Serplulimab (Ösophaguskarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-90 Version: 1.0 Stand: 26.10.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2378

DOI: 10.60584/A26-90

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Serplulimab (Ösophaguskarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.07.2026

Interne Projektnummer

A26-90

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-90

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Serplulimab (Ösophaguskarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-90.

Schlagwörter

Serplulimab, Ösophagus-Karzinom – plattenepitheliales, Nutzenbewertung

Keywords

Serplulimab, Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Nina Castor
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Christiane Balg
- Moritz Felsch
- Lukas Gockel
- Stefan Kobza
- Jaqueline Krüger
- Katrin Nink
- Dorothea Sow

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Hintergrund ... 1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet ... 1
1.2 Verlauf des Projekts ... 1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung ... 2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments ... 2
Teil I: Nutzenbewertung ... I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie ... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Serplulimab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Serplulimab (in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.07.2026 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den GBA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den GBA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des GBA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der GBA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der GBA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des GBA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des GBA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des GBA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom GBA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des GBA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

Seite

I Tabellenverzeichnis I.3
I Abkürzungsverzeichnis I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung I.5
I 2 Fragestellung I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen I.17
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.18
I 6 Literatur I.20
I Anhang A Suchstrategien I.22
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung I.23

I Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie..... I.6
Tabelle 3: Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie..... I.12
Tabelle 5: Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.18

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
CPS	Combined Positive Score
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ESMO	European Society for Medical Oncology
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Serplulimab (in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.07.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a, b]
Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus,		
1	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[c]	▪ 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 fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10)
2	deren Tumoren einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen; Erstlinientherapie	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil[d]

a. Dargestellt ist jeweils die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für das geplante Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.
c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.
d. Arzneimittel mit dem Wirkstoff Cisplatin und Zulassung zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms sind in Deutschland außer Vertrieb. Jedoch ist Cisplatin über andere Wirkstoffe (5-Fluorouracil) als Kombinationstherapie zugelassen.

CPS: Combined Positive Score; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Der pU folgt der Festlegung des GBA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Der pU identifiziert in Modul 4 B die zulassungsbegründende Studie ASTRUM-007, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Er begründet dies damit, dass die

eingesetzte Therapie im Vergleichsarm für keine der beiden Fragestellungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Bei der Studie ASTRUM-007 handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische und abgeschlossene RCT zur Bewertung von Serplulimab + Cisplatin + 5-Fluorouracil im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem, nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren.

Der pU stellt lediglich ergänzend und fragestellungsübergreifend einige Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie ASTRUM-007 zusammenfassend dar.

Insgesamt umfasst die Studie ASTRUM-007 Patientinnen und Patienten beider Fragestellungen des vorliegenden Anwendungsgebiets. Inwieweit die Studie geeignet ist, Aussagen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, wird in den nachfolgenden Abschnitten zu beiden Fragestellungen erläutert.

Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 5 und einer Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % oder unabhängig von der Tumorzell-PD-L1-Expression mit einem CPS ≥ 10)

Fragestellung 1 umfasst Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem 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. Für diese Patientinnen und Patienten hat der GBA folgende Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt, die jeweils eine Kombination mit einem Immuncheckpointinhibitor umfassen:

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (beide Optionen für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10).

Im Vergleichsarm der Studie ASTRUM-007 kam neben Placebo ausschließlich eine Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5-Fluorouracil, zum Einsatz.

Die Therapie im Vergleichsarm der Studie ASTRUM-007 entspricht somit nicht der vom GBA festgelegten Vergleichstherapie. Die Studie ASTRUM-007 wird daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Somit liegen für Fragestellung 1 keine Daten zum Vergleich von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie mit der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit einem CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 %)

Fragestellung 2 umfasst Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen. Für diese Patientinnen und Patienten benennt der GBA Cisplatin + 5-Fluorouracil als zweckmäßige Vergleichstherapie.

In der Studie ASTRUM-007 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren. Somit entspricht potenziell eine Teilpopulation der Studie der in Fragestellung 2 adressierten Patientenpopulation.

Hinsichtlich der im Vergleichsarm der Studie eingesetzten Wirkstoffe entsprechen diese zwar den in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Therapieoptionen, dennoch schließt der pU die Studie ASTRUM-007 für die Bewertung des Zusatznutzens aus.

In Modul 4 B begründet der pU den Ausschluss der Studie ASTRUM-007 für Fragestellung 2 damit, dass das Therapieschema der fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie in beiden Armen bestehend aus Cisplatin + 5-Fluorouracil von der gängigen Standardbehandlung abweicht. Der pU verweist in diesem Zuge auf die Fachinformationen der beiden Wirkstoffe, die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus sowie die in Deutschland übliche klinische Praxis.

In der Studie ASTRUM-007 wurde im Interventionsarm Serplulimab gemäß Fachinformation mit 3,0 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen eingesetzt. Die fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie erfolgte sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm durch die Gabe von:

- Cisplatin (50 mg/m^2 Körperoberfläche [KOF] an Tag 1, alle 2 Wochen für bis zu 8 Zyklen) und
- 5-Fluorouracil (Gesamtdosis 2400 mg/m^2 KOF, kontinuierlich für 44 bis 48 Stunden ab Tag 1 in jedem Zyklus, alle 2 Wochen für bis zu 12 Zyklen).

Die Dosierungen von Cisplatin und 5-Fluorouracil entsprechen lediglich in Teilen den Fachinformationen bzw. den darin vorhandenen Angaben zur Kombinationschemotherapie und weichen hinsichtlich Dosierung oder Zykluslänge ab. So gibt die Fachinformation von Cisplatin vor, den Wirkstoff im Rahmen einer Kombinationstherapie mit 20 mg/m² KOF oder mehr einmal alle 3 bis 4 Wochen zu geben. Die mit Cisplatin kombinierte Anwendung von 5-Fluorouracil soll gemäß Fachinformation im vorliegenden Anwendungsgebiet mit 200 bis 1000 mg/m^2 KOF pro Tag über mehrere Tage erfolgen und zyklisch wiederholt werden.

Auch in den aktuellen Leitlinien finden sich keine eindeutigen Empfehlungen zum Therapieschema der medikamentösen Tumortherapie des Ösophaguskarzinoms mit Cisplatin und 5-Fluorouracil. Allerdings weisen die verfügbaren Informationen darauf hin, dass überwiegend von der Studie abweichende Therapieregime eingesetzt werden.

Die Argumentation des pU ist dahin gehend nachvollziehbar, dass sich die in der Studie angewendeten 2-wöchigen Zyklen weder aus der Zulassung noch aus nationalen Leitlinien oder Empfehlungen ableiten lassen, sondern hier durchgängig 3- oder 4-wöchige Zyklen empfohlen werden. Der pU schließt daraus, dass die Studie ASTRUM-007 nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Serplulimab + Cisplatin + 5-Fluorouracil im Vergleich mit Cisplatin + 5-Fluorouracil zu treffen.

Der pU legt keine weitergehenden Informationen dazu vor, ob das eingesetzte Therapieregime gegebenenfalls hinreichend vergleichbar zu einem 3- oder 4-wöchigen Zyklus ist.

