Überleben hängt stark vom Tumorstadium bei Diagnosestellung ab [11; 12]. Patienten mit Frühstadium ESCC (Stadium I) weisen eine vergleichsweise günstige Prognose auf, mit 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von etwa 76–90 %, wobei die Überlebensrate mit zunehmendem Tumorstadium deutlich abnimmt [2; 24; 25]. Für Patienten im Stadium II liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bei etwa 50–78 %, während Patienten im Stadium III Raten von 26–47 % erreichen [2; 24; 25]. Bei Lymphknotenbefall oder weiter fortgeschrittenerer Erkrankung verschlechtert sich die Prognose weiter, und Patienten im Stadium IV weisen eine 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 10 % auf [2; 26].

Präzise Diagnostik dient als Grundlage für eine individualisierte ESCC-Therapie

Die diagnostische Vorgehensweise beim ESCC zielt darauf ab, die Tumorlokalisation, das lokale Ausmaß sowie das Tumorstadium exakt zu bestimmen, da diese Parameter entscheidend für die Therapieplanung und die Prognosestellung sind [11; 12].

Abhängig von der Lokalisation und der anatomischen Lage innerhalb des Thorax werden Ösophaguskarzinome gemäß den ICD-10-Codes in Karzinomen des zervikalen Ösophagus (ICD-10 C15.0), des intrathorakalen Ösophagus (ICD-10 C15.3, C15.4, C15.5) und des ösophagogastralen Übergangs (ICD-10 C16.0) unterteilt [11; 12; 27].

TNM-Klassifikation zur Therapieplanung

Die Stadieneinteilung des ESCC ist ein zentraler Schritt, um Prognose und Therapieansätze individuell anzupassen. Die Klassifikation des Ausmaßes des Primärtumors und der Metastasen erfolgt nach den UICC/AJCC-TNM-Kriterien (8. Auflage) und berücksichtigt die Größe bzw. das Ausmaß des Primärtumors (T), die Anzahl der befallenen Lymphknoten (N) sowie das Vorliegen von Fernmetastasen (M) (Tabelle 3-1) [28].

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation für Ösophaguskarzinome (8. Auflage)

Kategorie	**Kriterien**
T (Tumor) Kategorie	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Hochgradige Dysplasie (maligne Zellen begrenzt durch die Basalmembran)
T1	Tumor infiltriert die Lamina propria oder Muscularis mucosae oder Submucosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor eingewachsen infiltriert die Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
T4a	Tumor infiltriert die Pleura, das Pericard, die Vena azygos, das Zwerchfell oder das Peritoneum
T4b	Tumor eingewachsen (infiltriert die Aorta), einen Wirbelkörper oder die Trachea
N (Lymphknoten) Kategorie	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 7 regionären Lymphknoten
M (Fernmetastasen) Kategorie	
M0	Keine Fernmetastasen nachgewiesen
M1	Fernmetastasen nachgewiesen
Plattenepithelkarzinom G-Kategorie	
GX	Differenzierung kann nicht beurteilt werden
G1	Gut differenziert. Prominente Verhornung mit Perlenbildung und einem geringen Anteil nicht-verhornender basaler Zellen. Tumorzellen sind in Schichten angeordnet, und die mitotische Aktivität ist gering.
G2	Mäßig differenziert. Variable histologische Merkmale, die von parakeratotischen bis zu schlecht verhornenden Läsionen reichen. Im Allgemeinen fehlt die Perlenbildung.
G3*	Schlecht differenziert. Besteht überwiegend aus basalen Zellen, die große und kleine Zellnester mit häufiger zentraler Nekrose bilden. Die Nester bestehen aus Schichten oder

Kategorie	Kriterien
	pflastersteinartigen Anordnungen von Tumorzellen und sind gelegentlich von einer kleinen Anzahl parakeratotischer oder verhornender Zellen durchsetzt.
Plattenepithelkarzinom L-Kategorie **	
LX	Lokalisation unbekannt
Oberer Abschnitt	Zervikaler Ösophagus bis zur unteren Grenze der Vena azygos
Mittlerer Abschnitt	Untere Grenze der Vena azygos bis zur unteren Grenze der Vena pulmonalis inferior
Unterer Abschnitt	Untere Grenze der Vena pulmonalis inferior bis zum Magen, einschließlich des ösophagogastralen Übergangs
* Wenn bei weiteren Untersuchungen von „undifferenzierten“ Karzinomen eine Plattenepithelkomponente festgestellt wird oder sie nach weiteren Untersuchungen undifferenziert bleiben, werden sie als Plattenepithelkarzinom G3 eingestuft. ** Die Lokalisation wird durch das Epizentrum des Ösophagustumors definiert.	

Auf der Grundlage der TNM-Klassifikation kann das ESCC gemäß den UICC-Kriterien in die klinischen Stadien 0 bis IV eingeteilt werden (Tabelle 3-2). Die Stadien I und II entsprechen den Frühstadien, während Stadium III ein lokal fortgeschrittenes ESCC beschreibt. Stadium IV wird abhängig vom Vorliegen von Fernmetastasen weiter in IVA und IVB unterteilt.

Tabelle 3-2: Klinische Stadien des ESCC

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0–1	M0
II	T2	N0–1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
	T1–3	N2	M0
IVA	T4	N0–2	M0
	T1–4	N3	M0
IVB	T1–4	N0–3	M1

Die Klassifikation wird durch bildgebende Verfahren wie CT, MRT und PET-CT sowie durch invasive diagnostische Methoden ergänzt, um den exakten Krankheitsstatus präzise zu erfassen. Das klinische Staging dient der fundierten Therapieentscheidung und ermöglicht eine individualisierte, präzisionsbasierte Krebstherapie [28].

Die hier definierte Indikation umfasst Patienten im Stadium III (lokal fortgeschrittene Erkrankung ohne Fernmetastasen) sowie im Stadium IV (metastasierte Erkrankung).

Histologische Bestimmung der PD-L1-Expression

Bei nicht resezierbarem ESCC stellt die systemische Therapie gemäß S3-Leitlinie die primäre Behandlungsoption dar und kann den Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI), primär Inhibitoren der PD-1/PD-L1-Achse, umfassen (siehe Abbildung 3-1) [11]. Vor der Einleitung einer ICI-basierten Therapie sollte daher die PD-L1-Expression unter Verwendung des CPS und des Tumor Proportion Score (TPS) histologisch bestimmt werden, um die Eignung dieser Behandlung zu beurteilen [11]. Die verschiedenen PD-L1-Bewertungsmethoden (TPS, CPS und der neuere Tumor Area Positivity, TAP) unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Methodik, der zu erfassenden Zelltypen und der Darstellung der Ergebnisse.

Der TPS wird definiert als der prozentuale Anteil lebensfähiger Tumorzellen mit partieller oder vollständiger membranöser PD-L1-Färbung beliebiger Intensität, bezogen auf alle lebensfähigen Tumorzellen [29; 30]. Beim TPS werden Immunzellen nicht in den Zähler einbezogen. Der CPS umfasst sowohl PD-L1-positive Tumorzellen als auch PD-L1-positive tumorassoziierte Immunzellen, wie Lymphozyten und Makrophagen, geteilt durch die Gesamtzahl der lebensfähigen Tumorzellen und multipliziert mit 100 [31]. Der TAP ist ein alternatives, visuelles Schätzverfahren, das die Fläche der PD-L1-positiven Tumorzellen plus der tumorassoziierten Immunzellen in Relation zur gesamten Tumorfläche (lebensfähige Tumornester plus stromales Immuninfiltrat) bewertet [32]. Bei CPS und TPS handelt es sich somit um manuelle Scoring-Algorithmen auf Basis von Zellzählungen, während TAP auf einer visuellen Schätzung basiert.

Der CPS wird in klinischen Studien verschiedener Tumorarten (Magen, gastroösophagealer Übergang, Plattenepithelkarzinom des Ösophagus usw.) häufig als begleitendes oder ergänzendes diagnostisches Verfahren eingesetzt, um Patienten für eine PD-1/PD-L1-Inhibitor-Therapie zu selektieren [33]. In zahlreichen randomisierten Studien und Metaanalysen zu Ösophagus-, gastroösophagealem Übergangs- und Magenkarzinom wurde eine hohe PD-L1-Expression in der Regel als CPS ≥ 10 definiert, während niedrigere Expressionen häufig als CPS 1–9 oder CPS < 10 klassifiziert werden [34-37]. Obwohl höhere PD-L1-Expressionswerte mit einem größeren klinischen Nutzen der PD-1/PD-L1-Inhibitor-Therapie assoziiert sind, zeigten auch Patienten mit niedrigerer PD-L1-Expression (CPS ≥ 1, aber < 10) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bereits klinisch relevante Therapieeffekte [34; 36; 38].

Der prädiktive Wert des CPS für das klinische Ansprechen auf eine Immuntherapie wurde beim Ösophaguskarzinom eindeutig nachgewiesen [35; 39; 40]. Für das ESCC zeigen mehrere Studien eine sehr hohe Korrelation zwischen der PD-L1-Expression, gemessen mittels CPS und TPS, mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von $R = 0{,}941$ ($p < 2{,}2 \times 10^{-16}$). Diese Ergebnisse unterstützen die Verwendung von CPS ≥ 10 bzw. TPS ≥ 1 % als geeignete Grenzwerte zur Definition einer hohen PD-L1-Expression und zur Vorhersage des Therapieansprechens auf Immun-Checkpoint-Inhibitoren [41]. Der G-BA erkennt beide Schwellenwerte ebenfalls als klinisch relevant an und berücksichtigt CPS ≥ 10 bzw. TPS ≥ 1 % als Stratifizierungskriterien in seinen Nutzenbewertungen von PD-1-Inhibitoren beim ESCC, was ihre praktische Vergleichbarkeit in der klinischen Entscheidungsfindung unterstreicht [42].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für die Erstlinienbehandlung mit Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie umfasst erwachsene Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastatischen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 5 exprimieren.

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.

PD-1/PD-L1-Inhibitoren haben die Behandlungslandschaft bei ESCC maßgeblich verändert

Das ESCC ist durch eine hohe Inzidenz und Mortalität sowie durch ein schnelles Fortschreiten charakterisiert [1; 21]. Ein erheblicher Anteil der Patienten wird erst in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert. In diesen Stadien bleibt die Prognose ungünstig, mit einem medianen Gesamtüberleben von oftmals weniger als zwölf Monaten [2; 43].

Bis etwa 2020 stellte die systemische Chemotherapie den Therapiestandard für das nicht resezierbare, fortgeschrittene oder metastasierte ESCC dar [44]. Erstlinienregime umfassten traditionell platinbasierte Substanzen (Cisplatin oder Oxaliplatin) in Kombination mit Fluoropyrimidinen (5-Fluorouracil oder Capecitabin) und erzielten ein medianes Gesamtüberleben (OS) im Bereich von 8 bis 11 Monaten, abhängig von Patientencharakteristika und Tumorlast [45]. Seitdem wurden zudem taxanhaltige Kombinationen, insbesondere Paclitaxel mit Cisplatin oder Docetaxel mit Oxaliplatin, untersucht und zeigten verbesserte Ansprechraten sowie ein medianes OS von etwa 11 bis 17 Monaten, vor allem bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand gemäß ECOG und begrenzter Metastasierung [46-48]. Die Entwicklung von ICIs, insbesondere solcher, die die PD-1/PD-L1-Achse adressieren (z. B. Pembrolizumab und Nivolumab), hat die therapeutische Landschaft des ESCC nachhaltig verändert [49; 50]. Klinische Studien belegen, dass die Kombination von ICIs mit Chemotherapie oder einer CTLA-4-Inhibition (z. B. Ipilimumab) in der Erstlinientherapie zu signifikant verbesserten Überlebensraten im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie führt [51; 52].

Serplulimab, das zunächst von der EMA für die Behandlung des fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinoms (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) in Kombination mit

Carboplatin und Etoposid zugelassen wurde [53], erhielt nun auch die Zulassung für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem ESCC [54]. Damit steht eine zusätzliche ICI-basierte Therapieoption für diese Indikation zur Verfügung, die eine potenziell verbesserte Bindungsaffinität an PD-1 bietet und zudem auf einem evidenzbasiert optimierten Chemotherapieregime beruht [55; 56].

Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren profitieren am meisten von immuntherapiebasierten Behandlungsschemata [11; 12]. Gemäß den deutschen Leitlinien wird als Erstlinientherapie die Kombination von ICIs mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie empfohlen [11; 12]. Bei Patienten mit einem PD-L1 TPS ≥ 1 % kann alternativ auch eine duale Checkpoint-Blockade als alleinige Immuntherapie eingesetzt werden [11]. Für Patienten mit niedriger PD-L1-Expression (CPS < 10 oder TPS < 1 %) bleibt die systemische Chemotherapie der Standard der Versorgung [11; 12] (siehe Abbildung 3-1). Die aktuellen NCCN-Leitlinien stellen jedoch dar, dass PD-1-Inhibitoren – entweder in Kombination mit Chemotherapie oder mit CTLA-4-Blockade (bei Nivolumab) – auch als Erstlinientherapie für Patienten mit niedriger PD-L1-Expression (CPS ≥ 1) in Betracht gezogen werden können [57].

