Serplulimab
(kleinzelliges Lungenkarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-100 Version: 1.0 Stand: 29.10.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2386

DOI: 10.60584/A26-100

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Serplulimab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.07.2026

Interne Projektnummer

A26-100

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-100

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 (kleinzelliges Lungenkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-100.

Schlagwörter

Serplulimab, Carboplatin, Etoposid, Kleinzelliges Lungenkarzinom, Nutzenbewertung, NCT05468489

Keywords

Serplulimab, Carboplatin, Etoposide, Small Cell Lung Carcinoma, Benefit Assessment, NCT05468489

Medizinisch-fachliche Beratung

- Bischoff, Helge

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alexander Steimle
- Michael Hort
- Maximilian Kind
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Torben Lütkehermölle
- Dorothea Sow
- Barbara Spix
- Volker Vervölgyi
- Frank Weber

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
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
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 Carboplatin und Etoposid ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium indiziert.

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 Carboplatin und Etoposid) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.07.2026 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem 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. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	**Frage 1**	**Frage 2**	**Frage 3**	**Frage 4**	**Frage 5**	**Frage 6**	**Frage 7**
Bischoff, Helge	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinprodukteherstellers oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinprodukteherstellers ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

Seite

I Tabellenverzeichnis I.3
I Abbildungsverzeichnis I.4
I Abkürzungsverzeichnis I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung I.6
I 2 Fragestellung I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool I.13
I 3.1 Eingeschlossene Studie I.13
I 3.1.1 Studiencharakteristika I.14
I 3.1.2 Inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers I.20
I 3.2 Vom pU zusätzlich vorgelegter adjustierter indirekter Vergleich I.21
I 3.3 Fazit I.23
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen I.24
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.25
I 6 Literatur I.26
I Anhang A Suchstrategien I.28
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung I.29

I Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid ... I.6
Tabelle 3: Serplulimab + Carboplatin + Etoposid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid. I.12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Serplulimab + Carboplatin + Etoposid vs. zweckmäßige Vergleichstherapie I.14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Serplulimab + Carboplatin + Etoposid vs. Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid I.15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Serplulimab + Carboplatin + Etoposid vs. Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid I.16
Tabelle 8: Serplulimab + Carboplatin + Etoposid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.25

I Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Vom pU zusätzlich vorgelegter adjustierter indirekter Vergleich I.21

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EPAR	European Public Assessment Report
ES-SCLC	Extensive Stage – Small Cell Lung Cancer (fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ORR	Objektive Ansprechrate
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer Module 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 Carboplatin und Etoposid) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.07.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (im Folgenden Serplulimab + Carboplatin + Etoposid) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
Erwachsene[b] mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinie	▪ Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine intensive antineoplastische Kombinationstherapie geeignet ist. ES-SCLC: fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA.

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.

Studienpool und Studiendesign

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools die RCT ASTRIDE zum direkten Vergleich von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (im Folgenden Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid) identifiziert. Es wurde keine zusätzlich relevante Studie identifiziert. Darüber hinaus legt der pU in Modul 4 A zusätzlich einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher für die Bewertung von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid im Vergleich zu Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid über den Brückenkomparator Placebo + Carboplatin + Etoposid vor. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für den indirekten Vergleichs wurde verzichtet, da in der vorliegenden Datensituation der direkte Vergleich für die Nutzenbewertung relevant ist.

Eingeschlossene Studie

In die Nutzenbewertung wird die Studie ASTRIDE eingeschlossen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid mit einer Kombinationstherapie aus Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid, die ausschließlich an Studienzentren in den USA durchgeführt wird. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC, die zuvor noch keine systemische Therapie zur Behandlung des ES-SCLC erhalten hatten. Mit Änderung des Studienprotokolls vom 04.04.2024 konnten auch Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die vor Randomisierung bereits 1 Zyklus einer Chemotherapie erhalten hatten. Patientinnen und Patienten mussten zudem einen guten Allgemeinzustand aufweisen (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS] 0 oder 1). In die Studie ASTRIDE wurden insgesamt 201 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Serplulimab + Carboplatin + Etoposid (N = 101) oder Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid (N = 100) zugeteilt wurden. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, ob die Randomisierung stratifiziert erfolgte. Die Behandlung mit den Chemotherapiekomponenten Carboplatin und Etoposid bzw. dem Immuncheckpointinhibitor Atezolizumab erfolgte weitgehend gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation. Serplulimab hingegen wurde abweichend von den Angaben der Fachinformation nicht gewichtsabhängig in einer Dosierung von 4,5 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen verabreicht, sondern gewichtsunabhängig in einer Fixdosis von 300 mg alle 3 Wochen.

Primärer Endpunkt der Studie ASTRIDE ist das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Limitationen der Studie ASTRIDE

Gewichtsunabhängige Dosierung von Serplulimab

Entgegen der Dosierungsanweisung der Fachinformation für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde Serplulimab in der Studie ASTRIDE gewichtsunabhängig als Fixdosis von 300 mg zu Beginn jedes Zyklus verabreicht. Gemäß Fachinformation ist hingegen eine gewichtsabhängige Dosierung von 4,5 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. In den Studienunterlagen zur Studie ASTRIDE wird auf pharmakokinetische Daten aus verschiedenen klinischen Studien verwiesen, wonach eine gewichtsunabhängige Dosierung von 300 mg alle 3 Wochen gegenüber der in der Fachinformation vorgesehenen gewichtsabhängigen Dosierung zu vergleichbaren Serumkonzentrationen von Serplulimab im Steady State führe. So seien die medianen maximalen und minimalen Serumkonzentrationen im Steady State unter Serplulimab (c_{max} und c_{min}) bei einer gewichtsunabhängigen Dosierung von 300 mg und einer gewichtsabhängigen Dosierung von 4,5 mg/kg Körpergewicht jeweils alle 3 Wochen innerhalb eines Körpergewichtsbereichs von 34 kg bis 132 kg vergleichbar. Daher sei davon auszugehen, dass beide Dosierungsschemata eine ähnliche klinische Wirksamkeit und Sicherheit aufweisen. Auch im European Public Assessment Report (EPAR) zu Serplulimab vom 19.09.2024 wird auf entsprechende pharmakokinetische Daten verwiesen.

Aus der Studie ASTRIDE liegen außerdem ergänzende pharmakokinetischen Daten zu Serumkonzentrationen von Serplulimab im Steady State vor, die die aus dem Modell abgeleitete Annahme einer Vergleichbarkeit der pharmakokinetischen Exposition nach gewichtsabhängiger bzw. gewichtsunabhängiger Verabreichung von Serplulimab ebenfalls stützen. Eine Äquivalenz der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen gewichtsunabhängiger Fixdosis von 300 mg und einer gewichtsabhängigen Dosierung von 4,5 mg/kg Körpergewicht jeweils alle 3 Wochen kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden. Für die vorliegende Bewertung verbleiben somit Unsicherheiten, ob und inwiefern die von der Fachinformation abweichende Dosierung in der Studie ASTRIDE einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat. Auf Grundlage der verfügbaren pharmakokinetischen Daten werden diese jedoch nicht als so schwerwiegend eingeschätzt, dass sie einem grundsätzlich der Relevanz der Studie ASTRIDE für die Nutzenbewertung entgegenstehen.

Weitere Anmerkungen zur Studie ASTRIDE

Einschluss von Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung schon 1 Zyklus Chemotherapie erhalten hatten

Wie bereits beschrieben, wurden die Einschlusskriterien durch eine Änderung des Studienprotokolls vom 04.04.2024 erweitert. Ab diesem Zeitpunkt konnten auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die vor Randomisierung schon 1 Zyklus Chemotherapie erhalten hatten. Laut Studienprotokoll erfolgte die Anpassung, um der „in den USA üblichen Praxis Rechnung zu tragen, bei neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC

den ersten Chemotherapiezyklus im stationären Setting zu verabreichen“. Gemäß der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms soll Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC primär eine Chemotherapie mit Platin / Etoposid in Kombination mit einem PD-1- oder PD-L1-Antikörper angeboten werden, sofern keine Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie bestehen. Laut Angaben in Modul 4 A hatten 19 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 24 % im Vergleichsarm vor Randomisierung schon 1 Zyklus Chemotherapie erhalten. Bezogen auf die Gesamtpopulation sind somit 21 % der Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar mit einer Kombination aus Immuncheckpointinhibitor und Chemotherapie gemäß Leitlinienempfehlungen behandelt worden. Demnach umfasst die Studienpopulation sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch ohne vor Randomisierung begonnener Chemotherapie, was zu einer Heterogenität innerhalb der Studienpopulation führt. Jedoch sind auch die Patientinnen und Patienten, die bereits vor Randomisierung 1 Zyklus Chemotherapie erhalten hatten, von der Zulassung von Serplulimab im Anwendungsgebiet umfasst. Zudem sind die Anteile der Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Chemotherapie aufgrund der anschließenden Randomisierung zwischen den beiden Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Daher wird die gesamte Studienpopulation – unter Einbezug der Patientinnen und Patienten mit 1 Zyklus Chemotherapie vor Randomisierung – als relevant für die Nutzenbewertung angesehen.

Inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu den patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Mortalität und Nebenwirkungen der bewertungsrelevanten Studie ASTRIDE zum präspezifizierten Interimsdatenschnitt vom 18.02.2026 vor. Dabei sind die Auswertungen zu Nebenwirkungsendpunkten unvollständig und werden nicht in geeigneter Form vorgelegt. Für sämtliche in Modul 4 A dargestellten Nebenwirkungsendpunkte liegen lediglich deskriptive Angaben ohne Effektschätzung vor. Von den gemäß Dossiervorlage geforderten Angaben zu UEs sind in Modul 4 A lediglich die Gesamtraten der UEs und der schweren UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) korrekt dargestellt. Aus dem Abgleich mit dem Studienbericht ergibt sich, dass in Modul 4 A ausschließlich diejenigen Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) und der Abbrüche wegen UEs dargestellt werden, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Sämtliche gemäß Dossiervorlage geforderten Auswertungen nach SOC (Systemorganklasse) und PT (bevorzugter Begriff) fehlen in Modul 4 A vollständig. Für mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertete Endpunkte wie das Gesamtüberleben wurden in Modul 4 A keine Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patientinnen und Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patientinnen und Patienten im Zeitverlauf abgebildet. Auswertungen zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in der Studie ASTRIDE mittels EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben wurden und präspezifiziert waren, fehlen in Modul 4 A ebenfalls vollständig, obwohl diese Auswertungen laut Angaben im Studienbericht

durchgeführt wurden. Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage sind zum relevanten Datenschnitt jedoch Auswertungen zu allen erhobenen relevanten Endpunkten vollständig vorzulegen. Darüber hinaus legt der pU in Modul 4 A weder Subgruppenanalysen noch Angaben zu Folgetherapien vor. Angaben zu endpunktbezogenen Beobachtungsdauern sind lückenhaft. Für die Nutzenbewertung fehlen also Auswertungen in relevantem Umfang, das Dossier des pU ist damit inhaltlich unvollständig. Die vom pU vorgelegten Daten der Studie ASTRIDE können in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Der pU verweist darauf, dass die Studie ASTRIDE derzeit noch laufend sei und daher nicht vollumfänglich im Dossier dargestellt werden könne. Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht.

Vom pU zusätzlich vorgelegter adjustierter indirekter Vergleich nicht geeignet

Zusätzlich zu den Auswertungen der direkt vergleichenden Studie ASTRIDE legt der pU auch Auswertungen eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher vor und zieht diesen primär für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Der pU gibt an, die Ergebnisse des direkten Vergleichs auf Basis der Studie ASTRIDE nur sekundär zur Zusatznutzenableitung darzustellen.

Für den indirekten Vergleich zieht der pU 2 Studien heran: ASTRUM-005 und IMpower133. Die Studien sind, vorbehaltlich der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme, grundsätzlich für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo + Carboplatin + Etoposid geeignet. Prinzipiell stellen jedoch randomisierte direkte Vergleiche die bevorzugte Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung dar. Die zusätzliche Berücksichtigung indirekt vergleichender Evidenz bei Vorliegen bewertungsrelevanter direkt vergleichender Evidenz ist mit valider Begründung zwar grundsätzlich möglich. In diesem Fall sollte jedoch eine gemeinsame Betrachtung der direkt und indirekt vergleichenden Evidenz erfolgen, beispielsweise im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse, sofern die hierfür erforderlichen methodischen Voraussetzungen erfüllt sind. Für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ist in jedem Fall die gesamte Evidenz aus direkter und indirekter Evidenz zu berücksichtigen.

Die vom pU vorgenommene, vollständig getrennte Auswertung der direkt und indirekt vergleichenden Evidenz sowie die Ableitung des Zusatznutzens primär auf Basis des reinen indirekten Vergleichs sind nicht sachgerecht. Darüber hinaus bestehen weitere Limitationen der vom pU dargestellten Analysen der indirekt vergleichenden Evidenz (getrennte Berücksichtigung der globalen Kohorte sowie der China-Kohorte der Studie IMpower133; keine Verwendung von Datenschnitten mit der längsten Beobachtungsdauer bei Ereigniszeitanalysen). Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid.

Tabelle 3: Serplulimab + Carboplatin + Etoposid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene[b] mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinie	▪ Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine intensive antineoplastische Kombinationstherapie geeignet ist. ES-SCLC: fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des GBA im Rahmen des Marktzugangs 2025 ab. Dort hatte der GBA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Serplulimab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (im Folgenden Serplulimab + Carboplatin + Etoposid) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
Erwachsene[b] mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinie	▪ Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine intensive antineoplastische Kombinationstherapie geeignet ist. ES-SCLC: fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA.

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 23.06.2026)
- bibliografische Recherche zu Serplulimab (letzte Suche am 11.06.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Serplulimab (letzte Suche am 16.06.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zu Serplulimab (letzte Suche am 22.06.2026)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.06.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.06.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.06.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Serplulimab (letzte Suche am 12.08.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools die RCT ASTRIDE zum direkten Vergleich von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid (im Folgenden Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid) identifiziert (siehe Abschnitt I 3.1). Es wurde keine zusätzlich relevante Studie identifiziert.

Darüber hinaus legt der pU in Modul 4 A zusätzlich einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [2] für die Bewertung von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid im Vergleich zu Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid über den Brückenkomparator Placebo + Carboplatin + Etoposid vor (siehe Abschnitt I 3.2). Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für den indirekten Vergleichs wurde verzichtet, da in der vorliegenden Datensituation der direkte Vergleich für die Nutzenbewertung relevant ist.

I 3.1 Eingeschlossene Studie

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Serplulimab + Carboplatin + Etoposid vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie[a] (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studien-bericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge[b] (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[c] (ja / nein [Zitat])
HLX10-005-SCLC301-E (ASTRIDE[d])	nein	nein	ja	ja [3]	ja [4]	nein

a. Studie, für die der pU Sponsor war
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des GBA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.

GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

I 3.1.1 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Serplulimab + Carboplatin + Etoposid vs. Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
ASTRIDE	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit unbehandeltem[b] kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium[c] (ES-SCLC) ▪ ECOG-PS 0 oder 1	▪ Serplulimab + Carboplatin + Etoposid (N = 101) ▪ Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid (N = 100)	▪ Screening: bis zu 28 Tage ▪ Behandlung: bis zur Krankheitsprogression[d], inakzeptabler Toxizität, Loss to Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Tod ▪ Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Rücknahme der Einverständniserklärung	70 Zentren in den USA 02/2023[e]–laufend[f] Datenschnitt: 18.02.2026[g]	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.
b. Eine vorherige Chemoradiotherapie mit kurativer Intention zur Behandlung eines kleinzelligen Lungenkarzinom im „Limited Stage“ (LS-SCLC) war erlaubt, sofern diese Therapie ≥ 6 Monate zurücklag. Patientinnen und Patienten, die 1 Zyklus Chemotherapie zur Behandlung des ES-SCLC erhalten hatten, konnten mit Protokolländerung vom 04.04.2024 ebenfalls in die Studie eingeschlossen werden; siehe hierzu auch Abschnitt Weitere Anmerkungen zur Studie ASTRIDE.
c. histologisch oder zytologisch diagnostiziert gemäß der Stadieneinteilung der Veterans Administration Lung Study Group (VALSG)
d. Die Behandlung konnte nach Ermessen des Prüfarztes / der Prüfärztin bei Vorliegen der im Studienprotokoll spezifizierten Kriterien auch über einen Krankheitsprogress hinaus fortgeführt werden.
e. Einschluss des ersten Patienten / der ersten Patientin am 01.02.2023
f. Einschluss des letzten Patienten / der letzten Patientin am 15.10.2025
g. präspezifizierter Interimsdatenschnitt, nachdem für etwa 200 Patientinnen / Patienten Daten zur ORR über einen Zeitraum von 18 Wochen vorlagen.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; ES-SCLC: fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom; LS-SCLC: nicht fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Serplulimab + Carboplatin + Etoposid vs. Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid

Studie	Intervention	Vergleich
ASTRIDE	<u>Zyklen à 21 Tage</u> Serplulimab 300 mg i. v., an Tag 1 eines Zyklus + Etoposid 100 mg/m² KOF i. v., an Tag 1, 2 und 3 eines Zyklus, für max. 4 Zyklen + Carboplatin, AUC 5 mg/ml/min[a] i. v an Tag 1 eines Zyklus, max. 750 mg; für max. 4 Zyklen	<u>Zyklen à 21 Tage</u> Atezolizumab 1200 mg i. v., an Tag 1 eines Zyklus + Etoposid 100 mg/m² KOF i. v., an Tag 1, 2 und 3 eines Zyklus; für max. 4 Zyklen + Carboplatin, AUC 5 mg/ml/min[a] i. v an Tag 1 eines Zyklus, max. 750 mg; für max. 4 Zyklen
	Dosisanpassungen: ▪ alle Wirkstoffe: Dosisverzögerungen[b] bei Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten möglich ▪ Serplulimab / Atezolizumab: Dosisanpassungen nicht erlaubt ▪ Carboplatin / Etoposid: 2-malige Dosisanpassung erlaubt[c]	
	Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ systemische Anti-Tumortherapie[d] zur Behandlung des ES-SCLC mit Ausnahme von 1 Zyklus Chemotherapie[e] **Nicht erlaubte Begleitbehandlung** ▪ weitere systemische Anti-Tumortherapien sowie immunsuppressive Wirkstoffe[f]	

a. Berechnung der Dosierung mithilfe der Calvert-Formel. Die hierfür benötige individuelle Kreatinin-Clearance sollte mithilfe der Cockroft-Gault-Formel abgeschätzt werden. Bei Kreatinin-Clearance > 125 ml/min: alternative Bestimmung gemäß lokalem Standard oder Begrenzung auf diesen Wert.
b. bis maximal 84 Tage (Serplulimab), 105 Tage (Atezolizumab) bzw. 6 Wochen (Carboplatin und Etoposid)
c. nach Einschätzung des Prüfarztes / der Prüfärztin und in Übereinstimmung mit der / den Fachinformation(en) und lokalen Standards
d. Chemotherapie, Bestrahlung, Immuntherapie, Biologika und andere Behandlungen mit Anti-Tumor-Wirkung; operative Behandlung sowie Bestrahlung von Knochenmetastasen und anderen Nicht-Zielläsionen waren erlaubt
e. Ausnahme mit Amendment vom 04.04.2024 in das Studienprotokoll neu aufgenommen; Art der Chemotherapie in den Studienunterlagen nicht spezifiziert
f. Glukokortikoide in einer Dosierung von > 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent. Ausnahmen im Studienprotokoll festgelegt.

