

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Serplulimab (HETRONIFLY®)*

Accord Healthcare GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.04.2025

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                   | Seite    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                  | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                                | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                 | <b>4</b> |
| <b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>                                                                 | <b>5</b> |
| 1.1 Administrative Informationen.....                                                                             | 6        |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....                                                                     | 7        |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....                                           | 8        |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....                                                                          | 9        |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....                                                        | 11       |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 15       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....                                             | 18       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                     | 20       |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                | Seite |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....                                                                                                               | 6     |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....                                                                                                                          | 6     |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                          | 7     |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                                                                                                             | 8     |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....                                                                                       | 8     |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                                  | 9     |
| Tabelle 4-7: Serplulimab + Chemo versus Atezolizumab + Chemo: Zusammenfassung des Zusatznutzens.....                                                                                           | 11    |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                   | 13    |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                  | 16    |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 17    |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....                                                     | 18    |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....                                | 19    |

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                        |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code                                                |
| Chemo            | Carboplatin und Etoposid                                                                |
| ECOG PS          | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status                                   |
| ES-SCLC          | Fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom (extensive-stage small cell lung cancer) |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung                                                         |
| HR               | Hazard Ratio                                                                            |
| KI               | Konfidenzintervall                                                                      |
| n                | Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen                                          |
| N                | Anzahl der Patienten der Analyse                                                        |
| OS               | Gesamtüberleben (Overall survival)                                                      |
| PFS              | Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)                                |
| SCLC             | Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer)                                   |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                          |

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|                                                |                                       |
|------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | <b>Accord Healthcare GmbH</b>         |
| <b>Anschrift:</b>                              | <b>Hansastr. 32<br/>80686 München</b> |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|                                                |                                                                                                                      |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | <b>Accord Healthcare S.L.U.</b>                                                                                      |
| <b>Anschrift:</b>                              | <b>World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici<br/>Est 6<sup>a</sup> planta<br/>08039 Barcelona, Spanien</b> |

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)                                                                                                                                   | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Serplulimab (HETRONIFLY®) in Kombination mit Carboplatin und Etoposid wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC). | 03.02.2025                    | A                                 |
| a: Angabe „A“ bis „Z“.                                                                                                                                                                                         |                               |                                   |

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Nicht zutreffend.                                                            |                               |

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

| Anwendungsgebiet       |                                                                                                                 | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>          |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung                                                                                                 |                                                                       |
| A                      | Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) | Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid              |
| A                      | Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) | Durvalumab in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin und Etoposid |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

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

- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

Oder

- Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

Oder

- Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid

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

Accord Healthcare GmbH folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde keine direkt vergleichende Studie für Serplulimab + Chemo gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefunden. Die Zulassungsstudie ASTRUM-005 ist eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie und bildet daher die zweckmäßige Vergleichstherapie im Studiendesign nicht adäquat ab. Die Ergebnisse der Studie ASTRUM-005 werden für den Studienarm Serplulimab + Chemo supportiv dargestellt, um die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet darzulegen. Anhand dieser Ergebnisse wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Die Ableitung des Zusatznutzens von Serplulimab + Chemo für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium erfolgt anhand eines indirekten Vergleichs nach Bucher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Atezolizumab + Chemo basierend auf der Studie IMpower133 und stellt somit die bestmögliche Evidenz dar. Als Brückenkomparator wurde der Placebo-Arm der Studien eingesetzt. Die Daten der Studie ASTRUM-005 basieren auf dem ersten Datenschnitt vom 22.10.2021.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs umfassen die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Serplulimab + Chemo versus Atezolizumab + Chemo: Zusammenfassung des Zusatznutzens