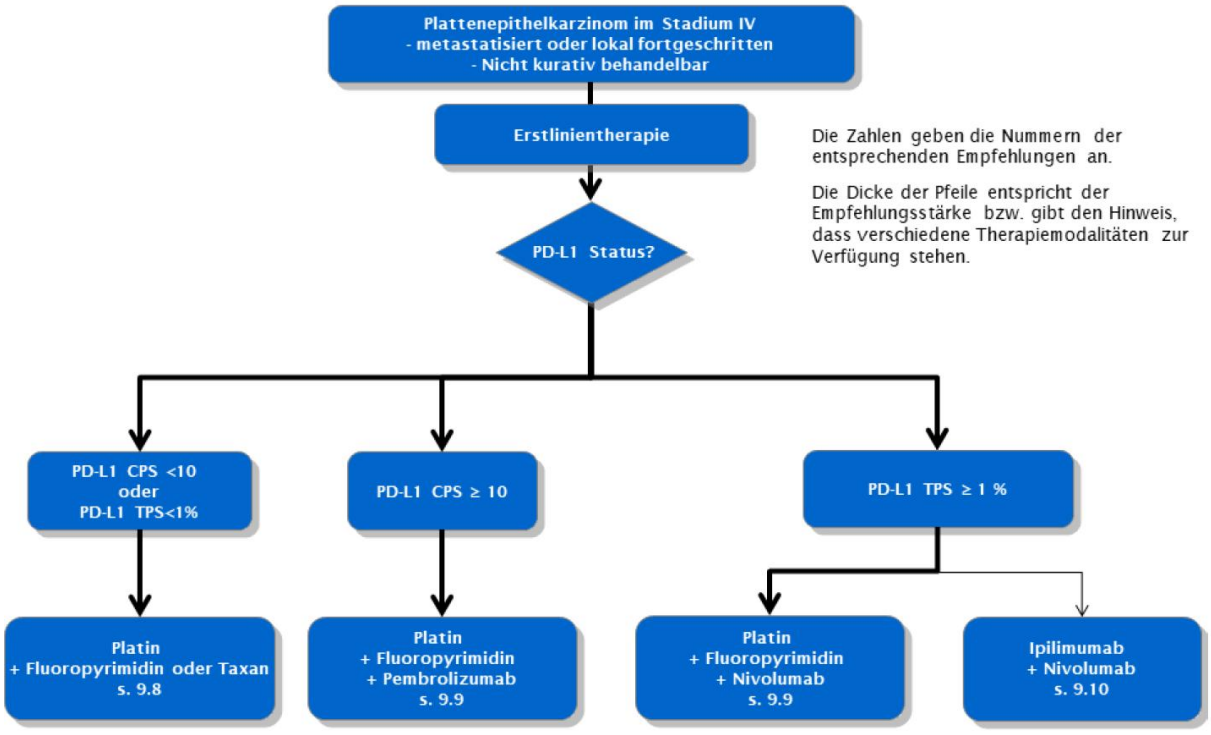


Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie von metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus [11]

Blockade des PD-1-Rezeptors durch ICIs und Aktivierung von T-Zellen verstärken die antitumorale Immunantwort

Die PD-1/PD-L1-Achse ist ein zentraler Immuncheckpoint, der die Immuntoleranz reguliert und Autoimmunreaktionen verhindert, indem eine übermäßige T-Zell-Aktivierung gehemmt

wird [58]. PD-1 wird auf aktivierten T-Zellen, B-Zellen und myeloischen Zellen exprimiert, während seine Liganden PD-L1 und PD-L2 auf antigenpräsentierenden Zellen sowie unterschiedlichen Gewebezellen exprimiert werden und häufig auf Tumorzellen hochreguliert sind [59]. Die Interaktion zwischen PD-1 und seinen Liganden führt zur Dephosphorylierung und Inaktivierung zentraler proximaler Signalproteine in den TCR- und CD28-Signalwegen, mit nachfolgender Suppression der PI3K-AKT- und RAS-MEK-ERK-Kaskaden [59]. Dies resultiert in einer verminderten T-Zell-Proliferation, reduzierter Zytokinproduktion (z. B. IL-2, IFN-γ), Reduktion der Glykolyse durch metabolische Reprogrammierung [60] und der Förderung von T-Zell-Erschöpfung bei chronischer Antigenexposition. Diese Mechanismen begünstigen die Immunflucht von Tumorzellen und unterstützen das Tumorwachstum [59; 61].

Die Blockade von PD-1 oder PD-L1 durch monoklonale Antikörper unterbricht die immunsuppressive Interaktion, ermöglicht die Reaktivierung der TCR- und CD28-Signalwege und stellt die T-Zell-Aktivität gegen Tumorzellen wieder her [61-64]. Diese Mechanismen bilden die wissenschaftliche Grundlage für die klinisch nachgewiesene Wirksamkeit von PD-1/PD-L1-Inhibitoren bei unterschiedlichen Malignomen, einschließlich Melanom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und ESCC, wo im Zuge der Inhibition anhaltende Tumorantworten dokumentiert wurden [65-67].

Der therapeutische Bedarf bleibt trotz dieser Fortschritte hoch

Trotz therapeutischer Fortschritte durch Chemotherapie und ICIs bleiben bei fortgeschrittenem oder metastasiertem ESCC viele patientenrelevante Therapieziele unerreicht. Die Therapie wird unter anderem durch eingeschränkte Therapieoptionen in Abhängigkeit von den individuellen Patienteneigenschaften, eine lediglich moderate Wirksamkeit, die Entwicklung von Resistenzen sowie therapieassoziierte Toxizitäten limitiert.

Erstlinientherapien auf ICI-Basis, wie Nivolumab oder Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, zeigen einen anhaltenden klinischen Nutzen nur bei einem Teil der ESCC-Patienten mit hoher PD-L1-Expression. In wegweisenden Studien wie CheckMate 648 (Interventionen A und B) und KEYNOTE-590 (Intervention A) lag das mediane OS unter 15 Monaten. Langzeitüberleben, definiert als Überleben über zwei Jahre, wurde bei etwa 20–30 % der Patienten beobachtet, wobei der größte Nutzen bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression auftrat [51; 52].

Arzneimittelresistenzen stellen ein weiteres zentrales Problem dieser Therapien dar, da ein signifikanter Anteil der Patienten eine primäre Resistenz aufweist und von Beginn an nicht auf aktuell verfügbare ICIs anspricht. Zudem entwickeln einige Patienten nach einer initialen Ansprechreaktion eine erworbene Resistenz [68; 69]. Obwohl Kombinationen von PD-1/PD-L1-Inhibitoren mit Chemotherapien intensiv untersucht werden, sind die optimale Sequenzierung, geeignete Dosierungsstrategien sowie die Identifizierung synergistischer Partner bislang nicht abschließend definiert. Angesichts der aggressiven Natur des ESCC besteht ein dringender Bedarf an der Entwicklung wirksamerer und gleichzeitig besser verträglicher Kombinationsregime [70; 71].

Das Fehlen einer anhaltenden Wirksamkeit repräsentiert eine weitere Einschränkung der therapeutischen Landschaft in dieser Indikation. Selbst bei Patienten, die initial auf die Therapie ansprechen, kommt es häufig zu Rezidiven. Neue Antikörper mit verbesserter Ligandenbindung, optimiertem Epitoptargeting oder innovativen Mechanismen zur verbesserten Modulation des PD-1-Signalwegs könnten vielversprechende Ansätze bieten, um diese Herausforderungen zu bewältigen [72; 73].

Das Sicherheitsprofil von ICIs stellt einen weiteren entscheidenden Faktor in der Therapieplanung dar. Obwohl ICIs im Vergleich zur Chemotherapie im Allgemeinen mit weniger schwerwiegenden Toxizitäten einhergehen, können sie immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (UEs) auslösen, die multiple Organsysteme betreffen können. Dazu zählen dermatologische (Ausschlag, Pruritus), endokrine (Thyreoiditis, Hypophysitis), pulmonale, gastrointestinale und hepatologische Komplikationen. Das Management von immunvermittelten UEs erfordert häufig eine Immunsuppression (bspw. durch Kortikosteroide), und schwere Fälle können zu einer Unterbrechung oder Beendigung der angesichts der Tumorerkrankung lebenswichtigen Immuntherapie führen [74; 75]. Darüber hinaus erhöht die Kombination von ICIs mit Chemotherapeutika das Risiko von Toxizitäten, einschließlich erhöhter Hämatotoxizität, gastrointestinaler Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen) und anderer schwerer Nebenwirkungen, was potenziell die Therapietreue und die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen kann [76; 77].

Mehr Optionen und zusätzliche Evidenz zu alternativen Therapieschemata sind vorteilhaft, um die Therapie individuell anpassen zu können. Die gezielte Schließung dieser Lücken ist entscheidend, um die Behandlungsergebnisse und die Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem ESCC zu verbessern.

Serplulimab bietet durch eine höhere Bindungsaffinität und Wirksamkeit eine innovative Option für ESCC-Patienten

Der Anti-PD-1-Antikörper Serplulimab verfügt über strukturelle und klinische Eigenschaften, die dazu beitragen können, bestehende Lücken im aktuellen Behandlungsspektrum von nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem ESCC mit positiver PD-L1-Expression zu reduzieren. Die Verabreichung erfolgt in Kombination mit einem optimierten Chemotherapieregime, das auf eine Verbesserung von Wirksamkeit und Sicherheitsprofil abzielt und so eine evidenzbasierte, individualisierte Therapieoption ermöglicht.

Strukturell handelt es sich bei Serplulimab um einen vollständig humanisierten, monoklonalen IgG4-Antikörper, der den humanen PD-1-Rezeptor mit höherer Affinität (2,42 nM) bindet als andere zugelassene ICIs wie Pembrolizumab (8,04 nM) oder Nivolumab (11,9 nM) [55]. 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 [55]. Diese umfangreiche Überlappung ermöglicht es Serplulimab, die PD-L1/PD-1-Interaktion kompetitiv zu blockieren und somit die T-Zell-Aktivierung wiederherzustellen [55]. Obwohl Serplulimab

mehrere Aminosäurereste auf dem PD-1-Molekül bindet, die mit dem Bindungsbereich von Pembrolizumab überlappen, weist es eine unterschiedliche Konfiguration seiner schweren und leichten Ketten auf und interagiert PD-1 somit an alternativen Kontaktstellen im Vergleich zu Pembrolizumab. Insgesamt zeichnet sich Serplulimab somit durch verbesserte Rezeptor-Bindungseigenschaften und vorteilhafte strukturelle und funktionelle Unterschiede im Vergleich zu etablierten Antikörpern der PD-1/PD-L1-Achse aus [55].

Die systemische Chemotherapie bleibt in Kombination mit ICI die zentrale Säule in der Behandlung von nicht resezierbarem ESCC. Häufig eingesetzte Chemotherapieregime wie Cisplatin in Kombination mit 5-FU werden üblicherweise alle 3 bis 4 Wochen verabreicht [51; 52; 78; 79]. Neue randomisierte Studien zeigen jedoch, dass eine Verkürzung der Abstände zwischen den Chemotherapiezyklen im Vergleich zu Standardintervallen in bestimmten Tumorentitäten wie Ovarial-, Brust- und fortgeschrittenem kolorektalem Krebs zu verbesserten Überlebensraten führten [80-82]. In einer Phase-I-Studie wurde Serplulimab in Dosen von 0,3 bis 10 mg/kg alle zwei Wochen verabreicht. Die maximal verträgliche Dosis wurde nicht erreicht, was auf ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil hinweist [83]. Angesichts des aggressiven klinischen Verlaufs und der raschen Progression von ESCC wurde in der Studie ASTRUM-007 daher ein zweiwöchentliches Behandlungsintervall für Serplulimab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gewählt. Um die erhöhte Frequenz der Chemotherapie auszugleichen, wurde die Dosis Cisplatin und 5-FU pro Zyklus reduziert, sodass die Gesamtdosis mit etablierten Regimen vergleichbar blieb.

Diese Dosierungsstrategie soll eine gleichmäßige Blockade des Immuncheckpoints sowie eine kontinuierliche Chemotherapieexposition sicherstellen, um die antitumorale Aktivität zu verstärken [56]. Das zweiwöchige Regime zeigte sich in der ASTRUM-007-Studie gut verträglich, mit kontrollierbaren Nebenwirkungen, die denen anderer Kombinationen aus PD-1-Inhibitoren und Chemotherapie ähneln. Es wurden zudem keine unerwarteten Sicherheitssignale berichtet [56].

Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie zeigte eine vielversprechende Wirksamkeit hinsichtlich OS und PFS bei verschiedenen fortgeschrittenen Tumorentitäten darunter ES-SCLC sowie die Tumoren der neuen Indikationserweiterungen in nicht-kleinzelliges Plattenepithelkarzinom der Lunge (*squamous non-small cell lung cancer*, sqNSCLC), nicht-plattenepitheliales nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*non-squamous non-small cell lung cancer*, nsqNSCLC), und ESCC [84; 85].

Daher stellt Serplulimab eine äußerst relevante Therapieoption für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem ESCC dar, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren.

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.

Für das nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene, rezidivierte oder metastatische ESCC mit PD-L1 Expression CPS ≥ 5 liegen keine spezifischen, bundesweiten deutschen Patientenzahlen vor. Daher werden die Inzidenz und Prävalenz für den gesamten ICD-10-Code für Ösophaguskarzinom als Grundlage (C15) herangezogen. Die entsprechenden Unterkategorien des ICD-10-Codes differenzieren ausschließlich nach der anatomischen Lokalisation der Tumoren.

Epidemiologische Daten zu Krebserkrankungen in Deutschland werden zentral durch das Robert Koch-Institut (RKI) und das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) bereitgestellt. Die Darstellung von Inzidenz und Prävalenz erfolgt in Anlehnung an den Bericht „Krebs in Deutschland für 2021 – 2023“ [2]. Ergänzend werden die Zahlenwerte aus mehreren aktuelleren Datenbankabfragen beim ZfKD genutzt. Basierend auf der Datenbank des ZfKD liegen derzeit Zahlen zur Prävalenz und zur Inzidenz bis einschließlich 2023 vor (Stand der Datenbank: 19.11.2025) [86].