AUC: Fläche unter der Kurve; ES-SCLC: fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Studiendesign

Bei der Studie ASTRIDE handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid mit einer Kombinationstherapie aus Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid, die ausschließlich an Studienzentren in den USA durchgeführt wird. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC (Stadieneinteilung nach Veterans Administration Lung Study Group), die zuvor noch keine systemische Therapie zur Behandlung des ES-SCLC erhalten hatten. Eine vorherige Behandlung mit einem Immuncheckpointinhibitor war ebenfalls nicht zulässig, auch nicht in einem anderen Anwendungsgebiet. Mit Änderung des Studienprotokolls vom 04.04.2024

konnten auch Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die vor Randomisierung bereits 1 Zyklus einer Chemotherapie erhalten hatten (siehe hierzu auch Abschnitt Weitere Anmerkungen zur Studie ASTRIDE). Patientinnen und Patienten mussten zudem einen guten Allgemeinzustand aufweisen (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS] 0 oder 1). Bei vorheriger Behandlung von Knochenmetastasen mit Denosumab musste eine Umstellung auf ein Bisphosphonat erfolgen. In die Studie ASTRIDE wurden insgesamt 201 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Serplulimab + Carboplatin + Etoposid (N = 101) oder Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid (N = 100) zugeteilt wurden. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, ob die Randomisierung stratifiziert erfolgte.

Die Behandlung mit den Chemotherapiekomponenten Carboplatin und Etoposid bzw. dem Immuncheckpointinhibitor Atezolizumab erfolgte weitgehend gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation [5-7]. Serplulimab hingegen wurde abweichend von den Angaben der Fachinformation [8] nicht gewichtsabhängig in einer Dosierung von 4,5 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen verabreicht, sondern gewichtsunabhängig in einer Fixdosis von 300 mg alle 3 Wochen (siehe hierzu auch den Abschnitt zu Limitationen der Studie ASTRIDE). Die Behandlung mit Serplulimab oder Atezolizumab erfolgte bis eine Krankheitsprogression durch die Prüfärztin / den Prüfarzt festgestellt wurde, eine inakzeptable Toxizität auftrat, die Einwilligungserklärung zurückgezogen wurde, bis Loss-to-Follow-up oder bis zum Tod. Die Behandlung mit Carboplatin und Etoposid war auf 4 Zyklen begrenzt. Serplulimab bzw. Atezolizumab konnten jedoch nach Ermessen des Prüfarztes / der Prüfärztin auch über den Krankheitsprogress hinaus in Kombination mit Chemotherapie verabreicht werden. In diesem Fall sollten sich die eingesetzten Folge-Chemotherapien an den NCCN- oder ESMO-Leitlinien orientieren. Eine Folgetherapie mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren war nicht erlaubt. Weitere Angaben oder Einschränkungen zu Folgetherapien sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Primärer Endpunkt der Studie ASTRIDE ist das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitte

Für die Studie ASTRIDE liegt bislang 1 Datenschnitt vor:

- 1. Datenschnitt (18.02.2026): präspezifizierte Interimsanalyse, nachdem Daten zur Objektiven Ansprechrate (ORR) von etwa 200 Patientinnen und Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 18 Wochen vorlagen

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist etwa 12 Monate nach Rekrutierung des letzten Patienten / der letzten Patientin vorgesehen. Da der letzte Patient / die letzte Patientin am 15.10.2025 randomisiert wurde, ist der finale Datenschnitt somit für Oktober 2026 geplant.

Limitationen der Studie ASTRIDE

Gewichtsunabhängige Dosierung von Serplulimab

Entgegen der Dosierungsanweisung der Fachinformation [8] für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde Serplulimab in der Studie ASTRIDE gewichtsunabhängig als Fixdosis von 300 mg zu Beginn jedes Zyklus verabreicht. Gemäß Fachinformation ist hingegen eine gewichtsabhängige Dosierung von 4,5 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. In den Studienunterlagen zur Studie ASTRIDE [3] wird auf pharmakokinetische Daten aus verschiedenen klinischen Studien verwiesen, wonach eine gewichtsunabhängige Dosierung von 300 mg alle 3 Wochen gegenüber der in der Fachinformation vorgesehenen gewichtsabhängigen Dosierung zu vergleichbaren Serumkonzentrationen von Serplulimab im Steady State führe. So seien die medianen maximalen und minimalen Serumkonzentrationen im Steady State unter Serplulimab (c_{max} und c_{min}) bei einer gewichtsunabhängigen Dosierung von 300 mg und einer gewichtsabhängigen Dosierung von 4,5 mg/kg Körpergewicht jeweils alle 3 Wochen innerhalb eines Körpergewichtsbereichs von 34 kg bis 132 kg vergleichbar. Daher sei davon auszugehen, dass beide Dosierungsschemata eine ähnliche klinische Wirksamkeit und Sicherheit aufweisen.

Im European Public Assessment Report (EPAR) zu Serplulimab vom 19.09.2024 werden im Rahmen der Diskussion zur Pharmakokinetik von Serplulimab entsprechende Simulationen beschrieben, wonach die Variabilität der Exposition über die Gewichtsquartile hinweg bei der gewichtsabhängigen Dosis (4,5 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen) und der Fixdosis (300 mg alle 3 Wochen) als ähnlich angesehen wird [9]. Allerdings seien klinische Daten zur Fixdosis nur in sehr begrenztem Umfang verfügbar. Aktuellere Auswertungen zum Einfluss des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik von Serplulimab, in die Daten von zusätzlichen Patientinnen und Patienten eingeflossen sind, die eine 300 mg-Fixdosis alle 3 Wochen erhalten hatten, stützen die Annahme einer pharmakokinetischen Expositionsäquivalenz zwischen gewichtsabhängiger Dosierung und Fixdosis [10]. Für einen Körpergewichtsbereich von 32,9 kg bis 131 kg zeigen diese modellbasierten Auswertungen vergleichbare Serumkonzentrationen mit Serplulimab unter einer Fixdosis von 300 mg alle 3 Wochen und der fachinformationskonformen gewichtsabhängigen Dosierung.

Der von den pharmakokinetischen Modellen umfasste Gewichtsbereich (siehe oben) wird durch die Interventionsgruppe der Studie ASTRIDE weder über- noch unterschritten. Aus der Studie ASTRIDE liegen außerdem ergänzende pharmakokinetischen Daten zu Serumkonzentrationen von Serplulimab im Steady State vor, die die aus dem Modell abgeleitete Annahme einer Vergleichbarkeit der pharmakokinetischen Exposition nach

gewichtsabhängiger bzw. gewichtsunabhängiger Verabreichung von Serplulimab ebenfalls stützen. Eine Äquivalenz der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen gewichtsunabhängiger Fixdosis von 300 mg und einer gewichtsabhängigen Dosierung von 4,5 mg/kg Körpergewicht jeweils alle 3 Wochen kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden. Für die vorliegende Bewertung verbleiben somit Unsicherheiten, ob und inwiefern die von der Fachinformation abweichende Dosierung in der Studie ASTRIDE einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat. Auf Grundlage der verfügbaren pharmakokinetischen Daten werden diese jedoch nicht als so schwerwiegend eingeschätzt, dass sie grundsätzlich der Relevanz der Studie ASTRIDE für die Nutzenbewertung entgegenstehen.

Weitere Anmerkungen zur Studie ASTRIDE

Einschluss von Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung schon 1 Zyklus Chemotherapie erhalten hatten

Wie zuvor bereits beschrieben, wurden die Einschlusskriterien durch eine Änderung des Studienprotokolls vom 04.04.2024 erweitert. Ab diesem Zeitpunkt konnten auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die vor Randomisierung schon 1 Zyklus Chemotherapie erhalten hatten. Laut Studienprotokoll erfolgte die Anpassung, um der „in den USA üblichen Praxis Rechnung zu tragen, bei neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC den ersten Chemotherapiezyklus im stationären Setting zu verabreichen“. Gemäß den Studienunterlagen war die Behandlung mit den Chemotherapiekomponenten Carboplatin und Etoposid auf insgesamt 4 Zyklen beschränkt (Tabelle 7), die jeweils kombiniert mit Serplulimab / Atezolizumab verabreicht werden sollten. Es bleibt jedoch unklar, wie ein etwaig bereits vor Randomisierung durchgeführter Behandlungszyklus mit Carboplatin bzw. Etoposid bei dieser Beschränkung berücksichtigt wurde und ob sich dadurch die Anzahl der nach Randomisierung gemeinsam mit Serplulimab / Atezolizumab verabreichten Chemotherapiezyklen gegebenenfalls verringerte.