Unabhängig von dieser Frage legt der pU aber auch keine Daten für eine der relevanten Teilpopulationen der Studie ASTRUM-007 vor.

Insgesamt liegen damit auch für Fragestellung 2 keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie.

Tabelle 3: Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a, b]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus,			
1	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[c]	▪ 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 fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10)	Zusatznutzen nicht belegt
2	deren Tumoren einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen; Erstlinientherapie	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil[d]	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für das geplante Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.
c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.
d. Arzneimittel mit dem Wirkstoff Cisplatin und Zulassung zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms sind in Deutschland außer Vertrieb. Jedoch ist Cisplatin über andere Wirkstoffe (5-Fluorouracil) als Kombinationstherapie zugelassen.

CPS: Combined Positive Score; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a, b]
Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus,		
1	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[c]	▪ 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 fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10)
2	deren Tumoren einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen; Erstlinientherapie	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil[d]

a. Dargestellt ist jeweils die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für das geplante Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.
c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.
d. Arzneimittel mit dem Wirkstoff Cisplatin und Zulassung zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms sind in Deutschland außer Vertrieb. Jedoch ist Cisplatin über andere Wirkstoffe (5-Fluorouracil) als Kombinationstherapie zugelassen.

CPS: Combined Positive Score; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Der pU folgt der Festlegung des GBA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Serplulimab (Stand zum 30.06.2026)
- bibliografische Recherche zu Serplulimab (letzte Suche am 30.06.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Serplulimab (letzte Suche am 30.06.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zu Serplulimab (letzte Suche am 01.07.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Serplulimab (letzte Suche am 18.08.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU schließt lediglich RCTs mit einer Studiendauer von ≥ 24 Wochen in seinen Studienpool ein und begründet sein Vorgehen damit, dass das Studiendesign für chronische Erkrankungen mindestens 24 Wochen umfassen sollte. Dies ist in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht, da für die Nutzenbewertung in onkologischen Fragestellungen regelhaft ereignisgesteuerte Studien ohne eine konkrete Mindeststudiendauer herangezogen werden. Das Vorgehen des pU bleibt jedoch ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools neben der potenziell relevanten Studie ASTRUM-007 [2] für beide Fragestellungen keine weitere relevante Studie identifiziert wurde.

Der pU identifiziert in Modul 4 B die zulassungsbegründende Studie ASTRUM-007, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Er begründet dies damit, dass die eingesetzte Therapie im Vergleichsarm für keine der beiden Fragestellungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Bei der Studie ASTRUM-007 handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische und abgeschlossene RCT zur Bewertung von Serplulimab + Cisplatin + 5-Fluorouracil im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem, nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren.

Der pU stellt lediglich ergänzend und fragestellungsübergreifend einige Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie ASTRUM-007 zusammenfassend dar.

Insgesamt umfasst die Studie ASTRUM-007 Patientinnen und Patienten beider Fragestellungen des vorliegenden Anwendungsgebiets. Inwieweit die Studie geeignet ist, Aussagen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, wird in den nachfolgenden Abschnitten zu beiden Fragestellungen erläutert.

Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 5 und einer Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % oder unabhängig von der Tumorzell-PD-L1-Expression mit einem CPS ≥ 10)

Fragestellung 1 umfasst Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem 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. Für diese Patientinnen und Patienten hat der GBA folgende Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt, die jeweils eine Kombination mit einem Immuncheckpointinhibitor umfassen:

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (beide Optionen für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10).

Im Vergleichsarm der Studie ASTRUM-007 kam neben Placebo ausschließlich eine Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin + 5-Fluorouracil, zum Einsatz. Die Therapie im Vergleichsarm der Studie ASTRUM-007 entspricht somit nicht der vom GBA festgelegten Vergleichstherapie. Die Studie ASTRUM-007 wird daher in Übereinstimmung mit dem pU nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Somit liegen für Fragestellung 1 keine Daten zum Vergleich von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie mit der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit einem CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 %)

Fragestellung 2 umfasst Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen. Für diese Patientinnen und Patienten benennt der GBA Cisplatin + 5-Fluorouracil als zweckmäßige Vergleichstherapie.

In der Studie ASTRUM-007 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Tumoren PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 exprimieren. Somit entspricht potenziell eine Teilpopulation der Studie der in Fragestellung 2 adressierten Patientenpopulation. In der Studie wiesen 56 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 56,8 % im Vergleichsarm einen CPS zwischen < 1 und < 10 auf. Der genaue Anteil der Patientinnen und Patienten gemäß Fragestellung 2, deren Tumoren einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen, lässt sich allerdings anhand der vorliegenden Informationen nicht quantifizieren.

Hinsichtlich der im Vergleichsarm der Studie eingesetzten Wirkstoffe entsprechen diese zwar den in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Therapieoptionen, dennoch schließt der pU die Studie ASTRUM-007 für die Bewertung des Zusatznutzens aus.

In Modul 4 B begründet der pU den Ausschluss der Studie ASTRUM-007 für Fragestellung 2 damit, dass das Therapieschema der fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie in beiden Armen bestehend aus Cisplatin + 5-Fluorouracil von der gängigen Standardbehandlung abweicht. Der pU verweist in diesem Zuge auf die Fachinformationen der beiden Wirkstoffe, die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus [3-5] sowie die in Deutschland übliche klinische Praxis.

In der Studie ASTRUM-007 wurde im Interventionsarm Serplulimab gemäß Fachinformation mit 3,0 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen eingesetzt [6]. Die fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie erfolgte sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm durch die Gabe von:

- Cisplatin (50 mg/m^2 Körperoberfläche [KOF] an Tag 1, alle 2 Wochen für bis zu 8 Zyklen) und
- 5-Fluorouracil (Gesamtdosis 2400 mg/m^2 KOF, kontinuierlich für 44 bis 48 Stunden ab Tag 1 in jedem Zyklus, alle 2 Wochen für bis zu 12 Zyklen).

Die Dosierungen von Cisplatin und 5-Fluorouracil entsprechen lediglich in Teilen den Fachinformationen [3,4,7] bzw. den darin vorhandenen Angaben zur Kombinations-chemotherapie und weichen hinsichtlich Dosierung oder Zykluslänge ab. So gibt die Fachinformation von Cisplatin vor, den Wirkstoff im Rahmen einer Kombinationstherapie mit 20 mg/m² KOF oder mehr, einmal alle 3 bis 4 Wochen zu geben [3]. Die mit Cisplatin kombinierte Anwendung von 5-Fluorouracil soll gemäß Fachinformation im vorliegenden Anwendungsgebiet mit 200 bis 1000 mg/m^2 KOF/Tag über mehrere Tage erfolgen und zyklisch wiederholt werden [4].

Auch in den aktuellen Leitlinien finden sich keine eindeutigen Empfehlungen zum Therapieschema der medikamentösen Tumortherapie des Ösophaguskarzinoms mit Cisplatin

und 5-Fluorouracil. Allerdings weisen die verfügbaren Informationen darauf hin, dass überwiegend von der Studie abweichende Therapieregime eingesetzt werden.