Im Abschnitt 3.2.4 werden zur Abschätzung der Zielpopulationsgröße gemäß Anwendungsgebiet weitere Quellen herangezogen, um Patientenzahlen zu Krankheitsstadien und PD-L1 Expression herzuleiten.

Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland

Die Inzidenz wird anhand der Anzahl an Neuerkrankungen (Fallzahlen) sowie der Rohen Rate pro 100 000 Einwohner dargestellt. Im Jahr 2023 erkrankten in Deutschland 5 823 Männer und 1 775 Frauen an einem Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15), insgesamt somit 7 598 Personen. Bei Männern ist die Inzidenz dreimal höher als bei Frauen (14,2 vs. 4,2). Die Zahl der Neuerkrankungen im Fünfjahreszeitraum von 2018 bis 2023 zeigt sich insgesamt stabil und weist keine signifikanten Schwankungen auf (Tabelle 3-3). Speiseröhrenkrebs tritt im Erwachsenenalter auf, wobei die Inzidenzrate mit dem Alter zunimmt (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-3: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15) in Deutschland

Jahr	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Inzidenz (Fallzahlen in Deutschland)						
Frauen	1 751	1 699	1 807	1 829	1 875	1 775
Männer	5 736	6 048	5 804	5 913	5 957	5 823
Gesamt	7 487	7 747	7 611	7 742	7 832	7 598
Inzidenz (Rohe Rate pro 100 000 Einwohner in Deutschland)						
Frauen	4,2	4,0	4,3	4,3	4,4	4,2
Männer	14,0	14,8	14,1	14,4	14,4	14,2
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Die rohe Rate gibt die jährlichen Neuerkrankungen pro 100.000 der Bevölkerung an. Quelle: Datenbankabfrage ZfKD [86]						

Prävalenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland

Die 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms lag gemäß ZfKD-Datenabfrage in Deutschland im Jahr 2023 bei 11 400 Männern und 3 164 Frauen, insgesamt waren somit 14 564 Personen betroffen [87]. Die Raten sowie die Fallzahlen sind in Tabelle 3-4 zusammengefasst.

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15) in Deutschland

Jahr	2018	2019	2020	2021	2022	2023
5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen in Deutschland)						
Frauen	3 119	3 122	3 166	3 220	3 210	3 164
Männer	10 974	11 229	11 351	11 489	11 538	11 400
Gesamt	14 093	14 351	14 517	14 709	14 748	14 564
5-Jahres-Prävalenz (Rate pro 100 000 Einwohner in Deutschland)						
Frauen	7,4	7,4	7,5	7,6	7,6	7,5
Männer	26,8	27,4	27,7	28,0	28,2	27,7
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Die rohe Rate gibt die jährlichen Neuerkrankungen pro 100 000 der Bevölkerung an. Quelle: Datenbankabfrage ZfKD [87]						

Die Analyse der 5-Jahres-Prävalenz von Ösophaguskarzinomen zeigt, dass die meisten Fälle in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen auftreten. Insgesamt ist die Mehrheit der Patienten (etwa 71 %) jünger als 75 Jahre.

Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Ösophaguskarzinoms nach Altersgruppen in Deutschland

Geschlecht	**Altersgruppen**				
	0 - 44	**45 - 54**	**55 - 64**	**65 - 74**	**75 und älter**
Frauen	49	170	736	1 127	1 082
Männer	164	834	3 356	3 874	3 172
Gesamt	213	1 004	4 092	5 001	4 254

Gewählte Filter: Altersgruppen: 0 - 75+ / Diagnose: Speiseröhre (C15) / Geschlecht: männlich, weiblich / Intervall-Länge in Jahren: 5 / Jahre: 2023
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD [87]

Nur knapp jeder dritte Ösophagustumor wird im frühen Krankheitsstadium (UICC I/II) diagnostiziert (Abbildung 3-2) [2].

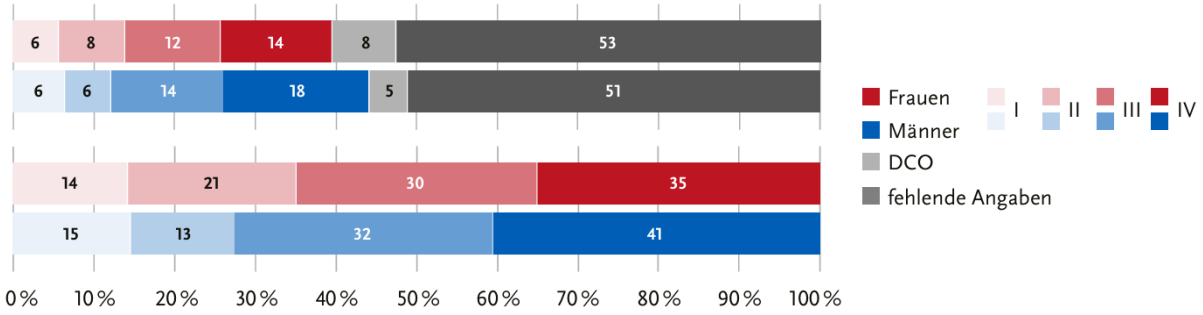


Abbildung 3-2: Prozentuale Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2021 – 2023 [2].

Auch beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wird die Diagnose in der Mehrzahl der Fälle erst in einem späten Stadium gestellt (Abbildung 3-3) [88].

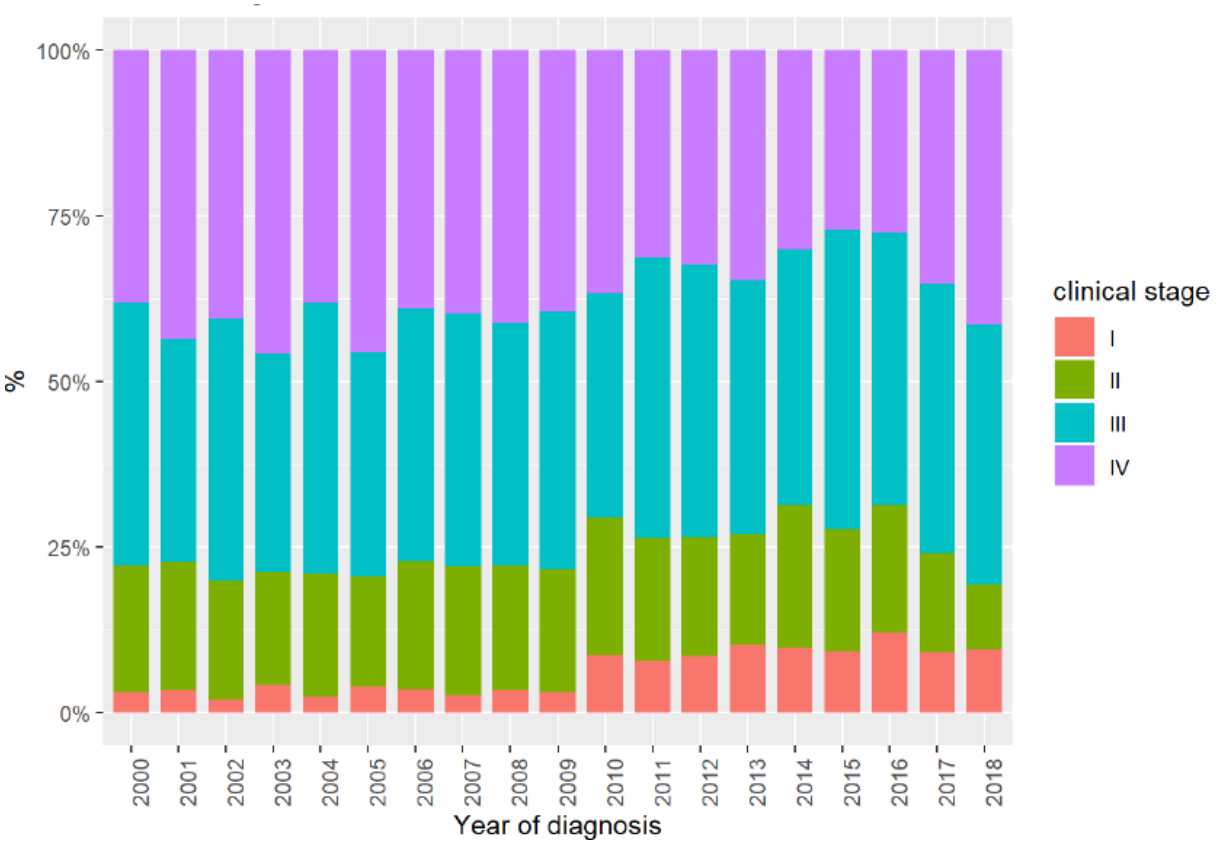


Abbildung 3-3: Klinische Stadien bei Diagnose Plattenepithelkarzinom des Ösophagus [88].

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befinden sich somit 62,7 % der Patienten mit ESCC bereits in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Krankheitsstadium (Abbildung 3-3). Diese Daten sind für die nachfolgenden Berechnungen der Zielpopulation im zugelassenen Anwendungsgebiet von Relevanz.

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)**	
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 5 exprimieren	1 391 – 1 870	Population a[a] 1 246 – 1 709	1 242 – 1 670	Population a[a] 1 113 – 1 526
		Population b[a] 144 – 161		Population b[a] 129 – 144

[a] In diesem Dossier werden Patienten in zwei Populationen a) und b) unterteilt (siehe Abschnitt 3.1). Der Population a) werden die Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore einen CPS ≥ 5 und *zudem* eine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen oder deren Tumoren unabhängig von der Tumorzell-PD-L1-Expression einen CPS ≥ 10 aufweisen, und der Population b) werden die Patienten zugeordnet, deren Tumoren einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem *keine* Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen, zugeordnet.

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.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine spezifischen Prävalenz- und Inzidenz-Daten vor. Zur Ableitung der Patientenzahlen wurde ein epidemiologisches Modell entwickelt, das auf relevanten epidemiologischen Zahlen aus öffentlichen Quellen basiert (Inzidenz von Patienten mit Ösophaguskarzinomen, Anteile von Ösophaguskarzinomen mit plattenepithelialer Histologie).

Ausgehend von der Gesamtzahl der Patienten mit Ösophaguskarzinomen wurde die Zielpopulation schrittweise gemäß Abbildung 3-4 berechnet. Die Zielpopulation wird auf Grundlage der Inzidenz unter Berücksichtigung des raschen Krankheitsverlaufs abgeleitet. Zunächst wurden die Anteile der Patienten für jeden Berechnungsschritt ermittelt und diese dann auf die Anzahl der Patienten aus dem vorherigen Schritt übertragen. Die abschließende Quantifizierung ist in Tabelle 3-6 zusammengefasst [89].

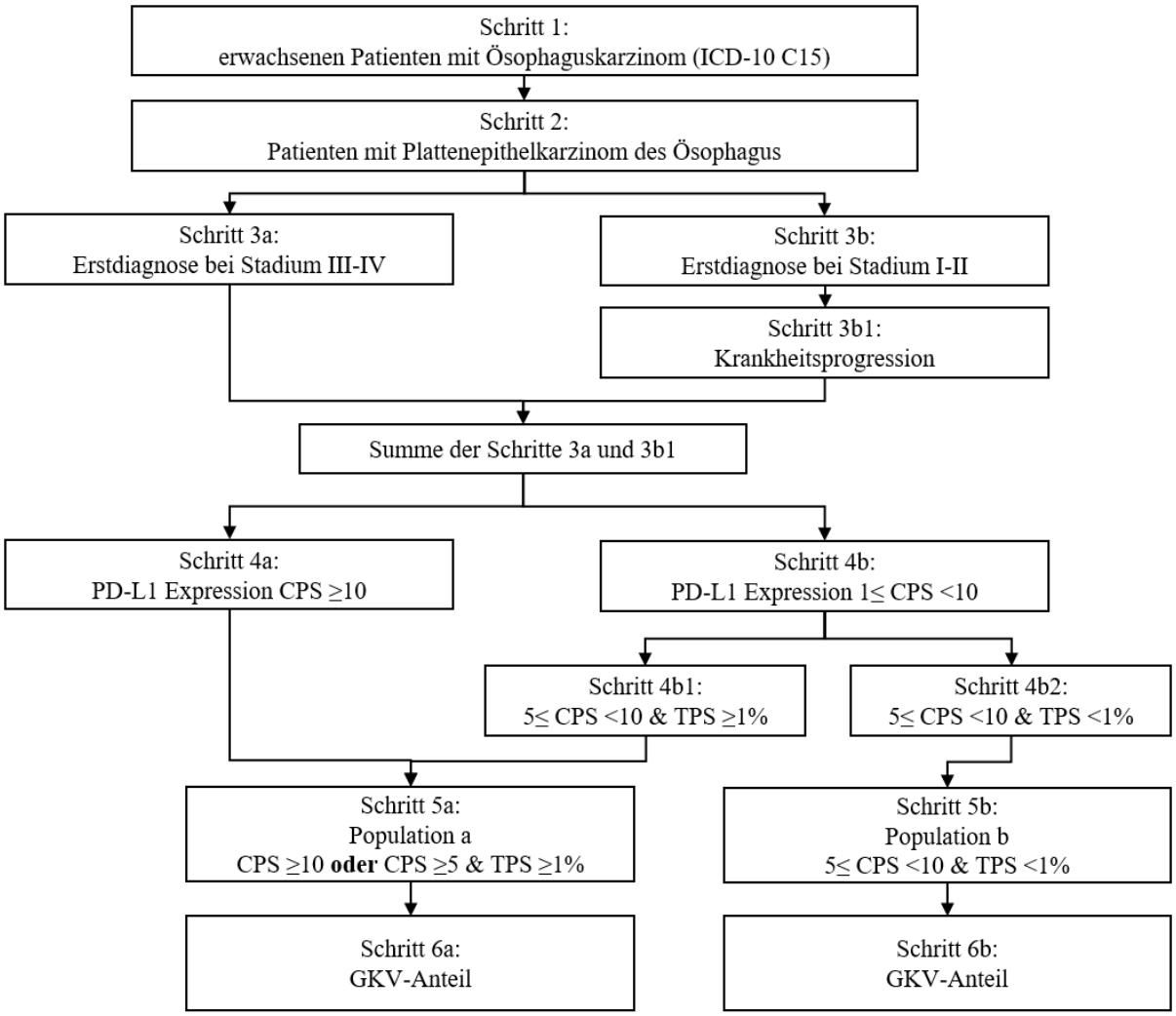


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

Schritt 1: Anzahl der erwachsenen Patienten mit Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15)

Basierend auf der Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2025 (41 178 600 Männer und 42 252 600 Frauen) und den Inzidenzraten für das Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) im Jahr 2023, die 14,2 pro 100 000 Männer und 4,2 pro 100 000 Frauen betragen (Tabelle 3-3), ergibt sich eine geschätzte Zahl von 5 848 neu diagnostizierten Männern und 1 775 Frauen mit Ösophaguskarzinom [86; 90]. Die resultierende Patientenzahl entspricht den Fallzahlen für das letzte verfügbare Jahr 2023 (Tabelle 3-3). Da die Inzidenz auf die Gesamtbevölkerung bezogen ist und aufgrund der geringen Inzidenz im Kindesalter (Abschnitt 3.2.3), kann die Berechnung des Anteils erwachsener Patienten im Rahmen der Analyse vernachlässigt werden.