Gemäß der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms soll Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC primär eine Chemotherapie mit Platin / Etoposid in Kombination mit einem PD-1- oder PD-L1-Antikörper angeboten werden, sofern keine Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie bestehen [11]. Bei der vorliegenden Studienpopulation ist nicht von Kontraindikationen gegen einen Immuncheckpointinhibitor zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses auszugehen, da dieser eine Behandlung mit einem Immuncheckpointinhibitor bedingt. Laut Angaben in Modul 4 A hatten 19 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 24 % im Vergleichsarm vor Randomisierung schon 1 Zyklus Chemotherapie erhalten. Bezogen auf die Gesamtpopulation sind somit 21 % der Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar mit einer Kombination aus Immuncheckpointinhibitor und Chemotherapie gemäß Leitlinienempfehlungen behandelt worden.

Demnach umfasst die Studienpopulation sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch ohne vor Randomisierung begonnener Chemotherapie, was zu einer Heterogenität innerhalb der Studienpopulation führt. Jedoch sind auch die Patientinnen und Patienten, die bereits vor Randomisierung 1 Zyklus Chemotherapie erhalten hatten, von der Zulassung von Serplulimab im Anwendungsgebiet umfasst. Zudem sind die Anteile der Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Chemotherapie aufgrund der anschließenden Randomisierung zwischen den beiden Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Daher wird die gesamte Studienpopulation – unter Einbezug der Patientinnen und Patienten mit 1 Zyklus Chemotherapie vor Randomisierung – als relevant für die Nutzenbewertung angesehen.

I 3.1.2 Inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu den patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Mortalität und Nebenwirkungen der bewertungsrelevanten Studie ASTRIDE zum präspezifizierten Interimsdatenschnitt vom 18.02.2026 vor. Dabei sind die Auswertungen zu Nebenwirkungsendpunkten unvollständig und werden nicht in geeigneter Form vorgelegt. Für sämtliche in Modul 4 A dargestellten Nebenwirkungsendpunkte liegen lediglich deskriptive Angaben ohne Effektschätzung vor. Von den gemäß Dossiervorlage geforderten Angaben zu UEs sind in Modul 4 A lediglich die Gesamtraten der UEs und der schweren UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) korrekt dargestellt. Aus dem Abgleich mit dem Studienbericht ergibt sich, dass in Modul 4 A ausschließlich diejenigen Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) und der Abbrüche wegen UEs dargestellt werden, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Sämtliche gemäß Dossiervorlage geforderten Auswertungen nach SOC (Systemorganklasse) und PT (bevorzugter Begriff) fehlen in Modul 4 A vollständig. Für mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertete Endpunkte wie das Gesamtüberleben wurden in Modul 4 A keine Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patientinnen und Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patientinnen und Patienten im Zeitverlauf abgebildet. Auswertungen zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in der Studie ASTRIDE mittels EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben wurden und präspezifiziert waren, fehlen in Modul 4 A ebenfalls vollständig, obwohl diese Auswertungen laut Angaben im Studienbericht durchgeführt wurden. Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage sind zum relevanten Datenschnitt jedoch Auswertungen zu allen erhobenen relevanten Endpunkten vollständig vorzulegen. Darüber hinaus legt der pU in Modul 4 A weder Subgruppenanalysen noch Angaben zu Folgetherapien vor. Angaben zu endpunktbezogenen Beobachtungsdauern sind lückenhaft. Für die Nutzenbewertung fehlen also Auswertungen in relevantem Umfang, das Dossier des pU ist damit inhaltlich unvollständig. Die vom pU vorgelegten Daten der Studie ASTRIDE können in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Der pU verweist darauf, dass die Studie ASTRIDE derzeit noch laufend sei und daher nicht vollumfänglich im Dossier dargestellt werden könne. Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht, zumal für den vorgelegte Datenschnitt Auswertungen zu allen erhobenen Endpunkten durchgeführt wurden.

I 3.2 Vom pU zusätzlich vorgelegter adjustierter indirekter Vergleich

Wie bereits zuvor beschrieben, legt der pU zusätzlich zu den Auswertungen der direkt vergleichenden Studie ASTRIDE auch Auswertungen eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher [2] vor (siehe Abbildung 1) und zieht diesen primär für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Der pU gibt an, die Ergebnisse des direkten Vergleichs auf Basis der Studie ASTRIDE nur sekundär zur Zusatznutzenableitung darzustellen.

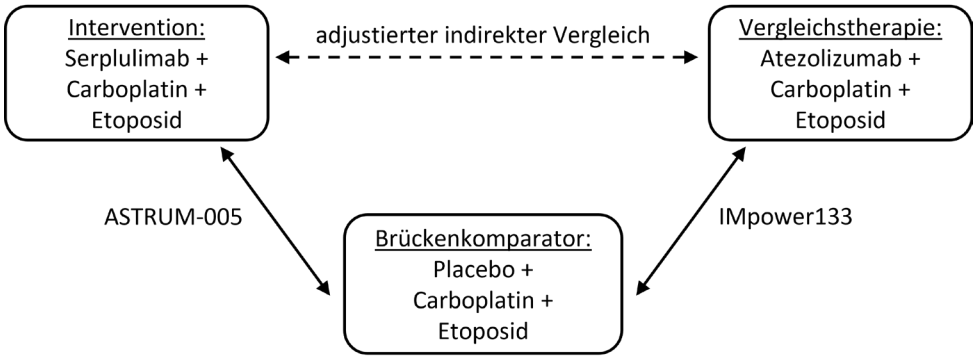


Abbildung 1: Vom pU zusätzlich vorgelegter adjustierter indirekter Vergleich

Für den indirekten Vergleich zieht der pU 2 Studien heran:

- ASTRUM-005 [12]: eine abgeschlossene, doppelblinde, 2:1-randomisierte Studie zum Vergleich von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid (N = 389) mit Placebo + Carboplatin + Etoposid (N = 196), als Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC, die im Zeitraum von September 2019 bis Mai 2024 an 103 Studienzentren in 6 Ländern durchgeführt wurde; primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben; es liegen 3 Datenschnitte vor, die jeweils am 22.10.2021, 13.06.2022 und 07.05.2024 (finale Analyse des Gesamtüberlebens) durchgeführt wurden
- IMpower133 [13]: eine abgeschlossene, doppelblinde, 1:1-randomisierte Studie zum Vergleich von Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid (Interventionsarm) mit Placebo + Carboplatin + Etoposid (Vergleichsarm), als Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC, die im Zeitraum von Juni 2016 bis Juli 2022 durchgeführt wurde; koprimäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben

  Die Studie umfasste 2 Kohorten:

- Globale Kohorte: 201 (Interventionsarm) vs. 202 (Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten, die an 106 Zentren in 21 Ländern rekrutiert wurden, mit Datenschnitten zum 24.04.2018 und 24.01.2019
- China-Kohorte: 57 (Interventionsarm) vs. 53 (Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten, die an 12 Zentren in China und Taiwan rekrutiert wurden, mit Datenschnitten zum 29.10.2018, 24.01.2019 und 31.07.2019

Die Studien sind, vorbehaltlich der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme, grundsätzlich für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo + Carboplatin + Etoposid geeignet. Prinzipiell stellen jedoch randomisierte direkte Vergleiche die bevorzugte Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung dar. Die vom pU für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie ASTRIDE entspricht einer solchen Evidenzgrundlage. Die zusätzliche Berücksichtigung indirekt vergleichender Evidenz bei Vorliegen bewertungsrelevanter direkt vergleichender Evidenz ist mit valider Begründung zwar grundsätzlich möglich. In diesem Fall sollte jedoch eine gemeinsame Betrachtung der direkt und indirekt vergleichenden Evidenz erfolgen, beispielsweise im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse, sofern die hierfür erforderlichen methodischen Voraussetzungen erfüllt sind. Falls für einzelne Endpunkte beispielsweise aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen, eines hohen Verzerrungspotenzials oder anderer methodischer Einschränkungen keine Berücksichtigung indirekt vergleichender Evidenz möglich ist, sind für diese Endpunkte die verfügbaren Ergebnisse aus einem direkten Vergleich heranzuziehen. Für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ist in jedem Fall die gesamte Evidenz aus direkter und indirekter Evidenz zu berücksichtigen.

Die vom pU vorgenommene, vollständig getrennte Auswertung der direkt und indirekt vergleichenden Evidenz sowie die Ableitung des Zusatznutzens primär auf Basis des reinen indirekten Vergleichs sind nicht sachgerecht. Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Darüber hinaus bestehen weitere Limitationen, die im folgenden Textabschnitt adressiert werden.

Vom pU dargestellte Analysen des indirekten Vergleichs sind nicht geeignet

Unbenommen davon, dass die vorgelegten Auswertungen zum direkten Vergleich auf Basis der Studie ASTRIDE aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind (siehe Abschnitt I 3.1.2), sind die vom pU dargestellten Auswertungen zum adjustierten indirekten Vergleich nach der Bucher-Methode auf Basis der Studien ASTRUM-005 und IMpower133 ebenfalls nicht geeignet.