So gibt die aktuelle S3-Leitlinie zum vorliegenden Anwendungsgebiet keine konkreten Empfehlungen zum Therapieschema der Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin und 5-Fluorouracil, allerdings wird in der Leitlinie auf Publikationen und Studien verwiesen, in denen 3-wöchige Zyklen zur Anwendung kamen [5]. Beispielsweise verweist die S3-Leitlinie auf die Studie KEYNOTE-590, in der Cisplatin mit 80 mg/m^2 KOF an Tag 1 und 5-Fluorouracil mit 800 mg/m^2 KOF pro Tag an den Tagen 1 bis 5 jeweils alle 3 Wochen für maximal 6 Zyklen gegeben wurden [8].

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt zur medikamentösen Tumortherapie des Ösophaguskarzinoms die Gabe von Cisplatin mit 80 mg/m^2 KOF an Tag 1, alle 3 Wochen und 5-Fluorouracil mit 1000 mg/m^2 KOF pro Tag, kontinuierlich an den Tagen 1 bis 4 jedes Zyklus, ebenfalls alle 3 Wochen [9]. Dabei verweist die DGHO auf eine Studie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [10].

Die ESMO verweist ihrerseits zudem auf Studien, die die Kombinationschemotherapie mit jeweils 20 oder 100 mg/m² KOF pro Tag Cisplatin und 5-Fluorouracil mit 800 oder 1000 mg/m² KOF pro Tag an den Tagen 1 bis 5 eines 3- oder 4-wöchigen Zyklen einsetzten [11].

Die Argumentation des pU ist dahin gehend nachvollziehbar, dass sich die in der Studie angewendeten 2-wöchigen Zyklen weder aus der Zulassung noch aus nationalen Leitlinien oder Empfehlungen ableiten lassen, sondern hier durchgängig 3- oder 4-wöchige Zyklen empfohlen werden. Der pU schließt daraus, dass die Studie ASTRUM-007 nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Serplulimab + Cisplatin + 5-Fluorouracil im Vergleich mit Cisplatin + 5-Fluorouracil zu treffen.

Der pU legt keine weitergehenden Informationen dazu vor, ob das eingesetzte Therapieregime gegebenenfalls hinreichend vergleichbar zu einem 3- oder 4-wöchigen Zyklus ist, wenn beispielsweise ähnliche Gesamtdosen der Chemotherapiekomponenten eingesetzt werden. So wird beispielsweise Cisplatin in der Studie mit 50 mg/m^2 KOF an Tag 1 alle 2 Wochen eingesetzt, wobei im DGHO-Therapieprotokoll eine Gabe von 80 mg/m^2 KOF an Tag 1 alle 3 Wochen genannt wird. Nach 6 Wochen würde gemäß DGHO-Therapieprotokoll eine Cisplatin-Gesamtdosis von 150 mg/m^2 KOF und in der Studie von 160 mg/m^2 KOF erreicht.

Unabhängig von dieser Frage legt der pU aber auch keine Daten für eine der relevanten Teilpopulationen der Studie ASTRUM-007 vor.

Insgesamt liegen damit auch für Fragestellung 2 keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren, liegen keine geeigneten Daten vor.

Es ergibt sich für beide Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a, b]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus,			
1	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[c]	▪ 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 fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10)	Zusatznutzen nicht belegt
2	deren Tumoren einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen; Erstlinientherapie	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil[d]	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für das geplante Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.
c. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.
d. Arzneimittel mit dem Wirkstoff Cisplatin und Zulassung zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms sind in Deutschland außer Vertrieb. Jedoch ist Cisplatin über andere Wirkstoffe (5-Fluorouracil) als Kombinationstherapie zugelassen.

CPS: Combined Positive Score; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/.

2. Song Y, Zhang B, Xin D et al. First-line serplulimab or placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind phase 3 trial. Nat Med 2023; 29(2): 473-482. https://doi.org/10.1038/s41591-022-02179-2.

3. Accord. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2023 [Zugriff: 19.08.2026]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2023-08/Accord_Fachinformation_Cisplatin.pdf.

4. Accord. Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung [online]. 12.2024 [Zugriff: 19.08.2026]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2025-04/Accord-Fachinformation-Fluorouracil-Injektions-Infusionsl%C3%B6sung.pdf.

5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion 4.0; AWMF-Registernummer: 021-023OL [online]. 2023 [Zugriff: 19.08.202]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_4/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Langversion_4.0.pdf.

6. Accord. HETRONIFLY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2026 [Zugriff: 11.08.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/detail/25295/HETRONIFLY-10-mg-ml-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung.

7. TEVA. Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 02.2025 [Zugriff: 19.08.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/012558/cisplatin-teva-r-1-mg-ml-konzentrat.

8. Sun JM, Shen L, Shah MA et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021; 398(10302): 759-771. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4.

9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Ösophaguskarzinom [online]. 2025 [Zugriff: 28.09.2026]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/oesophaguskarzinom-medikamentoese-tumortherapie?show_content=1.

10. Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience PC et al. Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). Ann Oncol 2020; 31(2): 228-235. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.018.

11. Obermannova R, Alsina M, Cervantes A et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022; 33(10): 992-1004. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.003.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
esophageal AND (serplulimab OR HLX-10)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
serplulimab* OR HLX-10 OR (HLX 10) OR HLX10

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
serplulimab, HLX-10, HLX10 [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 2	Verringern der Infusionsrate auf die Hälfte oder Aussetzen der
	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 2086 Patienten, die eine Monotherapie mit Serplulimab (n = 292) oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (n = 1794) 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: 0,69-40,28 Monate). 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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

Seite

II Tabellenverzeichnis II.3
II Abbildungsverzeichnis II.4
II Abkürzungsverzeichnis II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen II.16
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten II.16
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung II.17
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) .II.18
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch II.19
II 2.1.1 Behandlungsdauer II.19
II 2.1.2 Verbrauch II.20
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie II.21
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen II.21
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung II.23
II 2.5 Versorgungsanteile II.27
II 3 Literatur II.28

II Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.17
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr II.23

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
5-FU	5-Fluorouracil
CPS	Combined Positive Score
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
KOF	Körperoberfläche
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TAP	Tumour Area Positivity
TPS	Tumour Proportion Score
TRM	Tumorregister München
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) stellt das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Serplulimab [1]. Serplulimab ist gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom indiziert, deren Tumoren Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) mit Combined Positive Score (CPS) ≥ 5 exprimieren.

Gemäß Gemeinsamem Bundesausschuss (GBA) wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom GBA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in

- Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem 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 (Fragestellung 1) sowie
- Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2).