Insgesamt ergibt sich für das Jahr 2025 eine geschätzte Anzahl von **7 623 neuerkrankten Patienten mit Ösophaguskarzinom**.

Schritt 2: Anzahl der Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Der Anteil der Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wird auf Basis des Berichts „Krebs in Deutschland für 2021 – 2023“ hergeleitet, der gemeinsam vom RKI und dem DKR herausgegeben wurde [2]. Da die Auswertung repräsentativ für ganz Deutschland ist, wurde auf die Nutzung weiterer Quellen, wie einzelner Landeskrebsregister, verzichtet.

Für die Plattenepithelhistologie wird ein Anteil von 42 % berichtet [2]. Ausgehend von 7 623 inzidenten Patienten mit Ösophaguskarzinomen, ergibt sich daraus eine geschätzte Anzahl von **3 202 neuerkrankten Patienten** mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Schritt 3: Anzahl der Patienten im nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Stadium

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Serplulimab umfasst Patienten, die sich in einem nicht resezierbaren, fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadium III) oder in einem metastasierten Stadium (UICC-Stadium IV) der Erkrankung befinden. Zusätzlich umfasst das zugelassene Anwendungsgebiet auch Patienten, die sich initial im frühen Krankheitsstadium (UICC I/II) befinden und im Krankheitsverlauf eine Progression entwickeln (siehe Abbildung 3-4).

Schritt 3a: Patienten mit Erstdiagnose bei UICC-Stadium III oder IV

Eine Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) zeigt die detaillierte Verteilung der UICC-Stadien I-IV bei Erstdiagnose des ESCC (Abbildung 3-3) [88]. Gemäß dieser Auswertung befinden sich 62,7 % der ESCC-Patienten bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (UICC-Stadien III oder IV) [88]. Diese Quelle wurde bereits in den früheren Verfahren des ESCC verwendet und die Auswertung wurde vom IQWiG und G-BA bereits akzeptiert [42; 91].

Ausgehend von 3 202 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ergibt sich daraus eine geschätzte Anzahl von 2 008 Patienten, die bei Erstdiagnose den UICC-Stadien III oder IV zugewiesen werden.

Schritt 3b und Schritt 3b1: Patienten mit Krankheitsprogression nach Erstdiagnose in UICC-Stadium I oder II

Basierend auf der bereits oben verwendeten Auswertung der ADT befinden sich 37,3 % der Patienten mit ESCC bei Erstdiagnose im UICC-Stadium I oder II [88], insgesamt somit 1 195 Patienten (Schritt 3b).

Eine Analyse des Tumorregisters München mit insgesamt 4 046 Patienten mit Ösophaguskarzinom aus den Diagnosejahren 1998 bis 2020 analysierte die Zeit bis zum ersten Progressionsereignis (z. B. Lokalrezidiv, lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastase) [92]. Nach fünf Jahren lag die kumulative Inzidenz für ein erstes Progressionsereignis bei 67,9 % [92]. Diese Quelle wurde bereits in den früheren Verfahren des ESCC verwendet und die Auswertung wurde vom IQWiG und G-BA bereits akzeptiert [42; 91].

Daraus ergibt sich eine geschätzte Anzahl von 812 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer

Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen erfahren (Schritt 3b1).

Für das Jahr 2025 ergibt sich somit eine geschätzte Gesamtzahl von **2 820 neuerkrankten Patienten** mit einem nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten ESCC.

Schritt 4: Anzahl der Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit positivem PD-L1-Status wurden Daten aus mehreren Quellen herangezogen (siehe Tabelle 3-7). In die Analyse wurden ausschließlich Patienten mit verfügbaren PD-L1-Messwerten einbezogen; Patienten mit unbekanntem Testergebnis wurden nicht berücksichtigt. Da in randomisierten Studien und Metaanalysen die PD-L1-Expression häufig anhand der Kategorien CPS ≥ 10 und $1 \leq \text{CPS} < 10$ stratifiziert wurde, erfolgte zunächst eine entsprechende Einteilung der Patientengruppen. Um den Anteil PD-L1-positiver Patienten korrekt bestimmen zu können, wurden für die Analyse ausschließlich Studien berücksichtigt, die sowohl PD-L1-positive als auch PD-L1-negative Patienten einschlossen. Zur Bestimmung der Spanne wurden jeweils der höchste und der niedrigste Gesamtwert herangezogen.

Tabelle 3-7: Anteil der ESCC-Patienten mit positivem PD-L1-Status

Quelle/Referenz	Anteil CPS ≥ 10	Anteil 1 ≤ CPS < 10
Sun et al., 2021 [52]	52,2 %	NA
Zhao et al., 2023 [41]	36,7 %	NA
Xue et al., 2025 [93]	42,9 %	NA
Xu et al, 2022 [94]	42,5 %	43,2 %
Wang et al., 2022 [79]	43,4 %	38,7 %
Spanne	**36,7 % – 52,2 %**	**38,7 % – 43,2 %**
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Daraus ergeben sich **1 035 – 1 473 Patienten**, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 10 exprimieren (Schritt 4a), und **1 092 – 1 219 Patienten**, deren Tumoren PD-L1 mit einem 1 ≤ CPS < 10 exprimieren (Schritt 4b).

Schritt 4b1 und 4b2: Anzahl der Patienten, deren Tumore einen 5≤ CPS < 10 und TPS ≥ 1% oder TPS < 1% aufweisen

Die Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinienbehandlung teilen sich gemäß G-BA und entsprechend der Zulassung in zwei Populationen auf [95]. Die Population a umfasst Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore einen CPS ≥ 5 und zudem eine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen

oder deren Tumoren unabhängig von der Tumorzell-PD-L1-Expression einen CPS ≥ 10 aufweisen und die Population b beinhaltet Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen (TPS < 1%).

Der Anteil der Patienten mit 5 ≤ CPS < 10 und TPS ≥ 1 % bzw. 5 ≤ CPS < 10 und TPS < 1 % in der Gruppe mit 1 ≤ CPS < 10 wurde auf Grundlage der Patientencharakteristika zu Studienbeginn in der ASTRUM-007-Studie bestimmt [96]. Die Analyse ergab, dass 19,4 % der Patienten in dieser Gruppe Tumoren mit 5≤ CPS <10 und TPS ≥ 1 % und 13,2 % der Patienten Tumoren mit 5≤ CPS <10 und TPS < 1% aufwiesen.

In Bezug auf die Patientenpopulation ergeben sich **211 – 236 Patienten**, deren Tumoren PD-L1 mit einem 5 ≤ CPS < 10 und TPS ≥ 1 % exprimieren (Schritt 4b1), und **144 – 161 Patienten**, deren Tumoren PD-L1 mit einem 5 ≤ CPS < 10 und TPS < 1 % exprimieren (Schritt 4b2).

Schritt 5: Anzahl der Patienten in Population a und Population b

Die Anzahl der Patienten in Population a (d. h. Patienten, deren Tumore einen CPS ≥ 5 und zudem eine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen oder deren Tumoren unabhängig von der Tumorzell-PD-L1-Expression einen CPS ≥ 10 aufweisen) ist die Summe der in Schritt 4a und Schritt 4b1 ermittelten Patientenzahlen (siehe Abbildung 3-4) und beträgt **1 246 – 1 709 Patienten**. Die Anzahl der Patienten in Population b (Patienten, deren Tumore einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen) entspricht der Anzahl der in Schritt 4b2 ermittelten Patienten und beträgt somit **144 – 161 Patienten**.

Schritt 6: GKV-Anteil

Im letzten Schritt wurde berechnet, wie viele der Patienten der Zielpopulation in der GKV versichert sind. Dafür wurde basierend auf den GKV-Mitgliederzahlen und der Gesamtbevölkerung Deutschlands für das Jahr 2025 ein Anteil von 89,31 % herangezogen [90; 97]. Ausgehend von einem GKV-Versichertenanteil von 89,31 % und der Anzahl der Patienten aus dem vorangegangenem Herleitungsschritt 5 ergeben sich **1 113 – 1 526 GKV-Patienten in Population a** und **129 – 144 GKV-Patienten in Population b** (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation von Serplulimab

Schritte	**Anteil**	**Anzahl**
Bevölkerung in Deutschland gesamt[1]		83 431 200
davon Männer		41 178 600
davon Frauen		42 252 600
GKV-Versicherte gesamt[2]		74 512 362
Schritt 1: Erwachsene Patienten mit Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15), Inzidenz pro 100 000[3]		
Männer	14,2	5 848
Frauen	4,2	1 775

Schritte	**Anteil**	**Anzahl**
Gesamt		7 623
Schritt 2: Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus[4]		
Plattenepithelkarzinome	42,0	3 202
Schritt 3: Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Stadium		
Schritt 3a: Erstdiagnose bei UICC-Stadium III + IV[5]	62,7	2 008
Schritt 3b: Erstdiagnose bei UICC-Stadium I + II[5]	37,3	1 195
Krankheitsprogression (5-Jahres-Inzidenz)[6]	67,9	812
Gesamt		2 820
Schritt 4: Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren		
Hohe PD-L1-Expression (CPS ≥10)[7]	36,7 – 52,2	1 035 – 1 473
Niedrige PD-L1-Expression (1≤ CPS <10)[7]	38,7 – 43,2	1 092 – 1 219
5≤ CPS <10 & TPS ≥1%[8]	19,4	211 – 236
5≤ CPS <10 & TPS <1%[8]	13,2	144 – 161
Aufteilung Population anhand der PD-L1-Expression		
Population a) CPS ≥10 oder CPS ≥5 und TPS ≥1%		1 246 – 1 709
Population b) 5≤ CPS <10 und TPS <1%		144 – 161
GKV-Patienten im AWG[2]		
Population a) CPS ≥10 oder CPS ≥5 und TPS ≥1%	89,31	1 113 – 1 526
Population b) 5≤ CPS <10 & TPS <1%	89,31	129 – 144
Gesamt		**1 242 – 1 670**

[1] Destatis 2025 [90]
[2] BMG 2026 [97]
[3] ZfKD [86]
[4] RKI 2025, Krebs in Deutschland für 2021 – 2023. 15. Ausgabe [2]
[5] Hummel R., 2020 [88]
[6] Tumorregister München 2022 [92]
[7] Die Spanne wurde auf Grundlage der Tabelle 3-7 übernommen.
[8] ASTRUM-007-Studie [96]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [89]

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 Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15) in Deutschland ist in den letzten zwei Jahrzehnten, insbesondere bei Frauen, stetig gestiegen [86]. In den letzten fünf Jahren mit verfügbaren Daten zeigen die Raten jedoch sowohl bei Frauen als auch bei Männern eine

Stabilisierung (siehe Tabelle 3-9). Sofern sich die Bevölkerungsstruktur in Deutschland in den kommenden Jahren nicht wesentlich verändert, ist innerhalb der nächsten fünf Jahre nicht mit einer signifikanten Veränderung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu rechnen.

Tabelle 3-9: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15) in Deutschland in 2018-2023

Jahre	Inzidenz, Rohe Rate pro 100 000 Einwohner	
	Geschlecht	
	weiblich	männlich
2018	4,2	14,0
2019	4,0	14,8
2020	4,3	14,1
2021	4,3	14,4
2022	4,4	14,4
2023	4,2	14,2
Quelle: [86] Gewählte Filter: Altersgruppen: 0 - 85+ / Diagnose: Speiseröhre (C15) / Geschlecht: männlich, weiblich / Jahre: 2018 - 2023 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Serplulimab (HETRONIFLY®)	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 5 exprimieren	Nicht quantifizierbar	1 242 – 1 670
	Population a) PD-L1 CPS ≥ 5 und	Nicht quantifizierbar	1 113 – 1 526

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
	Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % oder PD-L1 CPS ≥ 10 unabhängig von der Tumorzell-PD-L1-Expression		
	Population b) PD-L1 CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 %	Nicht quantifizierbar	129 – 144
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die 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 3-8). Wie in Modul 4B 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 zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 5 exprimieren, 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.