Der pU stellt für die globale Kohorte und die China-Kohorte der Studie IMpower133 jeweils separate indirekte Vergleiche mit der Studie ASTRUM-005 dar. Eine Darstellung von nach Kohorten getrennten indirekten Vergleichen ist nicht sachgerecht. Stattdessen sind auf der

Vergleichskante des indirekten Vergleichs die globale Kohorte und die China-Kohorte der Studie IMpower133 gemeinsam heranzuziehen. Außerdem sind die Ergebnisse zu UE-Endpunkten aus der China-Kohorte der IMpower133 ebenfalls für den indirekten Vergleich zu berücksichtigen. Der pU berücksichtigt diese Ergebnisse jedoch nicht in seinen Berechnungen.

Des Weiteren zieht der pU für den indirekten Vergleich Datenschnitte mit einer vergleichbaren Beobachtungsdauer heran. Dieses Vorgehen ist im Fall von Ereigniszeitanalysen nicht nachvollziehbar, da Unterschiede in der Beobachtungsdauer durch Ereigniszeitanalysen bereits berücksichtigt werden. Grundsätzlich sind Auswertungen zum jeweils aktuellsten verfügbaren Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer heranzuziehen. Für die Interventionskante des indirekten Vergleichs entspricht dies dem 3. Datenschnitt der Studie ASTRUM-005 vom 07.05.2024. Für die Vergleichskante sind der 2. Datenschnitt der globalen Kohorte vom 24.01.2019 sowie der 3. Datenschnitt der China-Kohorte vom 31.07.2019 der Studie IMpower133 relevant.

I 3.3 Fazit

Der vom pU vorgelegte direkte Vergleiche auf Basis der RCT ASTRIDE ist relevant für die vorliegende Nutzenbewertung und stellt die bevorzugte Evidenzgrundlage dar. Wie in Abschnitt I 3.1.2 beschrieben, ist das Dossier in Bezug auf den direkten Vergleich jedoch inhaltlich unvollständig und somit für die Nutzenbewertung von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid nicht geeignet.

Eine zusätzliche Berücksichtigung indirekt vergleichender Evidenz (beispielsweise im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse, die direkt und indirekt vergleichende Evidenz gemeinsam betrachtet) ist ebenfalls denkbar, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt sind. Allerdings sollte begründet dargelegt werden, warum der direkte Vergleich (als bevorzugte Evidenzgrundlage) nicht ausreichend ist, um den Zusatznutzen zu bewerten bzw. warum es nötig ist, zusätzlich indirekt vergleichende Evidenz zur Bewertung heranzuziehen. Eine Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich auf Basis des vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher ist in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid als Erstlinientherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Serplulimab + Carboplatin + Etoposid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 8: Serplulimab + Carboplatin + Etoposid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene[b] mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinie	▪ Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine intensive antineoplastische Kombinationstherapie geeignet ist. ES-SCLC: fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznuten ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des GBA im Rahmen des Marktzugangs 2025 ab. Dort hatte der GBA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Serplulimab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

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. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8.

3. Shanghai Henlius Biotech, Hengenix Biotech. A Randomized, Open-label Study of HLX10 plus Chemotherapy (Carboplatin-Etoposide) in Comparison with Atezolizumab plus Chemotherapy in Previously Untreated United States (US) Patients with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) (ASTRIDE); study HLX10-005-SCLC301-E; Clinical Study Report; Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2026.

4. Shanghai Henlius Biotech. To Evaluate Efficacy and Safety of Serplulimab + Chemotherapy (Carboplatin- Etoposide) in US Patients With ES-SCLC [online]. 2025 [Zugriff: 15.09.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05468489.

5. Hexal. Fachinformation: Etoposid HEXAL, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 20 mg/ml, Stand Dezember 2023 [online]. 12.2023 [Zugriff: 19.11.2024]. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51016469_SPC_IT.pdf.

6. Hikma. Fachinformation: Carboplatin Hikma 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Januar 2023 [online]. 01.2023 [Zugriff: 19.11.2024]. URL: https://www.hikma.com/media/4qvgfzrs/spcde-carboplatin-3002152-221208.pdf.

7. Roche. Fachinformation: Tecentriq 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni 2024. 06.2024.

8. Accord. HETRONIFLY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2026 [Zugriff: 28.09.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/detail/25295/HETRONIFLY-10-mg-ml-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung.

9. European Medicine Agency. Hetronifly; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 28.09.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hetronifly-epar-public-assessment-report_en.pdf.

10. Wang K, Shen Y, Hu C et al. Population Pharmacokinetics of Serplulimab and Quantitative Assessment of Transitioning From Weight-Based to Flat-Dosing Strategy. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2026; 15(4): e70204. https://doi.org/10.1002/psp4.70204.

11. Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 5.1 [online]. 2026 [Zugriff: 24.09.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/.

12. Cheng Y, Han L, Wu L et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. JAMA 2022; 328(12): 1223–1232. https://doi.org/10.1001/jama.2022.16464.

13. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379(23): 2220–2229. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Serplulimab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
extensive stage small cell lung cancer OR extensive stage SCLC OR ES-SCLC[Condition/disease] AND serplulimab OR HLX-10 [other terms]

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.

*„**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.“

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 A, 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.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) II.14
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch II.14
II 2.1.1 Behandlungsdauer II.14
II 2.1.2 Verbrauch II.15
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie II.16
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen II.17
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung II.18
II 2.5 Versorgungsanteile II.20
II 3 Literatur II.21

II Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr II.18

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AUC	Area under the Curve
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ES-SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Krankheitsbild des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Serplulimab [1]. Demnach ist Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC) angezeigt. Das vorliegende Verfahren wurde nach Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus von Serplulimab [2] aus dem Jahr 2025 eingeleitet.

Auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine intensive antineoplastische Kombinationstherapie geeignet ist.

Der pU geht für das vorliegende Anwendungsgebiet davon aus, dass sich Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC im Krankheitsstadium IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) befinden.

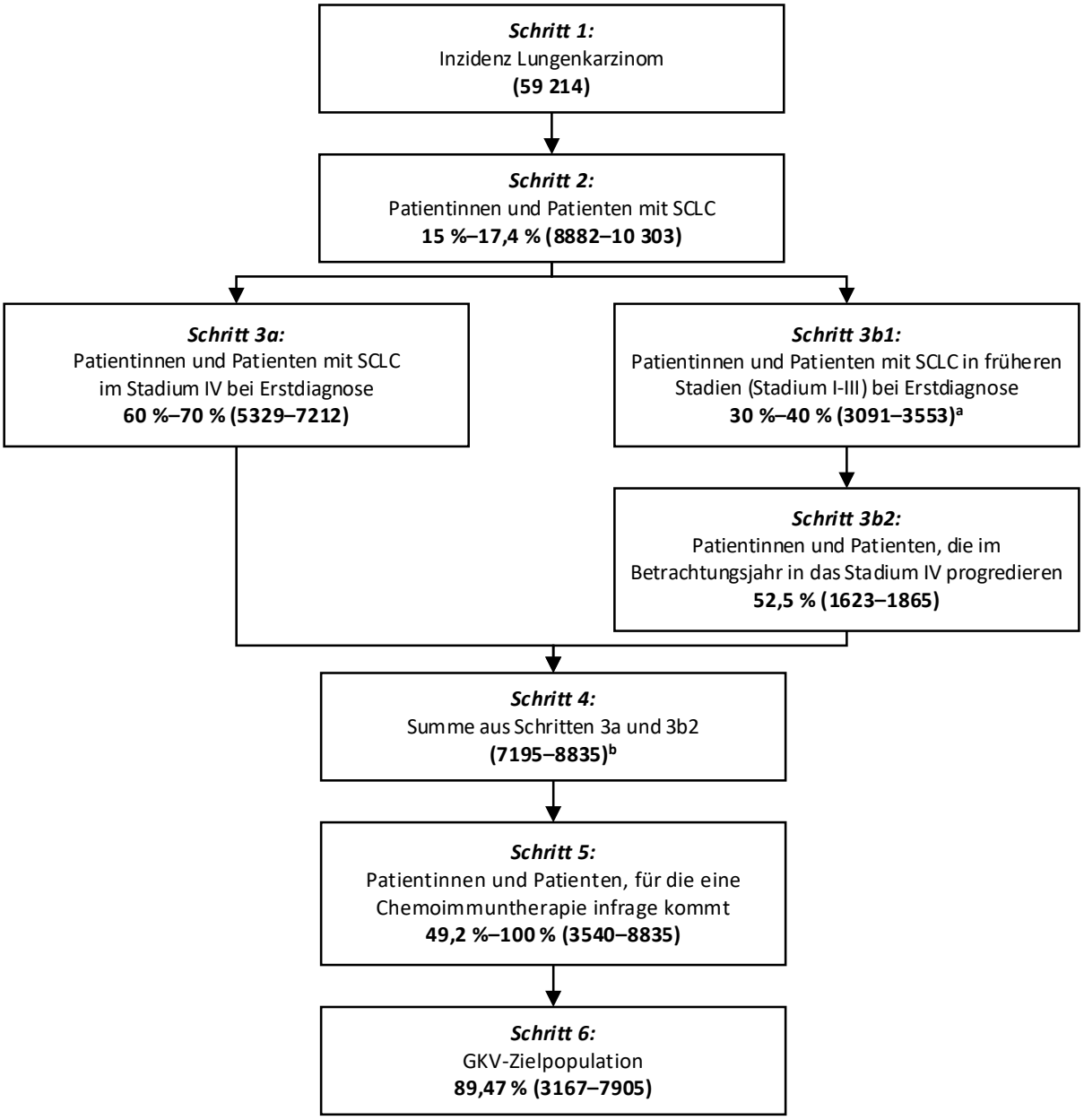
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass die Krankheitsprognose für Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC weiterhin ungünstig sei, bestehende Behandlungsoptionen nur eine begrenzte Wirksamkeit aufwiesen und zudem mit zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergingen. Daher besteht laut pU trotz jüngster Verbesserung systemischer Therapieoptionen weiterhin ein therapeutischer Bedarf für Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC.