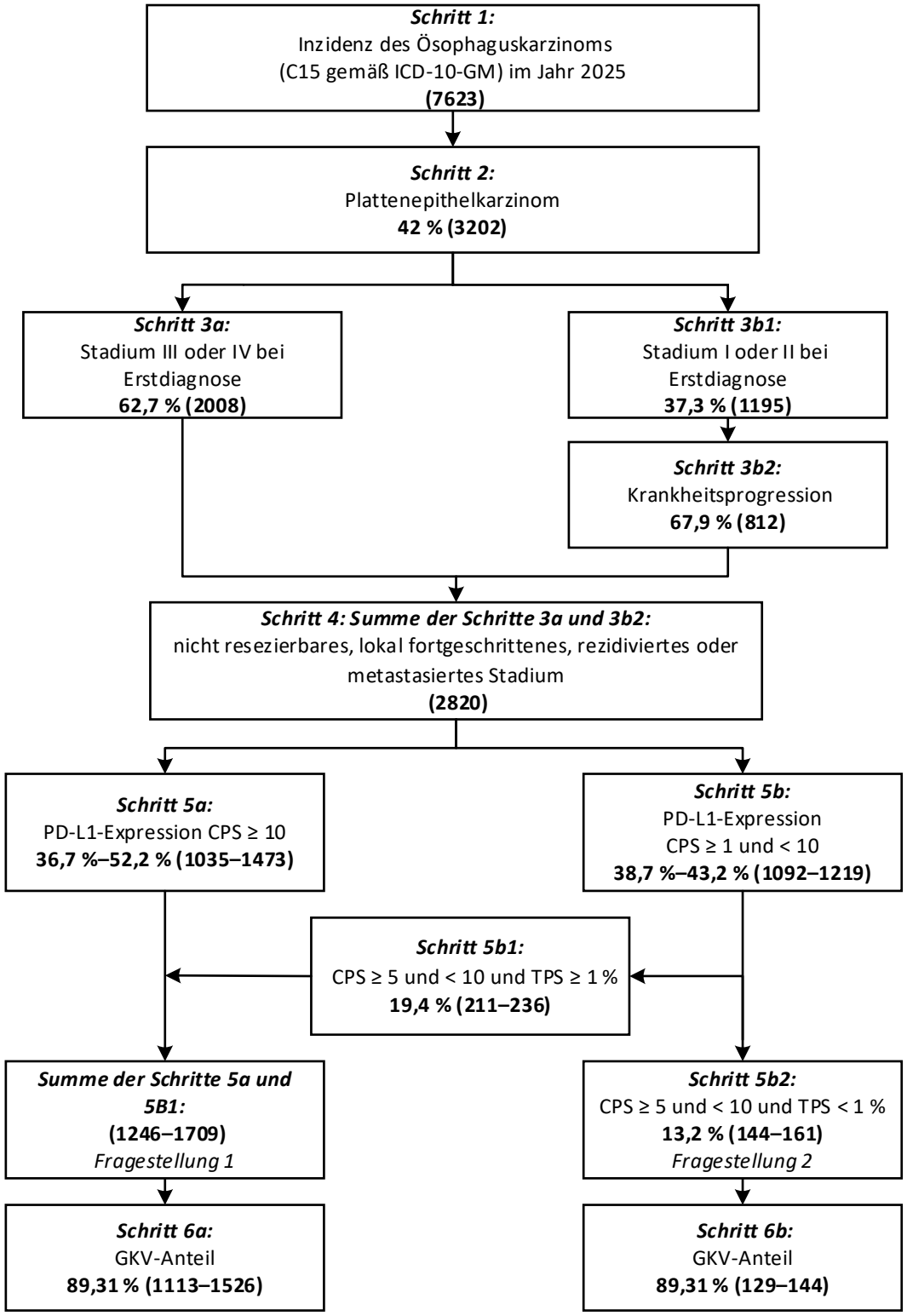
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass trotz therapeutischer Fortschritte durch Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitoren patientenrelevante Therapieziele beim fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus unerreicht bleiben. Es bestehe ein Bedarf an wirksamen und gleichzeitig besser verträglichen Therapien mit einem anhaltenden klinischen Nutzen für alle Patientinnen und Patienten.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; PD-L1: Programmed Cell DeathLigand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumour Proportion Score

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2025

Der pU entnimmt der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2023 mit Datenstand vom 19.11.2025 [2] die geschlechtsspezifischen Inzidenzraten des Ösophaguskarzinoms (weiblich: 4,2 pro 100 000 und männlich: 14,2 pro 100 000) über den Diagnosecode C15 (Bösartige Neubildung des Ösophagus) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM).

Anschließend überträgt der pU diese Raten auf den Bevölkerungsstand des Jahres 2025 (weiblich: 42 252 600 und männlich: 41 178 600) gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamts für Deutschland auf Basis der Ergebnisse der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2024), Variante G2L2W2 (moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) [3].

Somit prognostiziert der pU eine Anzahl von insgesamt 7623 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom im Jahr 2025 in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2021-2023“ aus dem Jahr 2025 entnimmt der pU, dass Plattenepithelkarzinome 42 % aller Krebserkrankungen des Ösophagus ausmachen [4]. Übertragen auf die Anzahl in Schritt 1 ergeben sich 3202 Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Schritte 3 und 4: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Stadium

Der pU operationalisiert ein nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes, rezidiviertes oder metastasiertes Stadium über diejenigen Patientinnen und Patienten, deren Tumoren sich nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control entweder bei Erstdiagnose im Stadium III oder IV befinden (Schritt 3a) oder deren Tumoren nach einer Erstdiagnose im Stadium I oder II im weiteren Krankheitsverlauf eine Progression entwickeln (Schritte 3b1 und 3b2).

Schritt 3a: Stadium III oder IV bei Erstdiagnose

Der pU zieht eine Präsentation von Hummel [5] mit Auswertungen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. heran. Mit Verweis auf eine dortige Abbildung zur Stadienverteilung der Plattenepithelkarzinome des Ösophagus für die Diagnosejahre 2000 bis 2018 legt der pU einen Anteilswert von 62,7 % der Tumoren mit Stadium III oder IV zugrunde.

Durch Übertragung dieses Anteilswerts auf die Patientinnen und Patienten in Schritt 2 resultiert eine Anzahl von 2008 Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Stadium III oder IV bei Erstdiagnose.

Schritt 3b1: Stadium I oder II bei Erstdiagnose

Auf Basis der Präsentation von Hummel [5] legt der pU einen Anteilswert von 37,3 % für Tumore mit Stadium I oder II bei Erstdiagnose zugrunde. Durch Übertragung dieses Anteilswertes auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 resultieren 1195 Patientinnen und Patienten mit Stadium I oder II bei Erstdiagnose.

Schritt 3b2: Krankheitsprogression nach Erstdiagnose im Stadium I oder II

Der pU greift auf eine Analyse des Tumorregisters München (TRM) zurück [6], in der die Zeit bis zum 1. Progressionsereignis nach Erstdiagnose von Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom (ohne Fernmetastasen) der Diagnosejahrgänge 1998 bis 2020 analysiert wurde. Der pU entnimmt hieraus die kumulative Inzidenz von 67,9 % für Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 5 Jahren als 1. Progressionsereignis ein Lokalrezidiv, lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasen entwickeln.

Der pU überträgt den Anteilswert von 67,9 % auf die Patientenzahlen in Schritt 3b1, woraus sich eine Anzahl von 812 Patientinnen und Patienten ergibt, deren Tumoren im Stadium I oder II diagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen erleiden.