Die Informationen zum Krankheitsbild und -verlauf sind das Ergebnis eines allgemeinen Literaturüberblicks. Angaben zur Bevölkerung basieren auf den Daten des statistischen Bundesamts, Angaben zur Anzahl der GKV-Versicherten basieren auf der amtlichen Mitgliederstatistik des Bundesgesundheitsministeriums. Angaben zu Inzidenz, Risikofaktoren, Metastasierungs- und Rezidivraten wurden gezielt in MEDLINE und anderen öffentlich zugänglichen Quellen wie unter anderem den Internetseiten des G-BA und des Zentrums für Krebsregisterdaten gesucht. Alle Berechnungsschritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation finden sich in einer Excel-Tabelle [89].

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. Robert Koch-Institut (RKI) 2025. Krebs in Deutschland für 2021 – 2023. 15. Ausgabe.
3. Abnet, C. C., Arnold, M. & Wei, W. Q. 2018. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology,* 154**,** 360–73.
4. Encinas de la Iglesia, J., Corral de la Calle, M. A., Fernández Pérez, G. C., Ruano Pérez, R. & Álvarez Delgado, A. 2016. Esophageal cancer: anatomic particularities, staging, and imaging techniques. *Radiologia,* 58**,** 352–65.
5. Wang, Y., Yang, W., Wang, Q. & Zhou, Y. 2023. Mechanisms of esophageal cancer metastasis and treatment progress. *Front Immunol,* 14**,** 1206504.
6. Wang, Y., Zhu, L., Xia, W. & Wang, F. 2018. Anatomy of lymphatic drainage of the esophagus and lymph node metastasis of thoracic esophageal cancer. *Cancer Manag Res,* 10**,** 6295–303.
7. Ai, D., Zhu, H., Ren, W., Chen, Y., Liu, Q., Deng, J., Ye, J., Fan, J. & Zhao, K. 2017. Patterns of distant organ metastases in esophageal cancer: a population-based study. *J Thorac Dis,* 9**,** 3023–30.
8. Wu, S. G., Zhang, W. W., Sun, J. Y., Li, F. Y., Lin, Q. & He, Z. Y. 2018. Patterns of Distant Metastasis Between Histological Types in Esophageal Cancer. *Front Oncol,* 8**,** 302.
9. Cummings, D., Wong, J., Palm, R., Hoffe, S., Almhanna, K. & Vignesh, S. 2021. Epidemiology, Diagnosis, Staging and Multimodal Therapy of Esophageal and Gastric Tumors. *Cancers (Basel),* 13.
10. Sung, J., Lin, D., Fitzgerald, R., Sharma, P., Law, S. & Ilson, D. 2025. Carcinoma of Esophagus. *J Gastroenterol Hepatol,* 40**,** 1861–75.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Leitlinie 2023. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Version 4.0 – Dezember 2023 - AWMF-Registernummer: 021-023OL.
12. onkopedia 2025. onkopedia Leitlinien - Ösophaguskarzinom - ICD-10: C15.-.
13. Wang, G. Q., Abnet, C. C., Shen, Q., Lewin, K. J., Sun, X. D., Roth, M. J., Qiao, Y. L., Mark, S. D., Dong, Z. W., Taylor, P. R. & Dawsey, S. M. 2005. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut,* 54**,** 187–92.
14. Businello, G., Parente, P., Mastracci, L., Pennelli, G., Traverso, G., Milione, M., Bellan, E., Michelotto, M., Kotsafti, A., Grillo, F. & Fassan, M. 2020. The Pathologic and Molecular Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinogenesis. *Cancers (Basel),* 12.
15. Jain, S. & Dhingra, S. 2017. Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus. *Ann Cardiothorac Surg,* 6**,** 99–109.
16. Chen, X. X., Zhong, Q., Liu, Y., Yan, S. M., Chen, Z. H., Jin, S. Z., Xia, T. L., Li, R. Y., Zhou, A. J., Su, Z., Huang, Y. H., Huang, Q. T., Huang, L. Y., Zhang, X., Zhao, Y. N., Yun, J. P., Wu, Q. L., Lin, D. X., Bai, F. & Zeng, M. S. 2017. Genomic comparison

of esophageal squamous cell carcinoma and its precursor lesions by multi-region whole-exome sequencing. *Nat Commun,* 8**,** 524.
17. Tong, X., Jin, M., Wang, L., Zhang, D., Yin, Y. & Shen, Q. 2024. Prognostic biomarkers for immunotherapy in esophageal cancer. *Front Immunol,* 15**,** 1420399.
18. Liu, Z., Sun, L., Cai, L., Guo, M., Xu, G., Liu, S., Zheng, G., Wang, Q., Lian, X., Feng, F. & Zhang, H. 2022. Clinicopathological and prognostic values of PD-L1 expression in oesophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of 31 studies with 5368 patients. *Postgrad Med J,* 98**,** 948–57.
19. Baretton, G. B., Lordick, F., Gaiser, T., Hofheinz, R., Horst, D., Lorenzen, S., Moehler, M., Röcken, C., Schirmacher, P., Stahl, M., Thuss-Patience, P. & Tiemann, K. 2023. Standardized and quality-assured predictive PD-L1 testing in the upper gastrointestinal tract. *J Cancer Res Clin Oncol,* 149**,** 16231–8.
20. Guo, W., Wang, P., Li, N., Shao, F., Zhang, H., Yang, Z., Li, R., Gao, Y. & He, J. 2018. Prognostic value of PD-L1 in esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Oncotarget,* 9**,** 13920–33.
21. DiSiena, M., Perelman, A., Birk, J. & Rezaizadeh, H. 2021. Esophageal Cancer: An Updated Review. *South Med J,* 114**,** 161–8.
22. Stiles, B. M., Mirza, F., Coppolino, A., Port, J. L., Lee, P. C., Paul, S. & Altorki, N. K. 2011. Clinical T2-T3N0M0 esophageal cancer: the risk of node positive disease. *Ann Thorac Surg,* 92**,** 491–6; discussion 6–8.
23. Nakamura, J., Manabe, N., Yamatsuji, T., Fujiwara, Y., Murao, T., Ayaki, M., Fujita, M., Shiotani, A., Ueno, T., Monobe, Y., Akiyama, T., Haruma, K., Naomoto, Y. & Hata, J. 2022. Subjective factors affecting prognosis of 469 patients with esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study of endoscopic screening. *BMC Gastroenterol,* 22**,** 319.
24. Zhang, Y., Xu, W., Wu, M., Li, Y., Chen, G., Cheng, Y., Sun, X., Yang, L. & Zhou, S. 2024. Survival risk stratification based on prognosis nomogram to identify patients with esophageal squamous cell carcinoma who may benefit from postoperative adjuvant therapy. *BMC Cancer,* 24**,** 1330.
25. Lundberg, E., Lagergren, P., Mattsson, F. & Lagergren, J. 2022. Life Expectancy in Survivors of Esophageal Cancer Compared with the Background Population. *Ann Surg Oncol,* 29**,** 2805–11.
26. He, M., Qi, Z., Qiu, R., Hu, Y., Li, J., Li, Y. & Wang, Y. 2021. Correlates of Long-Term Survival of Patients with pN+ Esophageal Squamous Cell Carcinoma after Esophagectomy. *J Oncol,* 2021**,** 6675691.
27. Ajani, J. A., D'Amico, T. A., Bentrem, D. J., Cooke, D., Corvera, C., Das, P., Enzinger, P. C., Enzler, T., Farjah, F., Gerdes, H., Gibson, M., Grierson, P., Hofstetter, W. L., Ilson, D. H., Jalal, S., Keswani, R. N., Kim, S., Kleinberg, L. R., Klempner, S., Lacy, J., Licciardi, F., Ly, Q. P., Matkowskyj, K. A., McNamara, M., Miller, A., Mukherjee, S., Mulcahy, M. F., Outlaw, D., Perry, K. A., Pimiento, J., Poultsides, G. A., Reznik, S., Roses, R. E., Strong, V. E., Su, S., Wang, H. L., Wiesner, G., Willett, C. G., Yakoub, D., Yoon, H., McMillian, N. R. & Pluchino, L. A. 2023. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw,* 21**,** 393–422.
28. Rice, T. W., Patil, D. T. & Blackstone, E. H. 2017. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg,* 6**,** 119–30.

29. Dolled-Filhart, M., Roach, C., Toland, G., Stanforth, D., Jansson, M., Lubiniecki, G. M., Ponto, G. & Emancipator, K. 2016. Development of a Companion Diagnostic for Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer Using Immunohistochemistry for Programmed Death Ligand-1. *Arch Pathol Lab Med,* 140**,** 1243–9.
30. Hui, R., Garon, E. B., Goldman, J. W., Leighl, N. B., Hellmann, M. D., Patnaik, A., Gandhi, L., Eder, J. P., Ahn, M. J., Horn, L., Felip, E., Carcereny, E., Rangwala, R., Lubiniecki, G. M., Zhang, J., Emancipator, K., Roach, C. & Rizvi, N. A. 2017. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial. *Ann Oncol,* 28**,** 874–81.
31. Kulangara, K., Hanks, D. A., Waldroup, S., Peltz, L., Shah, S., Roach, C., Juco, J. W., Emancipator, K. & Stanforth, D. 2017. Development of the combined positive score (CPS) for the evaluation of PD-L1 in solid tumors with the immunohistochemistry assay PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. *Journal of Clinical Oncology*.
32. Liu, C., Fang, F., Kong, Y. & ElGabry, E. A. 2023. Tumor Area Positivity (TAP) score of programmed death-ligand 1 (PD-L1): a novel visual estimation method for combined tumor cell and immune cell scoring. *Diagn Pathol,* 18**,** 48.
33. Marletta, S., Fusco, N., Munari, E., Luchini, C., Cimadamore, A., Brunelli, M., Querzoli, G., Martini, M., Vigliar, E., Colombari, R., Girolami, I., Pagni, F. & Eccher, A. 2022. Atlas of PD-L1 for Pathologists: Indications, Scores, Diagnostic Platforms and Reporting Systems. *J Pers Med,* 12.
34. Yoon, H. H., Jin, Z., Kour, O., Kankeu Fonkoua, L. A., Shitara, K., Gibson, M. K., Prokop, L. J., Moehler, M., Kang, Y. K., Shi, Q. & Ajani, J. A. 2022. Association of PD-L1 Expression and Other Variables With Benefit From Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol,* 8**,** 1456–65.
35. Noori, M., Yousefi, A. M., Zali, M. R. & Bashash, D. 2022. Predictive value of PD-L1 expression in response to immune checkpoint inhibitors for esophageal cancer treatment: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol,* 12**,** 1021859.
36. Formica, V., Morelli, C., Fornaro, L., Riondino, S., Rofei, M., Fontana, E., Smyth, E. C., Roselli, M. & Arkenau, H. T. 2024. PD-L1 thresholds predict efficacy of immune checkpoint inhibition in first-line treatment of advanced gastroesophageal adenocarcinoma. A systematic review and meta-analysis of seven phase III randomized trials. *ESMO Open,* 9**,** 103967.
37. Gu, L., Huang, T., Qiu, S., Hong, J., Fu, R., Ni, C., Dai, S., Chen, P. & He, N. 2022. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced gastroesophageal cancer: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials. *Front Pharmacol,* 13**,** 1009254.
38. Huo, G., Liu, W. & Chen, P. 2023. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in gastric or gastro-oesophageal junction cancer based on clinical characteristics: a meta-analysis. *BMC Cancer,* 23**,** 143.
39. Leone, A. G., Petrelli, F., Ghidini, A., Raimondi, A., Smyth, E. C. & Pietrantonio, F. 2022. Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score. *ESMO Open,* 7**,** 100380.
40. Ren, W., Zhang, H., Li, Y., Sun, W., Peng, H., Guo, H., Hou, T., Wang, M., Hu, Z., Wu, T. & Liu, B. 2025. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors as first-line treatment for esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol,* 16**,** 1563300.

41. Zhao, S., Hu, X., Zhou, P., Li, A., Chen, L., Wang, D., He, J. & Jiang, Y. 2023. Molecular profiles of different PD-L1 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Biol Ther,* 24**,** 2256927.
42. 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: Plattenepithel karzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression TAP-Score ≥ 5 %, Erstlinie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) - Vom 18. Juni 2025.
43. Ahn, D., Sidel, M., Panattoni, L., Sacks, N., Hernandez, J. & Villacorta, R. 2022. Real-world outcomes in patients with first-line and second-line therapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Future Oncol,* 18**,** 3419–33.
44. Ilson, D. H. 2008. Esophageal cancer chemotherapy: recent advances. *Gastrointest Cancer Res,* 2**,** 85–92.
45. Grünberger, B., Raderer, M., Schmidinger, M. & Hejna, M. 2007. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. *Anticancer Res,* 27**,** 2705–14.
46. Yun, T., Han, J. Y., Lee, J. S., Choi, H. L., Kim, H. Y., Nam, B. H. & Kim, H. T. 2011. Phase II study of weekly paclitaxel and capecitabine in patients with metastatic or recurrent esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer,* 11**,** 385.
47. Sun, X., Han, S., Gu, F., Lin, G., Wang, Z., Wang, Y. & Xu, Y. 2016. A Retrospective Comparison of Taxane and Fluorouracil-based Chemoradiotherapy in Patients with Inoperable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J Cancer,* 7**,** 1066–73.
48. Hu, G., Wang, Z., Wang, Y., Zhang, Q., Tang, N., Guo, J., Liu, L. & Han, X. 2016. Comparison of cisplatinum/paclitaxel with cisplatinum/5-fluorouracil as first-line therapy for nonsurgical locally advanced esophageal squamous cell carcinoma patients. *Drug Des Devel Ther,* 10**,** 2129–36.
49. Kato, K., Cho, B. C., Takahashi, M., Okada, M., Lin, C. Y., Chin, K., Kadowaki, S., Ahn, M. J., Hamamoto, Y., Doki, Y., Yen, C. C., Kubota, Y., Kim, S. B., Hsu, C. H., Holtved, E., Xynos, I., Kodani, M. & Kitagawa, Y. 2019. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol,* 20**,** 1506–17.
50. Kojima, T., Shah, M. A., Muro, K., Francois, E., Adenis, A., Hsu, C. H., Doi, T., Moriwaki, T., Kim, S. B., Lee, S. H., Bennouna, J., Kato, K., Shen, L., Enzinger, P., Qin, S. K., Ferreira, P., Chen, J., Girotto, G., de la Fouchardiere, C., Senellart, H., Al-Rajabi, R., Lordick, F., Wang, R., Suryawanshi, S., Bhagia, P., Kang, S. P. & Metges, J. P. 2020. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol,* 38**,** 4138–48.
51. Doki, Y., Ajani, J. A., Kato, K., Xu, J., Wyrwicz, L., Motoyama, S., Ogata, T., Kawakami, H., Hsu, C. H., Adenis, A., El Hajbi, F., Di Bartolomeo, M., Braghiroli, M. I., Holtved, E., Ostoich, S. A., Kim, H. R., Ueno, M., Mansoor, W., Yang, W. C., Liu, T., Bridgewater, J., Makino, T., Xynos, I., Liu, X., Lei, M., Kondo, K., Patel, A., Gricar, J., Chau, I. & Kitagawa, Y. 2022. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med,* 386**,** 449–62.
52. Sun, J. M., Shen, L., Shah, M. A., Enzinger, P., Adenis, A., Doi, T., Kojima, T., Metges, J. P., Li, Z., Kim, S. B., Cho, B. C., Mansoor, W., Li, S. H., Sunpaweravong, P., Maqueda, M. A., Goekkurt, E., Hara, H., Antunes, L., Fountzilas, C., Tsuji, A., Oliden,

V. C., Liu, Q., Shah, S., Bhagia, P. & Kato, K. 2021. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet,* 398**,** 759–71.

