I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

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

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

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

Der pU folgt der Festlegung des GBA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

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

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

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

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

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

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

Fragestellung 1 umfasst Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren einen CPS ≥ 5 und zudem eine Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen oder deren Tumoren unabhängig von der Tumorzell-PD-L1-Expression einen CPS ≥ 10 aufweisen. Für diese Patientinnen und Patienten hat der GBA folgende Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt, die jeweils eine Kombination mit einem Immuncheckpointinhibitor umfassen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.