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 GKV-Zielpopulation 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
a. Der pU bezieht den Anteilswert der unteren Grenze aus Schritt 3b1 auf die obere Grenze aus Schritt 2 sowie den Anteilswert der oberen Grenze aus Schritt 3b1 auf die untere Grenze aus Schritt 2.
b. Der pU addiert die untere Grenze aus Schritt 3a mit der oberen Grenze aus Schritt 3b2 und umgekehrt.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom

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

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das vom pU betrachtete Jahr. Hierzu zieht er die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) [3] heran. Dort entnimmt er die Fallzahlen der Inzidenz

des Lungenkarzinoms für Männer und Frauen für die Jahre 2019 bis 2023 (Datenstand: 19.11.2025). Die Angaben basieren auf den Diagnosecodes C33 (Bösartige Neubildung der Trachea) bis C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Der pU berechnet anhand der Fallzahlen der Jahre 2019 bis 2023 einen Mittelwert von 24 310 neu erkrankten Frauen und 34 904 neu erkrankten Männern, die er als Inzidenz veranschlagt. Somit ermittelt er in Summe eine Anzahl von 59 214 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit SCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit SCLC an der Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom setzt der pU eine Spanne von 15 % bis 17,4 % an.

Für den Anteil der unteren Grenze zieht der pU als Quelle die Empfehlungen zum SCLC (Stand: 09/2025) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [4] heran. Dieser lässt sich entnehmen, dass im Zeitraum von 2020 bis 2022 das SCLC etwa 15 % aller Lungenkrebsfälle ausgemacht hat. Die Fälle wurden über Kliniken, Praxen oder Pathologien an die jeweiligen Landeskrebsregister gemeldet und vom ZfKD auf Bundesebene zusammengeführt. Bei etwa 5 % der Lungenkrebsfälle war aufgrund unspezifischer Angaben zur Histologie keine Zuordnung möglich.

Der Anteil für die obere Grenze lässt sich der Quelle von Blum et al. [5] entnehmen. Dabei handelt es sich um eine Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), die Daten aus 27 klinischen Registern aus 14 Bundesländern umfasst. Insgesamt wurden 218 907 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom, deren Erstdiagnose im Zeitraum von 2000 bis 2018 erfolgte, in die Analyse eingeschlossen. Davon wiesen 38 180 Patientinnen und Patienten ein kleinzelliges Lungenkarzinom auf. Dies entspricht einem Anteil von SCLC an allen Lungenkarzinomen von 17,4 %.

Bezogen auf die Patientinnen und Patienten in Schritt 1 ermittelt der pU eine Anzahl von 8882 bis 10 303 Patientinnen und Patienten mit SCLC.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium IV bei Erstdiagnose

Für die Verteilung der Stadien des SCLC bei Erstdiagnose gibt der pU mit erneutem Verweis auf die Empfehlungen zum SCLC der DGHO [4] an, dass sich 60 % bis 70 % der Patientinnen und Patienten mit SCLC bei Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IV) befinden.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet der pU somit eine Anzahl von 5329 bis 7212 Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium IV bei Erstdiagnose.

Schritt 3b1: Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium I bis III bei Erstdiagnose

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SCLC in einem früheren Stadium (UICC-Stadium I bis III) bei Erstdiagnose, zieht der pU erneut die Empfehlungen der DGHO [4] heran. Anhand des Umkehrschlusses der bereits in Schritt 3a herangezogenen Anteilsspanne für Stadium IV (Differenz aus 100 % und den oben genannten 60 % bis 70 %) ermittelt der pU eine Anteilsspanne von 30 % bis 40 % für Patientinnen und Patienten mit SCLC in einem früheren Stadium (UICC-Stadium I bis III) bei Erstdiagnose.

Der pU überträgt die Anteilsspanne auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SCLC in Schritt 2, wobei er die untere Grenze in Höhe von 30 % auf die obere Grenze von Schritt 2 und die obere Grenze in Höhe von 40 % auf die untere Grenze von Schritt 2 bezieht. Der pU ermittelt so eine Anzahl von 3091 bis 3553 Patientinnen und Patienten mit SCLC in einem früheren Stadium bei Erstdiagnose.

Schritt 3b2: Patientinnen und Patienten mit Progress ins Stadium IV

Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium, die im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen bilden und in das Stadium IV fortschreiten, entnimmt der pU einer Auswertung vom Tumorregister München (TRM) [6]. Diese beinhaltet Daten zu 5170 Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 1998 bis 2020 die Diagnose SCLC erhalten haben und die bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen aufwiesen. Auf dieser Basis gibt er an, dass ein Anteil von 52,5 % der Patientinnen und Patienten innerhalb des maximal verfügbaren Zeitraums von 15 Jahren ab der Erstdiagnose Fernmetastasen entwickelt (kumulative Inzidenz).

Der pU multipliziert die Progressionsrate (52,5 %) mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SCLC in einem früheren Stadium (I bis III) bei Erstdiagnose (Ergebnis aus Schritt 3b1). Daraus ermittelt der pU 1623 bis 1865 Patientinnen und Patienten mit SCLC in einem frühen Stadium bei Erstdiagnose und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr.

Schritt 4: Summe aus den Schritten 3a und 3b2

In diesem Schritt summiert der pU die Ergebnisse aus den Schritten 3a und 3b. Dem pU zufolge ergibt sich eine Anzahl von 7195 bis 8835 Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium IV.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie infrage kommt

Für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 4, für die eine Chemoimmuntherapie infrage kommt, setzt der pU eine Anteilsspanne von 49,2 % bis 100 % an.

Zur Bestimmung des Anteils der unteren Grenze verweist der pU auf Modul 3 A des Verfahrens zu Durvalumab aus dem Jahr 2020 [7]. Diesem entnimmt er Daten basierend auf einer Publikation der Thoraxklinik Heidelberg. In der Analyse wurden alle neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit SCLC mit einer Behandlung im Zeitraum von 2010 bis 2017 in

der Thoraxklinik Heidelberg eingeschlossen. Auf Basis der Angaben in dieser Publikation wurde zur Bestimmung von Patientinnen und Patienten, die eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid als Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten, ein Anteil von 49,2 % ermittelt [7].

Aufgrund des raschen Tumorwachstums und der damit verbundenen ungünstigen Prognose bei unbehandeltem ES-SCLC geht der pU für die obere Grenze davon aus, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie erhält. Vor diesem Hintergrund nimmt er an, dass grundsätzlich für alle (100 %) Patientinnen und Patienten mit einem ES-SCLC eine Erstlinientherapie mit einer Chemoimmuntherapie infrage kommt und setzt diesen Anteil als obere Grenze an.

Bezogen auf die Patientinnen und Patienten in Schritt 4 ermittelt der pU eine Anzahl von 3540 bis 8835 Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie infrage kommt.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,47 % [8,9] ermittelt der pU eine Anzahl von 3167 bis 7905 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der unteren Grenze unsicher und in der oberen Grenze in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Eine ausführliche Beschreibung der Gründe für diese Bewertung sowie weitere methodische Unsicherheiten in einzelnen Herleitungsschritten werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom

Der pU zieht zur Inzidenzbestimmung Fallzahlen des ZfKD aus den Jahren 2019 bis 2023 zum Datenstand vom 19.11.2025 [3] heran. Laut Angaben des ZfKD sind die Fallzahlen für das Jahr 2023 als vorläufig anzusehen und es sei für dieses Jahr noch mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen [10].

Zu Schritt 3a und 3b1: Patientinnen und Patienten im Stadium IV bzw. Stadium I-III bei Erstdiagnose

Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass sich den Empfehlungen der DGHO [4] keine zugrunde liegende epidemiologische Quelle bzw. Primärquelle für die angesetzte Spanne entnehmen lässt. An anderer Stelle der Empfehlungen [4] ist auf Basis der zuvor bereits angesprochenen Daten des ZfKD zum Zeitraum 2020 bis 2022 (siehe Schritt 2, untere Grenze) ein etwas höherer

Anteil zu entnehmen. Demzufolge liegen bei rund 75 % der Neuerkrankungen mit ausreichender Dokumentation der Tumorstadien bereits Fernmetastasen vor, was dem Stadium IV entspricht. Basierend darauf liegt der anzusetzende Anteilswert für Patientinnen und Patienten in Stadium IV bei Erstdiagnose vermutlich näher an der vom pU vorgelegten oberen Grenze. Dies deckt sich auch im Vergleich mit entsprechenden Angaben aus den jüngeren Verfahren im Bereich des SCLC (71 % [2] bzw. 71,4 % bis 72,3 % [11,12]. Dies hat auch Auswirkungen auf die Anteilswerte in Schritt 3b1, da diese die komplementären Anteilswerte zu Schritt 3a sind.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass der pU in Schritt 3b1 den Anteilswert der unteren Grenze (30 %) auf die obere Grenze von Schritt 2 und den Anteilswert der oberen Grenze (40 %) auf die untere Grenze aus Schritt 2 bezieht. Bei umgekehrter Anwendung der Grenzen der Anteilsspanne – wie z. B. in den Herleitungen der jüngsten Verfahren im Bereich SCLC [11-13] – würde sich rechnerisch eine breitere Spanne der Patientenzahl ergeben als in der Herleitung des pU.