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten 3a und 3b2 ergibt sich in Schritt 4 laut pU insgesamt eine Anzahl von 2820 Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in Fragestellungen 1 und 2

Zur Ermittlung der Populationen der Fragestellungen des GBA gewinnt der pU zunächst aus den in Schritt 4 ermittelten Patientinnen und Patienten 2 Gruppen: Patientinnen und Patienten mit

- Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 10 (Schritt 5a; Teil der Fragestellung 1) und
- Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 1 und < 10 (Schritt 5b).

Anschließend bestimmt der pU über die letztgenannte Patientengruppe (PD-L1-Expression CPS ≥ 1 und < 10) Patientinnen und Patienten mit

  - Tumoren mit CPS ≥ 5 und < 10 und Tumour Proportion Score (TPS) ≥ 1 % (Schritt 5b1; Teil der Fragestellung 1) sowie
  - Tumoren mit CPS ≥ 5 und < 10 und TPS < 1 % (Schritt 5b2; Fragestellung 2).

Das detaillierte Vorgehen des pU wird nachfolgend beschrieben.

Schritt 5a: Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 10 (Teil der Fragestellung 1)

Der pU zieht 5 Publikationen heran [7-11] und ermittelt eine Anteilsspanne von 36,7 % bis 52,2 % für Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 10 exprimieren.

Die Untergrenze basiert auf der Publikation von Zhao et al. [8]. Im Zeitraum von 2019 bis 2022 wurden Untersuchungen an Tumorgeweben von 139 bestätigten Fällen mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus an 1 Krankenhaus in China durchgeführt. Ein Anteil von 36,7 % (n = 51) der Gewebeproben wies eine PD-L1-Expression mit CPS ≥ 10 auf.

Für die Obergrenze zieht der pU Angaben aus einer Publikation von Sun et al. [7] zur Zulassungsstudie KEYNOTE-590 zu dem Wirkstoff Pembrolizumab heran. Der pU entnimmt der Publikation, dass ein Anteil von 52,2 % der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eine PD-L1-Expression mit CPS ≥ 10 aufweist [7].

Der pU überträgt diese Anteilsspanne (36,7 % bis 52,2 %) auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 4. Es resultiert eine Anzahl von 1035 bis 1473 Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 10 (Teil der Fragestellung 1) exprimieren.

Schritt 5b: Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 1 und < 10

Für Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 1 und < 10 zieht der pU 2 Publikationen heran [10,11] und ermittelt eine Anteilsspanne von 38,7 % bis 43,2 %.

Die Publikation von Wang et al. [11] stellt Ergebnisse der Studie JUPITER-06 zu dem Wirkstoff Toripalimab dar. Eingeschlossen wurden 514 therapienaive Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom. Anhand der Daten zum PD-L1-Status berechnet der pU einen Anteil von 38,7 % der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-Expression CPS ≥ 1 und < 10.

In die Studie ORIENT-2 zum Wirkstoff Sintilimab (Xu et al. [10]) wurden 190 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom sowie mit einem Progress während oder nach einer Erstlinien-Chemotherapie eingeschlossen. Anhand der Daten weist der pU einen Anteilswert in Höhe von 43,2 % für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-Expression CPS ≥ 1 und < 10 aus.

Durch Übertragung dieser Anteilwerte auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 ergibt sich eine Anzahl von 1092 bis 1219 Patientinnen und Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 1 und < 10 exprimieren.

Schritt 5b1: Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 5 und < 10 und TPS ≥ 1 % (Teil der Fragestellung 1) sowie Schritt 5b2: Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 5 und < 10 und TPS < 1 % (Fragestellung 2)

Der pU gibt für Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 5 und < 10 und TPS ≥ 1 % (Schritt 5b1) einen Anteil von 19,4 % und für diejenigen mit PD-L1-Expression CPS ≥ 5 und < 10 und TPS < 1 % (Schritt 5b2) einen Anteil von 13,2 % an. Er erläutert, dass er diese Anteilswerte auf Grundlage der Patientencharakteristika zu Studienbeginn der ASTRUM-007-Studie ermittelt und verweist auf den entsprechenden Studienbericht [12].

Übertragen auf die Patientinnen und Patienten in Schritt 5b ergibt sich eine Anzahl von

- 211 bis 236 Patientinnen und Patienten für Schritt 5b1 (Tumoren mit PD-L1 CPS ≥ 5 und < 10 und TPS ≥ 1 %) sowie
- 144 bis 161 Patientinnen und Patienten für Schritt 5b2 (Tumoren mit PD-L1 CPS ≥ 5 und < 10 und TPS < 1 %)

Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 und 2

Fragestellung 1

Aus der Summe der Patientinnen und Patienten in den Schritten 5a (1035 bis 1473 mit Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 10) und 5b1 (211 bis 236 mit Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 5 und < 10 und TPS ≥ 1 %) ergibt sich laut pU eine Anzahl von 1246 bis 1709 Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1.

Fragestellung 2

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 5b2 stellen laut pU diejenigen in Fragestellung 2 dar (144 bis 161 mit Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 5 und < 10 und TPS < 1 %).

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,31 % [3,13] ermittelt der pU eine Anzahl von

- 1113 bis 1526 Patientinnen und Patienten in der GKV für Fragestellung 1 (Schritt 6a)
- 129 bis 144 Patientinnen und Patienten in der GKV für Fragestellung 2 (Schritt 6b)

In der Summe weist der pU eine Anzahl von 1242 bis 1670 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch birgt die Herleitung Unsicherheiten. Zudem können relevante Anteilswerte in den Schritten 5b1 und 5b2 in den eingereichten Quellen nicht nachvollzogen werden. Durch einen Abgleich der Anzahlen und der Anteilswerte mit entsprechenden Anzahlen bzw. Quellen aus vorherigen Verfahren ist die vom pU ermittelte Patientenzahl sowohl in der gesamten GKV-Zielpopulation als auch in der jeweiligen Fragestellung unsicher. Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Schritt 1: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2025

Es ist anzumerken, dass das ZfKD auf seiner Website angibt, dass die Zahlen für das Jahr 2023 noch als vorläufig anzusehen sind und für das betreffende Jahr noch mit einem Anstieg im 1-stelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [14].

Zu Schritten 3a und 3b1: Stadium III oder IV bzw. Stadium I oder II bei Erstdiagnose

Der Präsentation von Hummel [5] lassen sich die vom pU zugrunde gelegten Anteilswerte zur Stadienverteilung (Stadium III oder IV: 62,7 % und Stadium I oder II: 37,3 %) nicht entnehmen. Stattdessen entsprechen diese Anteilswerte denen, die in einem Verfahren zu Nivolumab angesetzt wurden [15], wobei – abweichend von der Angabe des pU –

- der Anteilswert von 62,7 % nicht alle Patientinnen und Patienten mit Tumoren in den Stadien III oder IV umfasst, sondern von Stadium III nur diejenigen, die nicht resezierbar sind, oder von Stadium IV, und
- der Anteilswert von 37,3 % nicht nur Patientinnen und Patienten mit Tumoren in den Stadien I oder II umfasst, sondern auch im Stadium III, sofern sie resezierbar sind.