| ASTRUM-005                                                |                                                   | IMpower133                                             |                                                   | Indirekter Vergleich      | Endpunktkategorie;<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------|
| Serplulimab + Chemo <sup>a</sup><br>Ereignisse<br>n/N (%) | Placebo + Chemo <sup>a</sup><br>Ereignisse<br>n/N | Atezolizumab + Chemo <sup>a</sup><br>Ereignisse<br>n/N | Placebo + Chemo <sup>a</sup><br>Ereignisse<br>n/N | HR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |                                                |
| Mortalität                                                |                                                   |                                                        |                                                   |                           |                                                |
| Gesamtüberleben                                           |                                                   |                                                        |                                                   |                           |                                                |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| ASTRUM-005                                                                                                        |                                                   | IMpower133                                             |                                                   | Indirekter Vergleich           | Endpunktkategorie;<br>Ausmaß des Zusatznutzens                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Serplulimab + Chemo <sup>a</sup><br>Ereignisse<br>n/N (%)                                                         | Placebo + Chemo <sup>a</sup><br>Ereignisse<br>n/N | Atezolizumab + Chemo <sup>a</sup><br>Ereignisse<br>n/N | Placebo + Chemo <sup>a</sup><br>Ereignisse<br>n/N | HR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert      |                                                                                            |
| Gesamtüberleben (OS)                                                                                              |                                                   |                                                        |                                                   |                                | Endpunktkategorie:<br>Mortalität<br><br>Kein Zusatznutzen                                  |
| 223/389 (57,3)                                                                                                    | 140/196 (71,4)                                    | 104/201 (51,7)                                         | 134/202 (66,3)                                    | 0,88<br>(0,63; 1,23)<br>0,4547 |                                                                                            |
| Morbidität                                                                                                        |                                                   |                                                        |                                                   |                                |                                                                                            |
| Progressionsfreies Überleben                                                                                      |                                                   |                                                        |                                                   |                                |                                                                                            |
| Progressionsfreies Überleben (PFS)                                                                                |                                                   |                                                        |                                                   |                                | Endpunktkategorie:<br>Morbidität<br><br>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| 290/389 (74,6)                                                                                                    | 178/196 (90,8)                                    | 171/201 (85,1)                                         | 189/202 (93,6)                                    | 0,61<br>(0,46; 0,82)<br>0,0011 |                                                                                            |
| Sicherheit                                                                                                        |                                                   |                                                        |                                                   |                                |                                                                                            |
| Unerwünschte Ereignisse                                                                                           |                                                   |                                                        |                                                   |                                |                                                                                            |
| Zeit bis zum ersten behandlungsbedingtem Unerwünschten Ereignis                                                   |                                                   |                                                        |                                                   |                                | Endpunktkategorie:<br>Sicherheit<br><br>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen       |
| 373/389 (95,9)                                                                                                    | 191/196 (97,4)                                    | 198/198 (100)                                          | 189/196 (96,4)                                    | 0,74<br>(0,57; 0,97)<br>0,0316 |                                                                                            |
| Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse                                                                            |                                                   |                                                        |                                                   |                                |                                                                                            |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis                                   |                                                   |                                                        |                                                   |                                | Endpunktkategorie:<br>Sicherheit<br><br>Kein Zusatznutzen                                  |
| 146/389 (37,5)                                                                                                    | 71/196 (36,2)                                     | 74/198 (37,4)                                          | 68/196 (34,7)                                     | 0,79<br>(0,51; 1,22)<br>0,2897 |                                                                                            |
| Schwere Unerwünschte Ereignisse                                                                                   |                                                   |                                                        |                                                   |                                |                                                                                            |
| Zeit bis zum ersten schweren behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignis                                          |                                                   |                                                        |                                                   |                                | Endpunktkategorie:<br>Sicherheit<br><br>Kein Zusatznutzen                                  |
| 314/389 (80,7)                                                                                                    | 153/196 (78,1)                                    | 136/198 (68,7)                                         | 136/196 (69,4)                                    | 0,93<br>(0,68; 1,27)<br>0,6643 |                                                                                            |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten                                            |                                                   |                                                        |                                                   |                                |                                                                                            |
| Zeit bis zum ersten behandlungsbedingtem Unerwünschten Ereignis, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte |                                                   |                                                        |                                                   |                                | Endpunktkategorie:<br>Sicherheit<br><br>Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen    |
| 38/389 (9,8)                                                                                                      | 18/196 (9,2)                                      | 22/198 (11,1)                                          | 6/196 (3,1)                                       | 0,24<br>(0,08; 0,69)<br>0,0083 |                                                                                            |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten                                                                      |                                                   |                                                        |                                                   |                                |                                                                                            |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| ASTRUM-005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                   | IMpower133                                             |                                                   | Indirekter Vergleich           | Endpunktkategorie;<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|
| Serplulimab + Chemo <sup>a</sup><br>Ereignisse<br>n/N (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Placebo + Chemo <sup>a</sup><br>Ereignisse<br>n/N | Atezolizumab + Chemo <sup>a</sup><br>Ereignisse<br>n/N | Placebo + Chemo <sup>a</sup><br>Ereignisse<br>n/N | HR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert      |                                                |
| <b>Zeit bis zum ersten behandlungsbedingtem Unerwünschten Ereignis, welches zum Tod führte</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                   |                                                        |                                                   |                                | Endpunktkategorie:<br>Sicherheit               |
| 35/389 (9,0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 22/196 (11,2)                                     | 4/198 (2,0)                                            | 11/196 (5,6)                                      | 1,80<br>(0,51; 6,43)<br>0,3638 | Kein Zusatznutzen                              |
| Für den indirekten Vergleich wurden die Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt herangezogen.<br>a: Die Chemotherapie bestand aus Carboplatin und Etoposid.<br>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival) |                                                   |                                                        |                                                   |                                |                                                |