Zu Schritt 3b2: Patientinnen und Patienten mit Progress ins Stadium IV

Es ist darauf hinzuweisen, dass der Auswertung in der Publikation des TRM [6] zu entnehmen ist, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann. In dem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass unspezifische Progressionsformen erfasst wurden unter denen ggf. auch Metastasierungen gewesen sein können.

Zu Schritt 4: Summe aus den Schritten 3a und 3b2

Bei der durch den pU vorgenommen Addition der Patientenzahlen ist zu beachten, dass er nicht die jeweiligen unteren und oberen Grenzen der Schritte 3a und 3b2 addiert, sondern die untere Grenze aus Schritt 3a mit der oberen Grenze aus Schritt 3b2 bzw. umgekehrt addiert. Hierbei ist zu erwähnen, dass durch Addition der jeweiligen unteren bzw. oberen Grenze hier auch eine weiter gefasste Spanne gebildet werden kann.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Für die vorliegende zu betrachtende Patientenpopulation mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung stehen u. a. 2 frühere Verfahren (Tislelizumab [14] und die Erstbewertung zu Serplulimab [15]) zur Verfügung.

Im Vergleich zu dem aktuellsten der genannten Verfahren (Tislelizumab [14]) liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem vorliegenden Dossier (3167 bis 7905 Patientinnen und Patienten) in der oberen Grenze in einer vergleichbaren Größenordnung wie die obere Grenze aus dem Beschluss des GBA zu Tislelizumab (ca. 8124 Patientinnen und Patienten [14]). Die untere Grenze aus dem Beschluss zu Tislelizumab liegt etwas höher (ca. 3820) als im vorliegenden Verfahren.

Der Unterschied zwischen der Untergrenze aus dem Dossier im vorliegenden Verfahren und der Angabe aus dem Beschluss zu Tislelizumab ist im Wesentlichen auf eine geringere Untergrenze für Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium IV bei Erstdiagnose (60 %) zurückzuführen. In den Verfahren zu Tislelizumab [14] und Serplulimab [15] – wie bereits in der Bewertung zu Schritt 3a angemerkt – wurde jeweils ein Anteil nahe der vorliegenden Obergrenze (ca. 70 %) in diesem Schritt veranschlagt. Dieser wird in der vorliegenden Indikation als eine bessere Annäherung angesehen.

Vor diesem Hintergrund sind die Angaben aus dem Beschluss zu Tislelizumab [14] als Annäherung an die Patientenzahl mit SCLC im fortgeschrittenen Stadium (Erstlinie) zu bevorzugen [14].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung 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

Anhand der Daten der ZfKD-Datenbank [16] zur Inzidenz des Lungenkarzinoms aus den Jahren 2013 bis 2023 extrapoliert der pU mittels einer linearen Regression die geschlechts-spezifischen rohen Inzidenzraten bis in die Jahre 2025 bis 2030. Anschließend überträgt er diese auf die vorausberechneten Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes [9]. Diese basieren auf den Ergebnissen der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2024), Variante G1-L2-W2 (Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [9]. Der pU ermittelt für die Inzidenz einen Rückgang von 59 508 Patientinnen und Patienten im Jahr 2025 auf 58 812 Patientinnen und Patienten im Jahr 2030, wobei ein Anstieg der vom pU prognostizierten Fallzahlen bei Frauen und ein Rückgang der prognostizierten Fallzahlen bei Männern ermittelt wurde.

Auf die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz wendet der pU die weiteren im Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Herleitungsschritte an. Auf diese Weise prognostiziert er eine Entwicklung in der GKV-Zielpopulation von 3167 bis 7905 Patientinnen und Patienten (siehe Schritt 6, Abschnitt II 1.3.1) auf 2942 bis 8332 Patientinnen und Patienten im Jahr 2030.

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 + Carboplatin + Etoposid	Erwachsene[b] mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinie	3167–7905	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der unteren Grenze unsicher und in der oberen Grenze in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

a. Angaben des pU
b. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine intensive antineoplastische Kombinationstherapie geeignet ist.

ES-SCLC: fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Der GBA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid benannt:

- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder
- Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid oder
- Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid

Atezolizumab ist in 2 Darreichungsformen verfügbar (intravenös [i. v.] [17] und subkutan [s. c.] [18]). Für Atezolizumab (s. c.) [18] liefert der pU keine Angaben. Die Arzneimittelkosten auf Grundlage der subkutanen Darreichung (1875 mg alle 3 Wochen) entsprechen den Arzneimittelkosten der intravenösen Darreichungsform [17] basierend auf dem Behandlungsmodus 1-mal alle 3 Wochen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe entfallen jedoch bei der subkutanen Darreichung, sodass diese insgesamt zu geringeren Jahrestherapiekosten führt als die intravenöse Darreichung.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

II 2.1.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus entsprechen weitestgehend den Fachinformationen (bzw. auch Abschnitt 5.1) [1,17,19].

Für Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid setzt der pU unter Verweis auf die Fachinformation [1] eine Behandlung mit 4 Zyklen à 21 Tage an (Induktionsphase), gefolgt von einer Monotherapie mit Serplulimab (1 Behandlung pro 21-Tage-Zyklus) in der Erhaltungsphase. Im Unterschied zur früheren Bewertung zu Serplulimab [2] ist die Angabe zur Induktionsphase bestehend aus 4 Zyklen nun explizit im Abschnitt zur Dosierung zu finden.

Für Atezolizumab (i. v.) in Kombination mit Etoposid und Carboplatin geht der pU von einem Behandlungsmodus für Atezolizumab (i. v.) von 1-mal alle 3 Wochen aus. Dies entspricht der Umsetzung in der Studie IMpower133 (Abschnitt 5.1 der Fachinformation) [17]. Es ist allerdings zu beachten, dass gemäß Fachinformation auch abweichende Behandlungsmodi (1-mal alle 2 Wochen, 1-mal alle 4 Wochen) möglich sind [17].

Für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin bzw. Cisplatin geht der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation [19] von einem Behandlungsmodus für Durvalumab von 1-mal alle 3 Wochen für 4 Zyklen aus, gefolgt von einer Monotherapie von Durvalumab 1-mal alle 4 Wochen.

Für alle Kombinationstherapien veranschlagt der pU für Carboplatin bzw. Cisplatin (nur in der Kombination mit Durvalumab) einen Behandlungsmodus von 1-mal alle 3 Wochen und für

Etoposid 3-mal alle 3 Wochen für jeweils 4 Zyklen. Dies ist anhand der Fachinformationen (siehe jeweils auch Abschnitt 5.1) von Serplulimab, Atezolizumab und Durvalumab nachvollziehbar [1,17,19].

In den Fachinformationen [1,17,19] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. Der pU stellt für alle Kombinationstherapien ausschließlich die Kosten für das 1. Behandlungsjahr dar. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte 1. Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Hierzu ist zu beachten, dass die Kosten je Folgejahr niedriger liegen, da in der Erhaltungsphase Serplulimab, Atezolizumab oder Durvalumab jeweils als Monotherapie verabreicht werden [1,17,19].

II 2.1.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,17,19-22].

Der Verbrauch von Serplulimab, Cisplatin, Carboplatin und Etoposid richtet sich nach dem Körpergewicht bzw. der Körperoberfläche (KOF) [1,20-22]. Die Angabe des pU von 1,91 m² entspricht der KOF, die sich mittels der DuBois-Formel [23] unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2021 ergibt [24].

Für Serplulimab setzt der pU eine Spanne von 3 bis 4 Durchstechflaschen à 100 mg pro Behandlung an. Dies führt in der unteren Grenze (3-mal 100 mg pro Behandlung) zu einer Unterschätzung, da so nicht die Ziel-Dosierung pro Patientin bzw. Patient pro Behandlungstag von 349,65 mg erreicht wird. Der vom pU für Serplulimab als obere Grenze ermittelte Verbrauch (4 Durchstechflaschen à 100 mg je Behandlungstag) ist nachvollziehbar.

Für Carboplatin setzt der pU sowohl in der Kombinationstherapie mit Serplulimab und Etoposid als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (in Kombination mit Atezolizumab + Etoposid und Durvalumab + Etoposid) bei einer Gabe von 1-mal je 21-Tage-Zyklus eine Dosierung von 400 mg/m² KOF (entsprechend 764 mg) an. Diese Dosierung entspricht der empfohlenen Dosierung von Carboplatin bei Patientinnen und Patienten mit normaler Nierenfunktion in der Fachinformation von Carboplatin [20]. Alternativ hierzu kann gemäß Fachinformation [20] auch eine Dosierung nach angestrebter Area under the Curve (AUC) veranschlagt werden, die anhand der Calvert Formel berechnet wird und die die Nierenfunktion miteinbezieht. Die in den jeweiligen Abschnitten 5.1 der Fachinformationen [1,17,19] genannten Dosierungen nach AUC werden vom pU bei der Ermittlung des Verbrauchs nicht herangezogen.