Der Anteil zu nicht resezierbaren Tumoren im Stadium III umfasst Patientinnen und Patienten, die entweder eine „Chemoradiotherapie“ oder „keine Therapie“ erhalten haben. Es bleibt unklar, ob die Chemoradiotherapie ggf. als kurative Behandlung eingesetzt wurde [16]. Laut GBA wird jedoch davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt (siehe Abschnitt II 1.1).

Darüber hinaus ist unklar, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Angabe zum Stadium in der Präsentation von Hummel [5] ist, für die die Stadienverteilung ggf. von denjenigen mit bekanntem Stadium abweicht.

Zu Schritt 3b2: Krankheitsprogression nach Erstdiagnose im Stadium I oder II

In der Publikation des TRM [6] wird darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit der Progressionsereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann. Zudem bleibt unklar, ob alle Patientinnen und Patienten in ein für das Anwendungsgebiet relevantes Stadium progrediert sind bzw. beim Vorliegen eines Rezidivs ein nicht operables Karzinom oder ggf. ein operables Karzinom aufweisen. Zudem besteht Unsicherheit dahin gehend, dass der Auswertung nicht zu entnehmen ist, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist.

Zu Schritt 5a: Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 10 (Teil der Fragestellung 1)

Die Repräsentativität des Anteilswertes für CPS ≥ 10 der Untergrenze (36,7 %) ist mit Unsicherheit behaftet, da der Anteil auf einer geringen Anzahl an Daten aus 1 Krankenhaus basiert [8]. Zudem weisen 28 % der untersuchten Tumoren ein Stadium II oder ein unbekanntes Stadium auf [8]. Dies führt zur Unsicherheit der Übertragbarkeit des Anteilswertes auf die Patientengruppe in Schritt 4 (Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Stadium).

Zu Schritt 5b: Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 1 und < 10

Der vom pU zugrunde gelegte Anteilswert der Obergrenze (43,2 %) aus der Publikation von Xu et al. [10] kann anhand der Daten nicht nachvollzogen werden. Außerdem ist einschränkend darauf hinzuweisen, dass sich der Anteilswert auf eine Patientengruppe bezieht, welche bereits eine Erstlinientherapie abgeschlossen hat.

Zu Schritt 5b1: Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 5 und < 10 und TPS ≥ 1 % (Teil der Fragestellung 1) sowie zu Schritt 5b2: Tumoren mit PD-L1-Expression CPS ≥ 5 und < 10 und TPS < 1 % (Fragestellung 2)

Weder die vom pU zugrunde gelegten Anteilswerte (19,4 % für Schritt 5b1 sowie 13,2 % für Schritt 5b2) noch die relevanten Daten für eine Berechnung dieser Anteilswerte sind in den vom pU mitgelieferten Dokumenten zur ASTRUM-007-Studie ersichtlich. Insgesamt sind die vom pU zugrunde gelegten Anteilswerte in diesem Schritt nicht bewertbar.

Anhand einer Publikation mit einer Post-hoc-Analyse zur Studie JUPITER-06 (Phase III-Studie zum Wirkstoff Toripalimab) von Wu et al. [17], die in einem vorherigen Verfahren mit einem ähnlichen Anwendungsgebiet für die Ermittlung von anderen Grenzwerten der PD-L1 exprimierenden Tumoren herangezogenen wurde [18], lassen sich z. B. folgende Anteilswerte für die hier relevanten Patientengruppen berechnen (siehe Supplement [17]): 27,5 % für Tumoren mit CPS ≥ 5 und < 10 und TPS ≥ 1 % sowie 17,5 % für Tumoren mit CPS ≥ 5 und < 10 und TPS < 1 %. Beide Anteilswerte beziehen auf die Patientengruppe, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 1 und < 10 exprimieren.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Für das zu betrachtende Anwendungsgebiet liegt ein vergleichbares früheres Verfahren zu Tislelizumab aus dem Jahr 2024/2025 vor, das das Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten umfasst, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem Tumour-Area-Positivity(TAP)-Score von ≥ 5 % aufweisen [19,20]. Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab unterscheidet sich von dem vorliegenden hinsichtlich der Messung der PD-L1-Expression. Während Serplulimab ab einem CPS ≥ 5 zugelassen ist, findet Tislelizumab mit einem TAP-Score ≥ 5 % Anwendung. Gemäß der Guideline für Karzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs des National Comprehensive Cancer Network weisen CPS und TAP-Score eine hohe Übereinstimmung auf und sind möglicherweise austauschbar [21]. Unter dieser Annahme können sowohl die Patientenzahlen der Anwendungsgebiete als auch die der jeweiligen Fragestellungen beider Verfahren miteinander verglichen werden.

Die vom damaligen pU ermittelte Anzahl von 1531 bis 2054 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von Tislelizumab wurde als unsicher eingeschätzt, ebenso wie die Anzahlen der Patientinnen und Patienten der Fragestellungen (Fragestellung 1: 1007 bis 1391 und Fragestellung 2: 524 bis 663) [20]. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass der jeweilig geforderte Grenzwert für Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % bzw. < 1 % bei beiden Fragestellungen nicht berücksichtigt wurde [20]. Demnach blieb unklar, inwieweit daraus eine Unter- oder Überschätzung resultierte [20]. In der vorliegenden Herleitung sind die geforderten Grenzwerte zur Tumorzell-PD-L1-Expression dem pU zufolge in den Fragestellungen berücksichtigt, allerdings sind die Anteilswerte für Tumoren mit CPS ≥ 5 und < 10 und TPS ≥ 1 % bzw. < 1 % aufgrund fehlender Quellen nicht bewertbar (siehe obige Bewertung zu den Schritten 5b1 und 5b2). Werden stattdessen die oben erwähnten Anteilswerte (27,5 % für Tumoren mit CPS ≥ 5 und < 10 und TPS ≥ 1 % für Schritt 5b1 sowie 17,5 % für Tumoren mit CPS ≥ 5 und < 10 und TPS < 1 % für Schritt 5b2) aus der alternativen Quelle [17] herangezogen und die weiteren Schritte des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation beibehalten, ergeben sich folgende Anzahlen für die Fragestellungen in der GKV:

- ca. 1193 bis 1615 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 (pU: 1113 bis 1526)
- ca. 170 bis 190 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 (pU: 129 bis 144)

In der Summe ergibt sich eine Anzahl von 1363 bis 1805 (pU: 1242 bis 1670) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Methodisch ist die zugehörige Herleitung der Anteilswerte zur PD-L1-Expression geeigneter als die entsprechende Herleitung aus dem früheren Verfahren zu Tislelizumab, da die jetzige Herleitung sämtliche erforderlichen

Grenzwerte zur PD-L1-Expression berücksichtigt. Dabei bleiben die weiteren oben erläuterten Unsicherheiten bestehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erläutert, dass sich die Inzidenzraten des Ösophaguskarzinoms in Deutschland von 2018 bis 2023 stabilisiert haben [2]. Sofern sich die Bevölkerungsstruktur in Deutschland in den kommenden Jahren nicht wesentlich verändere, sei laut pU nicht mit einer signifikanten Veränderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu rechnen.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]	Kommentar
Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithel-karzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren; Erstlinientherapie[b], davon	1242–1670	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten sowohl in der gesamten GKV-Zielpopulation als auch in den Fragestellungen sind mit Unsicherheit behaftet.
	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem 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 (Fragestellung 1)	1113–1526	
	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen (Fragestellung 2)	129–144	

a. Angaben des pU
b. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.