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                                               |                                                                                                       | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                         | Kurzbezeichnung                                                                                       |                                                               |
| A                                                                              | Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium; Erstlinienbehandlung | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen            |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>b: Angabe „ja“ oder „nein“. |                                                                                                       |                                                               |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

**Morbidität**

Das Progressionsfreie Überleben konnte unter Serplulimab + Chemo deutlich hinausgezögert werden. Progressionsfreies Überleben ist bei Erkrankungen wie ES-SCLC, einer Erkrankung ohne kurative Behandlungsmöglichkeiten, in hohem Maße patientenrelevant, da das Fortschreiten der Erkrankung bestmöglich verhindert werden soll, was wiederum zu einer Symptomverschlechterung und Verschlechterung der Lebensqualität führen würde. Anhand der Ergebnisse zum PFS kann ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich** abgeleitet werden.

**Sicherheit**

Eine Verbesserung der Kategorie Sicherheit, d.h. die Vermeidung jeglicher unerwünschter Ereignisse, ist stets patientenrelevant. Im Hinblick auf die Sicherheit zeigen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs einen **geringen Zusatznutzen** für die Gesamtrate der Unerwünschten Ereignisse. Für die Unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurde eine deutliche Verbesserung für die Behandlung mit Serplulimab + Chemo gezeigt. Es kann ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **erheblich** abgeleitet werden.

**Gesamtschau**

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

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

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

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

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

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

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

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



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                |                                                                                    | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung                                                                    |                                                |
| A                                               | Serplulimab (Hetronifly <sup>®</sup> ) in Kombination mit Carboplatin und Etoposid | 6.210 - 7.719                                  |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |                                                                                    |                                                |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                |                                                                                                       | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen                            | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung                                                                                       |                                                                                                       |                          |                                 |
| A                                               | Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium; Erstlinienbehandlung | Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium; Erstlinienbehandlung | beträchtlich             | 6.210 - 7.719                   |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |                                                                                                       |                                                                                                       |                          |                                 |

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                |                                                                                                       | Jahrestherapiekosten pro Patient<br>in Euro |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung                                                                                       |                                             |
| A                                               | Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium; Erstlinienbehandlung | 74.127,97 € - 97.159,66 €                   |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |                                                                                                       |                                             |

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |                                                                                                       | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe                                                                              | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung                                                                                       |                                                           |                                                                                                                           |                                          |
| A                      | Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium; Erstlinienbehandlung | Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid  | Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im fortgeschrittenen Stadium; Erstlinienbehandlung                     | 72.804,70 € - 72.804,70 €                |
|                        |                                                                                                       | Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin    | Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) in der Erstlinienbehandlung. | 88.223,68 € - 88.223,68 €                |
|                        |                                                                                                       | Druvalumab in Kombination mit Etoposid und Cisplatin      | Erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) in der Erstlinienbehandlung  | 87.204,64 € - 87.294,97 €                |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

#### **Qualifikation der Ärzte**

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

#### **Dosierung**

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

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