53. European Medicines Agency (EMA) 2024. Assessment report - Hetronifly - International non-proprietary name: serplulimab - Procedure No. EMEA/H/C/006170/0000. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hetronifly.
54. European Medicines Agency (EMA) 2026. CHMP extension of indication variation assessment report - International non-proprietary name: serplulimab - Procedure No. EMA/VR/0000284402 - 26 March 2026 - EMADOC-1700519818-2976092 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
55. 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.
56. Song, Y., Zhang, B., Xin, D., Kou, X., Tan, Z., Zhang, S., Sun, M., Zhou, J., Fan, M., Zhang, M., Song, Y., Li, S., Yuan, Y., Zhuang, W., Zhang, J., Zhang, L., Jiang, H., Gu, K., Ye, H., Ke, Y., Li, J., Wang, Q., Zhu, J. & Huang, J. 2023. First-line serplulimab or placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind phase 3 trial. *Nat Med,* 29**,** 473–82.
57. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 4.2025 - August 22, 2025.
58. 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.
59. Sharpe, A. H. & Pauken, K. E. 2018. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol,* 18**,** 153–67.
60. Patsoukis, N., Bardhan, K., Chatterjee, P., Sari, D., Liu, B., Bell, L. N., Karoly, E. D., Freeman, G. J., Petkova, V., Seth, P., Li, L. & Boussiotis, V. A. 2015. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation. *Nat Commun,* 6**,** 6692.
61. Jiang, Y., Li, Y. & Zhu, B. 2015. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell death & disease,* 6**,** e1792–e.
62. Hui, E., Cheung, J., Zhu, J., Su, X., Taylor, M. J., Wallweber, H. A., Sasmal, D. K., Huang, J., Kim, J. M., Mellman, I. & Vale, R. D. 2017. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science,* 355**,** 1428–33.
63. Kamphorst, A. O., Wieland, A., Nasti, T., Yang, S., Zhang, R., Barber, D. L., Konieczny, B. T., Daugherty, C. Z., Koenig, L., Yu, K., Sica, G. L., Sharpe, A. H., Freeman, G. J., Blazar, B. R., Turka, L. A., Owonikoko, T. K., Pillai, R. N., Ramalingam, S. S., Araki, K. & Ahmed, R. 2017. Rescue of exhausted CD8 T cells by PD-1-targeted therapies is CD28-dependent. *Science,* 355**,** 1423–7.
64. Nagasaki, J., Inozume, T., Sax, N., Ariyasu, R., Ishikawa, M., Yamashita, K., Kawazu, M., Ueno, T., Irie, T., Tanji, E., Morinaga, T., Honobe, A., Ohnuma, T., Yoshino, M., Iwata, T., Kawase, K., Sasaki, K., Hanazawa, T., Kochin, V., Kawamura, T., Matsue, H., Hino, M., Mano, H., Suzuki, Y., Nishikawa, H. & Togashi, Y. 2022. PD-1 blockade

therapy promotes infiltration of tumor-attacking exhausted T cell clonotypes. *Cell Rep,* 38**,** 110331.

65. Sun, L., Zhang, L., Yu, J., Zhang, Y., Pang, X., Ma, C., Shen, M., Ruan, S., Wasan, H. S. & Qiu, S. 2020. Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 inhibitors for the treatment of advanced or metastatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep,* 10**,** 2083.
66. Roussos, P. & Migkou, M. 2024. Impact of PD-1/PD-L1 inhibitors on survival in stage III non-small-cell lung cancer: A systematic review. *Cancer Pathog Ther,* 2**,** 155–63.
67. Topalian, S. L., Sznol, M., McDermott, D. F., Kluger, H. M., Carvajal, R. D., Sharfman, W. H., Brahmer, J. R., Lawrence, D. P., Atkins, M. B., Powderly, J. D., Leming, P. D., Lipson, E. J., Puzanov, I., Smith, D. C., Taube, J. M., Wigginton, J. M., Kollia, G. D., Gupta, A., Pardoll, D. M., Sosman, J. A. & Hodi, F. S. 2014. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol,* 32**,** 1020–30.
68. Jenkins, R. W., Barbie, D. A. & Flaherty, K. T. 2018. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer,* 118**,** 9–16.
69. Vesely, M. D., Zhang, T. & Chen, L. 2022. Resistance Mechanisms to Anti-PD Cancer Immunotherapy. *Annu Rev Immunol,* 40**,** 45–74.
70. Wu, J., Zhang, S., Yu, S., An, G., Wang, Y., Yu, Y., Liang, L., Wang, Y., Xu, X., Xiong, Y., Shao, D., Shi, Z., Li, N., Wang, J., Jin, D., Liu, T. & Cui, Y. 2024. Nivolumab plus anlotinib hydrochloride in advanced gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma: the phase II OASIS trial. *Nat Commun,* 15**,** 8876.
71. Sharma, P., Goswami, S., Raychaudhuri, D., Siddiqui, B. A., Singh, P., Nagarajan, A., Liu, J., Subudhi, S. K., Poon, C., Gant, K. L., Herbrich, S. M., Anandhan, S., Islam, S., Amit, M., Anandappa, G. & Allison, J. P. 2023. Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions. *Cell,* 186**,** 1652–69.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Ramos-Casals, M. & Sisó-Almirall, A. 2024. Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors. *Ann Intern Med,* 177**,** Itc17–itc32.
76. 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.
77. 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.

78. Luo, H., Lu, J., Bai, Y., Mao, T., Wang, J., Fan, Q., Zhang, Y., Zhao, K., Chen, Z., Gao, S., Li, J., Fu, Z., Gu, K., Liu, Z., Wu, L., Zhang, X., Feng, J., Niu, Z., Ba, Y., Zhang, H., Liu, Y., Zhang, L., Min, X., Huang, J., Cheng, Y., Wang, D., Shen, Y., Yang, Q., Zou, J. & Xu, R. H. 2021. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial. *Jama,* 326**,** 916–25.
79. Wang, Z. X., Cui, C., Yao, J., Zhang, Y., Li, M., Feng, J., Yang, S., Fan, Y., Shi, J., Zhang, X., Shen, L., Shu, Y., Wang, C., Dai, T., Mao, T., Chen, L., Guo, Z., Liu, B., Pan, H., Cang, S., Jiang, Y., Wang, J., Ye, M., Chen, Z., Jiang, D., Lin, Q., Ren, W., Wang, J., Wu, L., Xu, Y., Miao, Z., Sun, M., Xie, C., Liu, Y., Wang, Q., Zhao, L., Li, Q., Huang, C., Jiang, K., Yang, K., Li, D., Liu, Y., Zhu, Z., Chen, R., Jia, L., Li, W., Liao, W., Liu, H. X., Ma, D., Ma, J., Qin, Y., Shi, Z., Wei, Q., Xiao, K., Zhang, Y., Zhang, Y., Chen, X., Dai, G., He, J., Li, J., Li, G., Liu, Y., Liu, Z., Yuan, X., Zhang, J., Fu, Z., He, Y., Ju, F., Liu, Z., Tang, P., Wang, T., Wang, W., Zhang, J., Luo, X., Tang, X., May, R., Feng, H., Yao, S., Keegan, P., Xu, R. H. & Wang, F. 2022. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell,* 40**,** 277–88.e3.
80. Katsumata, N., Yasuda, M., Takahashi, F., Isonishi, S., Jobo, T., Aoki, D., Tsuda, H., Sugiyama, T., Kodama, S., Kimura, E., Ochiai, K. & Noda, K. 2009. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet,* 374**,** 1331–8.
81. Del Mastro, L., De Placido, S., Bruzzi, P., De Laurentiis, M., Boni, C., Cavazzini, G., Durando, A., Turletti, A., Nisticò, C., Valle, E., Garrone, O., Puglisi, F., Montemurro, F., Barni, S., Ardizzoni, A., Gamucci, T., Colantuoni, G., Giuliano, M., Gravina, A., Papaldo, P., Bighin, C., Bisagni, G., Forestieri, V. & Cognetti, F. 2015. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet,* 385**,** 1863–72.
82. de Gramont, A., Bosset, J. F., Milan, C., Rougier, P., Bouché, O., Etienne, P. L., Morvan, F., Louvet, C., Guillot, T., François, E. & Bedenne, L. 1997. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol,* 15**,** 808–15.
83. 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.
84. Qin, S., Li, J., Zhong, H., Jin, C., Chen, L., Yuan, X., Fan, Q., Chen, K., Cao, P., Xiao, J., Jiang, D., Zhang, T., Zhang, H., Wang, X., Wang, W., Han, L., Wang, Q. & Zhu, J. 2022. Serplulimab, a novel anti-PD-1 antibody, in patients with microsatellite instability-high solid tumours: an open-label, single-arm, multicentre, phase II trial. *Br J Cancer,* 127**,** 2241–8.
85. 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.

86. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2025. Datenbankabfrage: Inzidenz Speiseröhre (C15). https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
87. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2025. Datenbankabfrage: Prävalenz, Speiseröhre (C15).
88. Hummel, R. 2020. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
89. Accord Healthcare GmbH 2026. Herleitung der Zielpopulation für Serplulimab.
90. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. 16. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2). https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. 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) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie) - Vom 20. Oktober 2022.
92. Tumorregister München (TRM) 2022. ICD-10 C15: Ösophaguskarzinom - Survival. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15__G-ICD-10-C15-Oesophaguskarzinom-Survival.pdf.
93. Xue, L., Wang, J., Kuang, D., Yun, J., Li, Y., Jiang, L., Wu, D., Duan, P., Lu, S., Jin, Y., He, D., Qian, J., Tang, W., Wang, Y., Li, J. & Ying, J. 2025. The prevalence of PD-L1 expression in patients with advanced oesophageal cancer: the EXCEED observational study. *J Clin Pathol*.
94. Xu, J., Li, Y., Fan, Q., Shu, Y., Yang, L., Cui, T., Gu, K., Tao, M., Wang, X., Cui, C., Xu, N., Xiao, J., Gao, Q., Liu, Y., Zhang, T., Bai, Y., Li, W., Zhang, Y., Dai, G., Ma, D., Zhang, J., Bai, C., Huang, Y., Liao, W., Wu, L., Chen, X., Yang, Y., Wang, J., Ji, S., Zhou, H., Wang, Y., Ma, Z., Wang, Y., Peng, B., Sun, J. & Mancao, C. 2022. Clinical and biomarker analyses of sintilimab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, open-label phase 2 study (ORIENT-2). *Nat Commun,* 13**,** 857.
95. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-219
96. Shanghai Henlius Biotech, I. 2025. CLINICAL STUDY REPORT - A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Clinical Study to Evaluate HLX10 (Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Injection) versus Placebo in Combination with Chemotherapy (Cisplatin + 5-FU) as First-Line Therapy in Patients with Locally Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) - Version 2.0, May 14, 2025.
97. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2026. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2025.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)**	**Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Serplulimab (HETRONIFLY®)	Erwachsene Patienten in der Erstlinienbehandlung mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 5 exprimieren	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 alle 14 Tage	26,1	1	26,1
+ Cisplatin		1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus, für bis zu 8 Zyklen	8	1	8
+ 5-Fluorouracil		1 x an Tag 1 – 2 eines 14-Tage-Zyklus, für bis zu 12 Zyklen	12	2	24
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Population a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenen, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, mit CPS ≥ 5 und TPS ≥ 1% oder CPS ≥ 10.					
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Nivolumab (Opdivo®)	Population a)	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 14- oder 21-Tage-Zyklus	17,4 – 26,1	1	17,4 – 26,1
+ Ipilimumab (Yervoy®)		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie					
Nivolumab (Opdivo®)	Population a)	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 14- oder 28-Tage-Zyklus	13 – 26,1	1	13 – 26,1
+ Cisplatin		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	13	1	13
+ 5-Fluorouracil		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 5 eines 28-Tage-Zyklus	13	5	65
Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)**	**Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)**
Pembrolizumab (Keytruda®)	Population a)	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21- oder 42-Tage-Zyklus	8,7 – 17,4	1	8,7 – 17,4
+ Cisplatin		1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus bis 6 Zyklen	6	1	6
+ 5-Fluorouracil		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87
Population b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenen, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, mit 5 ≤ CPS < 10 und TPS < 1%.					
Cisplatin + 5-Fluorouracil					
Cisplatin	Population b)	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ 5-Fluorouracil		Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87
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. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 3 mg/kg Serplulimab am

ersten Tag eines 14-Tage Zyklus vor, wobei empfohlen wird einen 0,2 - 5µm - Filter zu verwenden. Gemäß der Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt und eine Dosisreduktion wird in den ersten zwei Jahren nicht empfohlen. Demzufolge ergeben sich 26,1 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (365 Tage / 14-Tage Zyklus = 26,1 Behandlungstage) [2].