CPS: Combined Positive Score; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Der GBA hat für Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie folgende zweckmäßige Vergleichstherapien benannt:

- Fragestellung 1: Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem 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; 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 fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10)
- Fragestellung 2: Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem 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 (5-FU)

Für Nivolumab macht der pU ausschließlich Angaben für die intravenöse Darreichungsform. Die subkutane Darreichungsform – die ebenfalls für die vorliegende Indikation in der Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie angezeigt ist [22] – berücksichtigt er nicht. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich auf Grundlage der subkutanen Darreichungsform niedrigere Kosten für Nivolumab ergeben können.

Für die Kosten der fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie im Rahmen der zu bewertenden Therapie als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 (Kombination mit Nivolumab bzw. mit Pembrolizumab) macht der pU Angaben zu Cisplatin und 5-FU, die in der jeweiligen Zulassungsstudie verabreicht wurden [1,23,24].

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

II 2.1.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Laut Fachinformation wird die Behandlung mit Serplulimab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt [1]. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Wirkstoffe 5-FU und Cisplatin im Rahmen einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie sind in der Fachinformation von Serplulimab im Abschnitt 4.2 zur Dosierung namentlich genannt [1]. Dort wird ebenfalls der jeweilige Behandlungsmodus für beide Wirkstoffe beschrieben [1]. Anhand dieser Angaben weist der pU jeweils die maximale Anzahl Zyklen sowie die Anzahl an Gaben pro Zyklus aus (Cisplatin: 8 Zyklen mit je 2 Wochen und mit jeweils 1-maliger Gabe pro Zyklus und 5-FU: 12 Zyklen mit je 2 Wochen und mit jeweils 1-maliger Gabe pro Zyklus).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sofern in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU bei allen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Ausnahme von Cisplatin (in der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab, siehe unten bei Fragestellung 1).

Fragestellung 1

Die vom pU zugrunde gelegten Behandlungsmodi für alle Wirkstoffe entsprechen den Angaben der Fachinformationen von Nivolumab [23] und Pembrolizumab [24]. Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Für Cisplatin in der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab legt der pU eine begrenzte Behandlungsdauer von 6 Zyklen zugrunde, entsprechend der Behandlungsdauer der in Abschnitt 5.1 der Fachinformation [24] beschriebenen KEYNOTE-560-Studie. In den Abschnitten 4.2 der Fachinformation von Pembrolizumab [24] und der Fachinformation von 5-FU [25] ist hingegen für Cisplatin keine Beschränkung auf 6 Zyklen angegeben.
- Für die Kombinationen von Nivolumab ist, vor dem Hintergrund der jeweiligen Begrenzung auf maximal 24 Monate [23] und ausgehend von der Anzahl vollständig abgeschlossener Zyklen über den maximalen Therapiezeitraum

- für die Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für Nivolumab bei einem 4-wöchigen Zyklus eine geringere Anzahl von Zyklen zu berücksichtigen und
- für die Kombination mit Ipilimumab für alle Wirkstoffe in der unteren und oberen Grenze eine geringere Anzahl von Zyklen zu berücksichtigen.

Fragestellung 2

Der pU geht für diese Kombinationstherapie in Übereinstimmung mit der Fachinformation von 5-FU [25] von einem 3-wöchentlichen Zyklen aus. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation von 5-FU [25] auch 4-wöchentliche Wiederholungen möglich sind. Dies würde mit einer geringeren Anzahl an Behandlungstagen einhergehen als bei einer 3-wöchentlichen Wiederholung.

II 2.1.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Serplulimab, Ipilimumab sowie von Nivolumab (in Kombination mit Ipilimumab beim 2-wöchigen Schema) richtet sich nach dem Körpergewicht [1,23]. Der Verbrauch von 5-FU und Cisplatin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF), siehe jeweilige Quelle in nachfolgenden Abschnitten. Der pU legt für seine Berechnungen die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 (77,7 kg, 172,5 cm) [26] sowie die Du Bois-Formel zugrunde (1,91 m² KOF).

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU zum Verbrauch sowohl für Serplulimab (3,0 mg/kg alle 2 Wochen) als auch für Cisplatin und 5-FU (Cisplatin: 50 mg/m^2 KOF an Tag 1 eines Zyklus und 5-FU: 2400 mg/m^2 KOF an Tag 1 eines Zyklus als Dauerinfusion über 44 bis 48 Stunden) entsprechen der Fachinformation von Serplulimab bzw. dem dortigen Abschnitt 5.1 [1].

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität von 5-FU wurde für 24 Stunden nachgewiesen [25]. Unter der Annahme, dass 5-FU als Dauerinfusion über 44 bis 48 Stunden verabreicht wird, ist der Verbrauch pro Dosis (2400 mg/m^2) aufgeteilt auf 2 Teildosen zu berechnen. Dies entspricht einem Verbrauch von 2-mal 2500 mg Wirkstoff inklusive Verwurf. Der pU berechnet jedoch den Verbrauch pro Dosis bezogen auf die gesamte Dauer der Infusion, dies entspricht 1-mal 5000 mg inklusive Verwurf.

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU bzw. in Kombination mit Ipilimumab sowie von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU entsprechen pro Gabe den Fachinformationen von Nivolumab und Pembrolizumab einschließlich der Angaben des jeweiligen Abschnitts 5.1 [23,24].

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Der pU geht bei der Kombination von Cisplatin und 5-FU im Rahmen der Fragestellung 2 pro Behandlungstag von einer Dosierung von 100 mg/m² KOF für Cisplatin (Tag 1) und von 1000 mg/m² KOF für 5-FU (an den Tagen 1 bis 5) aus. Die Angabe zu 5-FU entspricht der Fachinformation von 5-FU [25]. Zudem zitiert der pU die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ [27] sowie ein dort im Zusammenhang mit einer palliativen Erstlinientherapie referenziertes Review [28]. In diesem Review ist die vom pU zugrunde gelegte Dosierung für Cisplatin ersichtlich [28].

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Serplulimab sowie von Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab, 5-FU und Cisplatin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2026 wieder.

Für Cisplatin (in der Kombination mit Nivolumab und in der Kombination mit Pembrolizumab) zieht der pU zur Erreichung der Zieldosis Durchstechflaschen verschiedener Hersteller heran. Es entstehen abweichende Kosten, wenn ausschließlich Durchstechflaschen desselben Herstellers gewählt werden.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nur zum Teil nachvollziehbar.

Für Kombinationstherapien, die Cisplatin umfassen, setzt der pU Kosten für die Hydratation (mit Natriumchlorid-Lösung 0,9 %) und forcierte Diurese (mit Mannitol-Lösung 10 %) an, die aufgrund der Anwendung von Cisplatin erforderlich sind [29]. Der pU berücksichtigt im Falle einer begrenzten Anzahl Zyklen von Cisplatin (in der Kombination mit Serplulimab und in der Kombination mit Pembrolizumab) keinen packungsbedingten Verwurf, der für die Lösungen nach Beendigung der Therapie anfällt. Zudem ist für Cisplatin in Kombination mit Serplulimab darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation [29] die Anwendung mit Mannitol erfolgen kann, wenn die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100 ml bis 200 ml pro Stunde liegt. Die Anwendung mit Mannitol ist erforderlich, wenn die Cisplatindosis bei über 60 mg/m² KOF liegt [29].