Für Etoposid setzt der pU in den Kombinationstherapien mit Verweis auf die Fachinformation von Etoposid [21] einen Verbrauch von 80 bis 100 mg/m² KOF pro Behandlungstag an. Diese Spanne ist der Fachinformation von Etoposid nicht zu entnehmen, entspricht jedoch der Etoposid-Dosierung in der CASPIAN-Studie (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Durvalumab [19]). In den Fachinformationen von Serplulimab und Atezolizumab (siehe jeweils Abschnitt 5.1) [1,17] ist auf Basis der Studien ASTRUM-005 bzw. IMpower133 jeweils eine Etoposid-Dosierung von 100 mg/m² KOF zu entnehmen. Mit Bezug auf die vom pU angesetzte Untergrenze von 80 mg/m² KOF ist zu erwähnen, dass unter Berücksichtigung des entstehenden Verwurfs der gleiche Verbrauch pro Behandlungstag (1 Durchstechflasche mit 200 mg) resultiert wie bei der Obergrenze von 100 mg/m² KOF. Auf Grundlage der Fachinformation von Etoposid wäre im Unterschied zu den Angaben des pU von einem Verbrauch von 100 bis 120 mg/m² KOF [21] – und damit von einer höheren Obergrenze des Verbrauchs – auszugehen.

Für Atezolizumab (i. v.) in der Kombinationstherapie mit Carboplatin und Etoposid setzt der pU eine Dosierung von 1200 mg 1-mal alle 3 Wochen an. Basierend auf den allgemeinen Dosierungsempfehlungen lassen sich auch abweichende Behandlungsmodi von Atezolizumab (i. v.) [17] (1-mal alle 2 Wochen 840 mg oder 1-mal alle 4 Wochen 1680 mg) entnehmen, die der pU nicht berücksichtigt. Dies würde zu einem höheren Verbrauch von Atezolizumab (i. v.) führen.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Durvalumab in der Kombinationstherapie mit Etoposid und Carboplatin bzw. Cisplatin entsprechen der Fachinformation [19]. Demnach beträgt die empfohlene Dosierung je Behandlungstag 1500 mg Durvalumab.

Für Cisplatin setzt der pU in der Kombinationstherapie mit Durvalumab und Etoposid bei einer Gabe 1-mal alle 3 Wochen eine Dosierung von 75 bis 80 mg/m² KOF an. Dies entspricht den Angaben zum Verbrauch in der CASPIAN-Studie (Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Durvalumab [19]).

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Serplulimab, Carboplatin und Etoposid sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2026 wieder. Dabei ist jedoch folgendes zu beachten:

Für Cisplatin ist in der oberen Grenze für das vom pU angesetzte Präparat (10 mg) in Summe ein etwas höherer Herstellerrabatt (1,06 €) zu berücksichtigen anstelle der vom pU veranschlagten 0,40 €.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung (z. B. 0,9 % Natriumchloridlösung) und die forcierte Diurese mit Mannitol. Die vom pU angesetzten Leistungen sind gemäß Fachinformation [22] nachvollziehbar.

Für sämtliche Therapieoptionen könnten gemäß den Fachinformationen [1,17,19-22] (weitere) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, wie beispielsweise die Infusionstherapie oder die regelmäßige Bestimmung verschiedener Laborparameter bzw. Organfunktionen.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand [25] unterschätzt, da er von einem Zuschlag in Höhe von 81 € (Zytostatika) bzw. 71 € (monoklonale Antikörper) je Zubereitung ausgeht.

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 €[a]	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]	Jahres-therapie-kosten in €[a]	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Serplulimab + Etoposid + Carboplatin	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinie	71 596,09–94 627,78	k. A.	2531,40	74 127,49–97 159,18	Die angegebenen Arzneimittelkosten für Serplulimab sind für die obere Grenze plausibel und für die untere Grenze unterschätzt, da der pU hier die Ziel-Dosierung je Behandlungstag nicht erreicht. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten für Carboplatin und Etoposid sind für den vom pU veranschlagten Behandlungsmodus plausibel. Für Etoposid kann in der oberen Grenze – bei einer Dosierung von 120 mg/m² KOF – auch ein höherer Verbrauch entstehen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen sind unterschätzt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC); Erstlinie	70 853,98	k. A.	2531,40	73 385,38	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind unter Annahme des vom pU angesetzten Behandlungsmodus sowie der angesetzten Darreichungsform für Atezolizumab plausibel. Für Etoposid kann in der oberen Grenze – bei einer Dosierung von 120 mg/m² KOF – auch ein höherer Verbrauch entstehen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen sind 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 €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**
Durvalumab + Carboplatin + Etoposid	siehe oben	85 087,32	k. A.	2290,00	87 377,32	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für den vom pU angesetzten Behandlungsmodus plausibel. Für Etoposid kann in der oberen Grenze – bei Dosierung von 120 mg/m² KOF – auch ein höherer Verbrauch entstehen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen sind unterschätzt.
Durvalumab + Cisplatin + Etoposid		83 971,36– 84 041,36	99,94–130,62	2290,00	86 361,30– 86 461,98	Die Arzneimittelkosten sind für den vom pU veranschlagten Behandlungsmodus plausibel. Für Etoposid kann in der oberen Grenze – bei Dosierung von 120 mg/m² KOF – auch ein höherer Verbrauch entstehen. Es fallen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen sind unterschätzt.

a. Angaben des pU. Alle Angaben des pU beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr. Die Kosten liegen je Folgejahr geringer, da für alle Therapieoptionen die Behandlung je Folgejahr als Monotherapie mit dem jeweiligen monoklonalen Antikörper fortgeführt wird.

ES-SCLC: fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine genaue Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile derzeit nicht möglich ist. Er geht aber davon aus, dass mit Serplulimab mittelfristig ein Teil der Patientinnen und Patienten versorgt werde, die ansonsten mit Atezolizumab-, Durvalumab- oder Tislelizumab-basierten Regimen in der Erstlinie behandelt würden. Er erläutert zudem, dass laut Fachinformation von Serplulimab [1] eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile vorliegt. Er thematisiert außerdem Therapieabbrüche und weist darauf hin, dass derzeit keine Daten zu Patientenpräferenzen verfügbar seien. Der pU macht keine Angaben zur Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich.

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: 28.09.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/detail/025295/hetronifly-10-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Serplulimab (kleinzelliges Lungenkarzinom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 04.08.2025]. URL: https://doi.org/10.60584/G25-18.

3. Robert Koch Institut. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland 1999 - 2023 [online]. 2026. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.

4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien: Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC) [online]. 2025. URL: https://www.onkopedia.com/de.

5. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf.

6. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Kleinzell.BC, Survival [online]. 2022 [Zugriff: 28.10.2024]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf.

7. AstraZeneca. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Durvalumab (Imfinzi) Modul 3 A Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des ES-SCLC [online]. 2020 [Zugriff: 04.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4059/2020-09-23_Modul3A_Durvalumab.pdf.

8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2025 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2025Bund_Dezember_2025.pdf.

9. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand [online]. 2026 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://www-genesis.destatis.de.

10. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 01.10.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tarlatamab (kleinzelliges Lungenkarzinom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 16.10.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/G26-20.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom, fortgeschritten); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/A25-118.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lurbinectedin (kleinzelliges Lungenkarzinom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 16.10.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/G26-18.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: Kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie) [online]. 2026 [Zugriff: 19.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7731/2026-03-19_AM-RL-XII_Tislelizumab_D-1249_BAnz.pdf.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Serplulimab (kleinzelliges Lungenkarzinom, in Kombination mit Carboplatin und Etoposid, Erstlinie) [online]. 2025 [Zugriff: 19.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7474/2025-10-16_AM-RL-XII_Serplulimab_D-1193_BAnz.pdf.

16. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage - Lunge (C33-C34), rohe Rate Inzidenz, Jahre 1999 bis 2023, Geschlecht: m und w [online]. 2026 [Zugriff: 01.10.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

17. Roche. Tecentriq 840 mg/1 200 mg [online]. 03.2026 [Zugriff: 20.08.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/detail/021700/tecentriq-r-840-mg-1-200-mg.

18. Roche. Tecentriq SC 1 875 mg [online]. 03.2026 [Zugriff: 20.08.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/detail/024266/tecentriq-r-sc-1-875-mg.

19. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2026 [Zugriff: 20.08.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/detail/022230/imfinzi-r-50-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung.

20. AqVida. Carboplatin AqVida 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2026 [Zugriff: 20.10.2026]. URL: https://www.aqvida.de/produkte.

21. Hexal. Etoposid HEXAL, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 20 mg/ml [online]. 04.2025 [Zugriff: 19.10.2026]. URL: https://hexal-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim_assets/hexal_smpc_2579325_doc_de-de.pdf.

22. Accord Healthcare. Fachinformation: Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 04.2023.

23. Pelletier KJ. A Quick and Reliable Mental Formula to Calculate the BSA of a Patient. 2022.

24. Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) [online]. 2024 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html.

25. 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.