Ko-Medikation: Cisplatin und 5-Fluorouracil

Der Behandlungsmodus der begleitenden Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil richtet sich nach dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Serplulimab. Entsprechend wird Cisplatin mit 50 mg/m^2 KOF am ersten Tag des 14-Tage Zyklus gegeben. Als Behandlungsdauer werden bis zu acht Zyklen empfohlen. Damit ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 8 Behandlungstage (1 Behandlungstag pro Zyklus bei 8 Zyklen) pro Patient mit Cisplatin.

5-Fluorouracil wird entsprechend Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Serplulimab [2] mit einer Gesamtdosis von 2 400 mg/m^2 als kontinuierliche Infusion über einen Zeitraum von 44 – 48 Stunden jeweils pro 14-Tage Behandlungszyklus gegeben. Es werden bis zu 12 Zyklen empfohlen. Entsprechend ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 24 Behandlungstage pro Patient (2 Behandlungstage pro Zyklus bei 12 empfohlenen Zyklen) mit 5-Fluorouracil.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wie in Abschnitt 3.1.2 bereits beschrieben, hat der G-BA in der Beratung 2025-B-219 mit Gespräch am 09.10.2025 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Serplulimab zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 5 exprimieren, bestimmt, die entsprechend der Zulassung angepasst wurde:

Population a): Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren einen CPS ≥ 5 und zudem eine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen oder deren Tumoren unabhängig von der Tumorzell-PD-L1-Expression einen CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie:

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie *oder*
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab *oder*
- Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie.

Population b): Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem/ rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des

Ösophagus, deren Tumore einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen; Erstlinientherapie:

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und einer Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % wird Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab entsprechend der Fachinformation geben: 3 mg/kg bzw. 360 mg Nivolumab alle 14 Tage bzw. alle 21 Tage i. v. in Kombination mit 1 mg/kg Ipilimumab alle 42 Tage. Die Behandlung wird bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder bei Patienten ohne Krankheitsprogression bis zu 24 Monate fortgesetzt [3; 4]. Dadurch ergeben sich für Nivolumab 17,4 (365 Tage / 21-Tage Zyklus = 17,4 Behandlungstage) bzw. 26,1 (365 Tage / 14-Tage Zyklus = 26,1 Behandlungstage) und für Ipilimumab 8,7 (365 Tage / 42-Tage Zyklus = 8,7 Behandlungstage) Behandlungstage im Jahr.

Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil bei Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Nivolumab kann gemäß der Fachinformation entweder in einem 14-Tage oder einem 28-Tage Zyklus gegeben werden. Wird Nivolumab in einem 14-Tage Zyklus gegeben, beträgt die Dosierung 240 mg. Bei einem Behandlungsmodus im 28-Tage Zyklus werden 480 mg gegeben [3]. Entsprechend ergeben sich für einen 14-tägigen Behandlungszyklus 26,1 Behandlungstage pro Jahr pro Patient (365 Tage / 14-Tage Zyklus = 26,1 Behandlungstage) und bei einem 28-Tage Behandlungszyklus 13 Behandlungstage pro Jahr pro Patient (365 Tage / 28-Tage Zyklus = 13 Behandlungstage). Die Therapie wird fortgeführt bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder — bei Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsprogression — für maximal 24 Monate [3].

Die chemotherapeutische Ko-Medikation mit Cisplatin und 5-Fluorouracil wird gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformationen [3] in einem 28-tägigen Zyklus gegeben. Dabei beträgt die Dosis für Cisplatin mit 80 mg/m^2 und für 5-Fluorouracil 800 mg/m^2 KOF. Pro Behandlungszyklus wird Cisplatin an einem Tag gegeben, woraus sich 13 Behandlungstage pro Jahr pro Patient ergeben (365 Tage / 28-Tage Zyklus = 13 Behandlungstage). 5-Fluorouracil wird an den Tagen 1 – 5 eines Behandlungszyklus gegeben, was 65 Behandlungstage pro Jahr pro Patient entspricht ((365 Tage / 28-Tage Zyklus) x 5 Behandlungen pro Zyklus = 65 Behandlungstage).

Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10)

Zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Ösophaguskarzinom und einem CPS ≥ 10 wird Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg bzw. 400 mg alle 21 bzw. 42 Tage intravenös

verabreicht. Die Gabe erfolgt in Kombination mit Cisplatin (80 mg/m² alle 21 Tage, i. v. für 6 Zyklen) und 5-FU (800 mg/m² an den Tagen 1 bis 5 jedes 21-Tage-Zyklus, i. v.), wobei der Behandlungsmodus und die Dosierung dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Pembrolizumab entsprechen [5]. Die Behandlung wird fortgeführt, bis eine Krankheitsprogression eintritt oder eine nicht tolerierbare Toxizität auftritt. Daraus ergeben sich für Pembrolizumab 8,7 (365 Tage / 42-Tage Zyklus = 8,7 Behandlungstage) bzw. 17,4 (365 Tage / 21-Tage Zyklus = 17,4 Behandlungstage), für Cisplatin 6 (21-Tage Zyklus bis 6 Zyklen) und für 5-FU 87 Behandlungstage pro Jahr ((365 Tage / 21-Tage Zyklus) x 5 Behandlungen pro Zyklus = 87 Behandlungstage).

Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil mit Tumorzell-PD-L1-Expression 1 ≤ CPS < 10 und TPS < 1%

Die Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil wird häufig in einem 21-Tage-Zyklus eingesetzt, wobei Cisplatin in einer Dosierung von 100 mg/m² an Tag 1 und 5-FU in einer Dosierung von 1 000 mg/m² an den Tagen 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus intravenös gegeben werden [6; 7]. Dieses Dosierungs- und Behandlungsschema ist konform mit den beiden jeweiligen Fachinformationen [8; 9]. Dadurch ergeben sich für Cisplatin 17,4 (365 Tage / 21-Tage Zyklus = 17,4 Behandlungstage) und für 5-FU 87 Behandlungstage pro Jahr ((365 Tage / 21-Tage Zyklus) x 5 Behandlungen pro Zyklus = 87 Behandlungstage).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)[3]**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Serplulimab (HETRONIFLY®)	Erwachsene Patienten in der Erstlinienbehandlung mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 5 exprimieren	26,1	3 mg/kg KG; 233,1 mg[1] 3 Dfl. à 100 mg	78,3 x 100 mg = 7 830 mg
+ Cisplatin		8	50 mg/m² KOF; 95,5 mg[2] 1 Dfl. à 100 mg	8 x 100 mg = 800 mg
+ 5-Fluorouracil		12	2 400 mg/m² KOF; 4 584 mg[2] 1 Dfl. à 5 000 mg	12 x 5 000 mg = 60 000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Population a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenen, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, mit CPS ≥ 5 und TPS ≥ 1% oder CPS ≥ 10.				
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab				
Nivolumab (Opdivo®)	Population a)	17,4 – 26,1	360 mg 3 Dfl. à 120 mg *oder* 3 mg/kg KG; 233,1 mg[1] 2 Dfl. à 120 mg	52,2 x 120 mg = 6 264 mg *oder* 52,2 x 120 mg = 6 264 mg
+ Ipilimumab (Yervoy®)		8,7	1 mg/kg KG; 77,7 mg[1] 1 Dfl. à 50 mg	17,4 x 50 mg = 870 mg
Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie				
Nivolumab (Opdivo®)	Population a)	13 – 26,1	480 mg 4 Dfl. à 120 mg *oder* 240 mg 2 Dfl. à 120 mg	52 x 120 mg = 6 240 mg *oder* 52,2 x 120 mg = 6 264 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)[3]**
+ Cisplatin		13	80 mg/m^2; 152,8 mg^2 1 Dfl. à 100 mg 1 Dfl. à 50 mg 1 Dfl. à 10 mg	13 x 100 mg + 13 x 50 mg + 13 x 10 mg = 2 080 mg
+ 5-Fluorouracil		65	800 mg/m^2 KOF; 1 528 mg^2 1 Dfl. à 2 500 mg	65 x 2 500 mg = 162 500 mg
Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie				
Pembrolizumab (Keytruda®)	Population a)	8,7 – 17,4	400 mg 4 Dfl. à 100 mg *oder* 200 mg 2 Dfl. à 100 mg	34,8 x 100 mg = 3 480 mg oder 34,8 x 100 mg = 3 480 mg
+ Cisplatin		6	80 mg/m^2; 152,8 mg^2 1 Dfl. à 100 mg 1 Dfl. à 50 mg 1 Dfl. à 10 mg	6 x 100 mg + 6 x 50 mg + 6 x 10 mg = 960 mg
+ 5-Fluorouracil		87	800 mg/m^2 KOF; 1 528 mg^2 1 Dfl. à 2 500 mg	87 x 2 500 mg = 217 500 mg
Population b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenen, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, mit 5 ≤ CPS < 10 und TPS < 1%.				
Cisplatin + 5-Fluorouracil				
Cisplatin	Population b)	17,4	100 mg/m^2; 191 mg^2 2 Dfl. à 100 mg	34,8 x 100 mg = 3 480 mg
+ 5-Fluorouracil		87	1 000 mg/m^2 KOF; 1.910 mg^2 1 Dfl. à 2 500 mg	87 x 2 500 mg = 217 500 mg
1: Berechnung auf der Grundlage des [10] mit dem durchschnittlichen Gewicht von 77,7 kg. 2: Berechnung auf der Grundlage des [10] mit einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m^2 mittels der Du-Bois-Formel [11]. 3: 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.				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)[3]**
Quelle: [1]				

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

Der Jahresverbrauch von Serplulimab sowie der Kombinationspartner Cisplatin und 5-FU basiert auf dem Behandlungsschema der Studie ASTRUM-007 und der Fachinformation von Serplulimab [2; 12].

Die Angaben zu den Dosierschemata von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU sowie von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [3-5]. Die spezifischen Dosierungs- und Behandlungsschemata für Cisplatin und 5-FU in Kombination mit Nivolumab [3] oder Pembrolizumab [5] wurden dem Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation entnommen.

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 [11]:

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

Laut Mikrozensus 2021 beträgt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland 77,7 kg, bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,91 m² [10]. 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 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
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]]
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]]
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]]
Cisplatin (100 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung	76,59 € PZN: 00370955	71,72 € [1,77 €[1]; 3,10 €[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**
einer Infusionslösung (i.v.)		
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 (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]]
5-Flourouracil (5 000 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	Festbetrag: 34,02 € PZN: 10309023	30,45 € [1,77 €[1]; 1,80 €[3]]
5-Flourouracil (2 500 mg; 1 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.)	Festbetrag: 23,60 € PZN: 15895741	21,83 € [1,77 €[1]]
1: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V 2: Herstellerrabatt gemäß §130a Abs. 1 SGB V 3: Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]		

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

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-13 aufgeführten Präparate wurde der Lauer-Taxe® zum Stand 01.06.2026 entnommen [13]. Tabelle 3-13 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) bzw. Festbeträge abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. 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
- Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V

Für den Wirkstoff 5-Flourouracil in der Stärke von 5 000 mg gibt es mehrere Produkte auf dem Markt. Der ausgewiesene Generikarabatt in der Höhe von 10 % wurde auf der Grundlage des

theoretischen Herstellerabgabepreises basierend auf dem Festbetrag berechnet. Für die Wirkstoffstärke von 2 500 mg 5-Flourouracil gibt es nur die in Tabelle 3-13 aufgeführte Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Serplulimab (HETRONIFLY®)	Erwachsene Patienten in der Erstlinienbehandlung mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1
+ Cisplatin[1]		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	8

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**
	Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 5 exprimieren	Lösung		
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	8
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus bis 8 Zyklen	8
+ 5-Flourouracil		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x an Tag 1 – 2 eines 14-Tage-Zyklus bis 12 Zyklen	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Population a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenen, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, mit CPS ≥ 5 und TPS ≥ 1% oder CPS ≥ 10.				
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab				
Nivolumab (Opdivo®)	Population a)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus *oder* 1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	17,4 – 26,1
+ Ipilimumab (Yervoy®)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus	8,7
Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie				
Nivolumab (Opdivo®)	Population a)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus *oder* 1 x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	13 – 26,1
+ Cisplatin[1]		Zuschlag für die Herstellung einer	1 x an Tag 1 eines 28-Tage-	13

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
		zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	Zyklus	
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1 x an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	13
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1 x an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	13
+ 5-Flourouracil		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x an Tag 1 – 5 eines 28-Tage-Zyklus	65
Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie				
Pembrolizumab (Keytruda®)	Population a)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus *oder* 1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8,7 – 17,4
+ Cisplatin[1]		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus bis 6 Zyklen	6
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus bis 6 Zyklen	6
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus bis 6 Zyklen	6
+ 5-Fluorouracil		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen	1 x an Tag 1 - 5 eines 21-Tage-Zyklus	87

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**
		Lösung		
Population b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenen, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, mit 5 ≤ CPS < 10 und TPS < 1%.				
Cisplatin + 5-Fluorouracil				
+ Cisplatin[1]	Population b)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4
+ 5-Fluorouracil		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x an Tag 1 - 5 eines 21-Tage-Zyklus	87

1: In der Fachinformation zu Cisplatin [8] 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 [14] und der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie [15] bei onkologischen Patienten aus Sicht von Accord hinreichend konkrete Angaben zur Bestimmung der Kosten gemacht.