Darüber hinaus berechnet der pU für Cisplatin zusätzliche Kosten für eine antiemetische Begleitmedikation. Zu diesem Zweck verweist der pU unter anderem auf die Fachinformation von Cisplatin [29] sowie auf die deutsche S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten [30] und stellt eine exemplarische

Kostenberechnung einer antiemetischen Begleitmedikation dar. Die Kosten sind auf Basis der Fachinformation [29] mangels konkretisierender Angaben nicht bezifferbar.

Für sämtliche Kombinationstherapien könnten gemäß den Fachinformationen weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, wie beispielsweise die Infusionstherapie oder die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen [1,23,24,29].

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [31] mit Ausnahme von 5-FU in der Kombination mit Serplulimab: Es ergeben sich bei Aufteilung der Einzeldosis auf 2 Tage höhere Kosten gemäß Hilfstaxe als vom pU angegeben, siehe Abschnitt II 2.1.2.

II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[b]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[c]**	**Kommentar**
Zu bewertende Therapie						
Serplulimab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie[d]	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren; Erstlinientherapie	104 581,75	161,68–203,12	4610	109 353,41–109 394,86	Die folgende Bewertung bezieht sich auf das 1. Behandlungsjahr. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind aufgrund einer häufigeren Zubereitung von 5-FU als vom pU angesetzt unterschätzt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[b]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[c]**	**Kommentar**
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinations-chemotherapie[d, e]	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem 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 (Fragestellung 1)	78 711,49–79 002,15[f]	262,73–330,07	9100–10 410	88 074,22–89 742,22[f]	Die folgende Bewertung bezieht sich auf das 1. Behandlungsjahr. Die Arzneimittelkosten sind unter Berücksichtigung der intravenösen Darreichungsform von Nivolumab in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab[e]		133 134,01	0	2610–3480	135 744,01–136 614,01	Die folgende Bewertung bezieht sich auf das 1. Behandlungsjahr. Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[b]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[c]**	**Kommentar**
Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie[d, g]	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem 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 (Fragestellung 1)	82 343,90	121,26–152,34	10 170–11 040	92 635,16–93 536,24	Die Arzneimittelkosten sind bei 6 Zyklen Cisplatin in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind bei 6 Zyklen Cisplatin plausibel. Bei höherer Anzahl an Cisplatin-Zyklen liegen die Kosten entsprechend höher.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[b]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[c]**	**Kommentar**
Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren einen CPS zwischen ≥ 5 und < 10 und zudem keine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2)	4395,07	351,65– 441,79	10 440	15 186,72– 15 276,86	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel bei 3-wöchentlichen Zyklen. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.

a. eigene Summen der Angaben des pU je Wirkstoff bzw. bei Nivolumab und Pembrolizumab jeweils in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie: eigene Berechnung der Arzneimittelkosten auf Basis des vom pU angegebenen Behandlungsmodus
b. Angaben des pU
c. eigene Summen der Angaben des pU je Wirkstoff (ohne die vom pU separat exemplarisch dargestellten Kosten einer antiemetischen Begleitmedikation bei Kombinationstherapien, die Cisplatin umfassen)
d. Für eine fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie berechnet der pU Kosten für Cisplatin und 5-FU.
e. für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %
f. Die Untergrenze umfasst Kosten bei 4-wöchentlicher Anwendung von Nivolumab und die Obergrenze die Kosten bei 2-wöchentlicher Anwendung von Nivolumab.
g. für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass ein tatsächlich erwartbarer Versorgungsanteil nicht quantifiziert werden kann.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Accord. HETRONIFLY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2026 [Zugriff: 11.08.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/.

2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz Speiseröhre (C15). 2025. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

3. Statistisches Bundesamt. 16. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2) [online]. 2025. URL: https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic.

4. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021 – 2023. 15. Ausgabe. 2025.

5. Hummel R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. 2020.

6. Tumorregister München. ICD-10 C15: Ösophaguskarzinom - Survival. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15__G-ICD-10-C15-Oesophaguskarzinom-Survival.pdf.

7. Sun JM, Shen L, Shah MA et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021; 398(10302): 759–771. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01234-4.

8. Zhao S, Hu X, Zhou P et al. Molecular profiles of different PD-L1 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Biol Ther 2023; 24(1): 2256927. https://doi.org/10.1080/15384047.2023.2256927.

9. Xue L, Wang J, Kuang D et al. The prevalence of PD-L1 expression in patients with advanced oesophageal cancer: the EXCEED observational study. J Clin Pathol 2025. https://doi.org/10.1136/jcp-2024-209721.

10. Xu J, Li Y, Fan Q et al. 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 2022; 13(1): 857. https://doi.org/10.1038/s41467-022-28408-3.

11. Wang ZX, Cui C, Yao J et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. Cancer Cell 2022; 40(3): 277–288.e3. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.02.007.

12. Shanghai Henlius Biotech. 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. 2025.

13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2025. 2026.

14. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

15. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 07.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/831/#dossier.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Ösophaguskarzinom, Kombination mit Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-54_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

17. Wu HX, Pan YQ, He Y et al. Clinical Benefit of First-Line Programmed Death-1 Antibody Plus Chemotherapy in Low Programmed Cell Death Ligand 1-Expressing Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Post Hoc Analysis of JUPITER-06 and Meta-Analysis. J Clin Oncol 2023; 41(9): 1735-1746. https://doi.org/10.1200/JCO.22.01490.

18. LEO Pharma. Toripalimab (LOQTORZI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 07.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1303/#dossier.

19. BeiGene Germany. Tislelizumab (Tevimbra); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 07.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1162/#dossier.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (Ösophaguskarzinom, fortgeschritten, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/A24-129_V1.1.

21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 4.2025 - August 22, 2025. 2025.

22. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 300 mg / 600 mg Injektionslösung [online]. 07.2026 [Zugriff: 07.10.2026]. URL: https://www.fachinfo.de.

23. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation - OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 03.2026.

24. Merck Sharp Dohme. Fachinformation - KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 03.2026.

25. Bendalis. Fachinformation; Benda-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung [online]. 02.2026 [Zugriff: 25.08.2026]. URL: https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000.

26. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse - Revision) - Stand 8. August 2025. 2025.

27. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Leitlinie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Version 4.0 – Dezember 2023 - AWMF-Registernummer: 021-023OL. 2023.

28. Grünberger B, Raderer M, Schmidinger M et al. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. Anticancer Res 2007; 27(4c): 2705–2714.

29. Accord Healthcare. Fachinformation - Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 04.2023.

30. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Leitlinienprogramm Onkologie der Dkg, D. Awmf. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Version 2.0 – April 2025 - AWMF-Registernummer: 032-054OL. 2025.

31. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.