Als exemplarische Darstellung einer anitemetischen 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).

- Granisetron: 1 mg i.v. (maximal 3 mg i.v.), 1 x pro Zyklus [16]
  - 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:
    - 6 Zyklen: 2 Packungen 5 x 1 ml oder 5 x 3 ml

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

- 8 Zyklen: 2 Packungen 5 x 1 ml oder 5 x 3 ml
- 13 Zyklen: 3 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 [14]
  - 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 €.
    - 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 [17]
  - 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 GALEN Tabletten, 20 Stück (PZN: 00745786): 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 des Zyklus 1,5 Tabletten je 8 mg berechnet wurden:
    - 6 Zyklen: 1 x 10 Tabletten und 1 x 20 Tabletten
    - 8 Zyklen: 2 x 20 Tabletten
    - 13 Zyklen: 1 x 10 Tabletten und 1 x 50 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 3-14 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 3-14 zeigt die zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen, welche sich aus den Angaben der jeweiligen Fachinformationen ergeben. Bei der Anwendung von Serplulimab [2], Nivolumab [3], Ipilimumab [4], Pembrolizumab [5] und Cisplatin [8] und 5-Flourouracil [9] fallen keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Gemäß Fachinformation ist bei allen Cisplatin-Kombinationstherapien ab einer Dosierung von über 60 mg/m² Körperoberfläche (KOF) eine angemessene Hydrierung und forcierte Diurese erforderlich [8]. 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 [15] bei Cisplatin um eine hoch emetogene medikamentöse Chemotherapie, bei der eine antiemetische Begleitmedikation notwendig ist. Entsprechend sind die notwendigen Präparate am Ende der Tabelle 3-14 beschrieben. Die dadurch jährlich pro Patient entstehenden Kosten sind der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten detailliert berechnet [1].

Daraus ergeben sich für die Anwendung von Cisplatin pro Patient und Jahr entweder 17,4 Behandlungstage (bei einem 21-Tage-Zyklus), 13 Behandlungstage (bei einem 28-Tage-Zyklus), 8 Behandlungstage (bei 8 Zyklen) oder 6 Behandlungstage (bei 6 Zyklen)von Mannitol- und Natriumchlorid-Infusionslösungen als zusätzlich notwendige Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [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 [18]. 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 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
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 €
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 [18].

Die in Tabelle 3-15 aufgeführten Kosten für Begleitmedikationen wurden der Lauer-Taxe® (Stand: 01.06.2026) entnommen [13]. 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 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Serplulimab (HETRONIFLY®)	Erwachsene Patienten in der Erstlinienbehandlung mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 5 exprimieren	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	26,1 x 100,00 € = 2.610,00 €
+ Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	8 x 100,00 € = 800,00 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	8 x 10,38 € = 83,04 € - 8 x 15,56 €= 124,48 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	8 x 9,83 € = 78,64 €
+ 5-Fluorouracil		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	12 x 100,00 € = 1.200,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Population a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenen, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, mit CPS ≥ 5 und TPS ≥ 1 % oder CPS ≥ 10.			
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab			
Nivolumab (Opdivo®)	Population a)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	17,4 x 100,00 € = 1.740,00 € – 26,1 x 100,00 € = 2.610,00 €
+ Ipilimumab (Yervoy®)		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	8,7 x 100,00 € = 870,00 €
Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie			
Nivolumab (Opdivo®)	Population a)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen	13 x 100,00 € = 1.300,00 € - 26,1 x 100,00 € = 2.610,00 €

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**
		Antikörpern	
+ Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	13 x 100,00 € = 1.300,00 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	13 x 10,38 € = 134,94 € - 13 x 15,56 € = 202,28 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	13 x 9,83 € = 127,79 €
+ 5-Flourouracil		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	65 x 100,00 € = 6.500,00 €
Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie			
Pembrolizumab (Keytruda®)	Population a)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	8,7 x 100,00 € = 870,00 € - 17,4 x 100,00 € = 1.740,00 €
+ Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	6 x 100,00 € = 600,00 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	6 x 10,38 € = 62,28 € - 6 x 15,56 € = 93,36 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	6 x 9,83 € = 58,98 €
+ 5-Flourouracil		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	87 x 100,00 € = 8.700,00 €
Population b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenen, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, mit 5 ≤ CPS < 10 und TPS < 1%.			
Cisplatin + 5-Fluorouracil			
		Zuschlag für die	17,4 x 100,00 €

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**
Cisplatin	Population b)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	= 1.740,00 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	17,4 x 10,38 € = 180,61 € - 17,4 x 15,56 € = 270,74 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	17,4 x 9,83 € = 171,04 €
+ 5-Flourouracil		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	87 x 100,00 € = 8.700,00 €
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population 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**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Serplulimab (HETRONIFLY®)	Erwachsene Patienten in der Erstlinienbehandlung mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 5 exprimieren	103.642,58 €	Nicht zutreffend	2.610,00 €	106.252,58 €
+ Cisplatin		573,76 €	161,68 € - 203,12 €	800,00 €	1.535,44 € - 1.576,88 €
+ 5-Flourouracil		365,40 €	Nicht zutreffend	1.200,00 €	1.565,40 €
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 109.849,10 € - 109.890,54 € (Inklusive der Kosten für die antiemetische Begleitmedikation in der Höhe von 425,84 € - 495,68 €)					
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Population a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenen, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, mit CPS ≥ 5 und TPS ≥ 1% oder CPS ≥ 10.					
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Nivolumab (Opdivo®)	Population a)	75.826,26 €	Nicht zutreffend	1.740,00 € - 2.610,00 €	77.602,26 € - 78.472,26 €
+ Ipilimumab (Yervoy®)		57.271,75 €	Nicht zutreffend	870,00 €	58.141,75 €
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 135.744,01 - 136.614,01 €					
Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie[1]					
Nivolumab (Opdivo®)	Population a)	75.571,60 € - 75.862,26 €	Nicht zutreffend	1.300,00 € - 2.610,00 €	76.871,60 € - 78.472,26 €

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**
+ Cisplatin		1.702,94 €	262,73 € - 330,07 €	1.300,00 €	3.351,01 € - 3.283,67 €
+ 5-Flourouracil		1.418,95	Nicht zutreffend	6.500,00 €	7.918,95 €
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 88.757,37 € - 90.538,86 € (Inklusive der Kosten für die antiemetische Begleitmedikation in der Höhe von 683,15 € - 796,64 €)					
Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie					
Pembrolizumab (Keytruda®)	Population a)	79.650,41 €	Nicht zutreffend	870,00 € - 1.740,00 €	80.520,41 € - 81.390,41 €
+ Cisplatin		785,76 €	121,26 € - 152,34 €	600,00 €	1.515,54 € - 1.546,62 €
+ 5-Flourouracil		1.899,21 €	Nicht zutreffend	8.700,00 €	10.599,21 €
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 92.958,14 € – 93.991,60 € (Inklusive der Kosten für die antiemetische Begleitmedikation in der Höhe von 322,98 € - 375,36 €)					
Population b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenen, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, mit 5 ≤ CPS < 10 und TPS < 1%.					
Cisplatin + 5-Fluorouracil					
Cisplatin	Population b)	2.495,86 €	351,65 € - 441,79 €	1.740,00 €	4.587,51 € - 4.677,65 €
+ 5-Flourouracil		1.899,21 €	Nicht zutreffend	8.700,00 €	10.599,21 €
Gesamtsumme der Jahrestherapiekosten pro Patient: 16.104,57 € – 16.346,61 € (Inklusive der Kosten für die antiemetische Begleitmedikation in der Höhe von 917,85 € - 1.069,75 €)					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. 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 in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom indiziert, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren (siehe Abschnitt 3.1). 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 ESCC 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 3.2.2 beschrieben, wird erwartet, dass Serplulimab mit seinem positiven Wirksamkeitsprofil eine neue Erstlinien-Therapiealternative für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem ESCC darstellen könnte.

Gemäß der SmPC ist Serplulimab kontraindiziert, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder den enthaltenen Hilfsstoffen (Zitronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumchlorid, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke) besteht [2]. 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.

Insgesamt ist eine exakte Quantifizierung des tatsächlich erwartbaren Versorgungsanteils auf Basis der o.g. Angaben nicht möglich.

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 zVT zu identifizieren. Dadurch soll eine realistische Einschätzung der zu erwartenden jährlichen Therapiekosten für die GKV ermöglicht werden.

Die Ermittlung der Behandlungsdauer und des durchschnittlichen Jahresverbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zVT erfolgte anhand der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen [2-5; 8; 9; 14; 16; 17] und des Studienberichts der Studie ASTRUM-007 [12].

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.

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 [18]. 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 GmbH 2026. Excel-Datei zum Nachweis der Berechnungen im Abschnitt 3.3 - Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.
2. European Medicines Agency (EMA) 2026. Assessment Report (EPAR) Hetronifly (Serplulimab) - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
3. Bristol-Myers Squibb Pharma 2026. Fachinformation - OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand der Information: März 2026.
4. Bristol-Myers Squibb Pharma 2025. Fachinformation - YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand der Information: Februar 2025.
5. Merck Sharp & Dohme B.V. 2026. Fachinformation - KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand der Information: März 2026.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Leitlinie 2023. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Version 4.0 – Dezember 2023 - AWMF-Registernummer: 021-023OL.
7. Grünberger, B., Raderer, M., Schmidinger, M. & Hejna, M. 2007. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. *Anticancer Res,* 27**,** 2705–14.
8. Accord Healthcare B.V. 2023. Fachinformation - Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand der Information: 04/2023.
9. Accord Healthcare B.V. 2024. Fachinformation - Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung - Stand der Information: Dezember 2024.
10. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2025. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse - Revision) - Stand 8. August 2025.
11. Pelletier, K. J. 2022. A Quick and Reliable Mental Formula to Calculate the BSA of a Patient. *The Journal of ExtraCorporeal Technology,* 54**,** 255–6.
12. Shanghai Henlius Biotech, I. 2025. CLINICAL STUDY REPORT - A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Clinical Study to Evaluate HLX10 (Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Injection) versus Placebo in Combination with Chemotherapy (Cisplatin + 5-FU) as First-Line Therapy in Patients with Locally Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) - Version 2.0, May 14, 2025.
13. Lauer-Fischer GmbH 2026. LAUER-TAXE® Online 4.0, Stand 01.06.2026.
14. Ethypharm 2020. Fachinformation - Aprepilor 125 mg Hartkapseln - Stand der Information: 08-2020.
15. 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.
16. Atnahs Pharma Netherlands B.V. 2025. Fachinformation - Kevatril® 1 mg/1 ml Injektionslösung - Stand der Information: 03/2025.

17. mibe GmbH Arzneimittel 2024. Fachinformation - Dexamethason JENAPHARM® - Stand der Information: 11/2024.
18. 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 985 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 betrug

1,76 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 3-18 und Tabelle 3-19 dargestellt [2]:

Tabelle 3-18: 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

Sicherheitsbedenken	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung**
	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
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 3-19: 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 **Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:**	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanz-maßnahmen:** Keine

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Maßnahmen
	• 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 **Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:** • Patientenkarte	**Routine-Pharmakovigilanz-maßnahmen über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanz-maßnahmen:** Keine

Sicherheitsbedenken	**Risikominimierungsmaßnahmen**	**Pharmakovigilanz-Maßnahmen**
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 zu Serplulimab (Hetronifly®) entnommen [1].

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. EU 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 3-20 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 3-20 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 3-20: 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 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet

sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die EBM-Version 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) - Stand: 2. Quartal 2026.

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

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

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

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

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

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

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

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

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

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

Tabelle 3-21: 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	NA[b]	551	0
2	HLX10-001	Clinicaltrials.gov NCT03468751 [3] WHO ICTRP: [4]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein	NA[b]	66	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
3	HLX10HLX04-001	Clinicaltrials.gov NCT03757936 [5] WHO ICTRP: [6]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein	NA[b]	26	0
4	HLX10HLX07-001	Clinicaltrials.gov: NCT04297995 [7] WHO ICTRP: [8]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein	NA[b]	13	0
5	HLX10-010-MSI201	Clinicaltrials.gov: NCT03941574 [9] WHO ICTRP: [10]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein	NA[b]	108	0
6	HLX10-011-CC201	Clinicaltrials.gov: NCT04150575 [11] WHO ICTRP: [12]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein	NA[b]	21	0
7	HLX10-008-HCC201	Clinicaltrials.gov: NCT03973112 [13] WHO ICTRP: [14]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein	NA[b]	123	0
8	HLX10-005-SCLC301	Clinicaltrials.gov: NCT04063163 [15] WHO ICTRP: [16]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein	NA[b]	585	0
9	HLX10-002-NSCLC3	Clinicaltrials.gov: NCT03952	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein	NA[b]	636	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
	01	403 [17] WHO ICTRP: [18]						
10	HLX10-004-NSCLC303	Clinicaltrials.gov: NCT04033354 [19] WHO ICTRP: [20]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nein	NA[b]	537	0
Gesamt							2 666	0
In Prozent (%)								0 %

[a] Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)
[b] In Deutschland wurden keine Patienten rekrutiert.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen liegt in den aufgeführten Studien in Tabelle 3-21 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 Humanized 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.