Serplulimab (plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-91 Version: 1.0 Stand: 28.10.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2385

DOI: 10.60584/A26-91

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Serplulimab (plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.07.2026

Interne Projektnummer

A26-91

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-91

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 (plattenepitheliales NSCLC, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-91.

Schlagwörter

Serplulimab, Carboplatin, Albumin-gebundenes Paclitaxel, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords

Serplulimab, Carboplatin, Albumin-Bound Paclitaxel, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

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

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne-Kathrin Petri
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Snjezana Petzler
- Felix Schwarz
- Dorothea Sow
- Barbara Spix
- Leonie Stoltefuß
- Yvonne Zens

Inhaltsverzeichnis

Seite

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom 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 nab-Paclitaxel) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.07.2026 übermittelt.

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

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den GBA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung

über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den GBA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

Seite

I Tabellenverzeichnis I.3
I Abkürzungsverzeichnis I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung I.5
I 2 Fragestellung I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen I.13
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.14
I 6 Literatur I.16
I Anhang A Suchstrategien I.17
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung I.18

I Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel I.5
Tabelle 3: Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel I.10
Tabelle 5: Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.14

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Serplulimab (in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel) 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 Carboplatin und nab-Paclitaxel (im Folgenden Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC).

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
1	Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten[b] mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen	▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
2	Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten[b] mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf < 50 % der Tumorzellen	Individualisierte Therapie[c, d] unter Auswahl von ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel, ▪ Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage), ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie, ▪ Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie, ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel.

a. Dargestellt ist jeweils die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, EGFR, HER2, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.
c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Komorbiditäten getroffen. Die Entscheidung für eine platinhaltige Chemotherapie mit oder ohne Immuncheckpointinhibitor wird gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie [2] in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes und der Komorbiditäten getroffen:
   - Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0–1): platinhaltige Chemotherapie mit Immuncheckpointinhibitor
   - Patientinnen und Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2), wenn die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch die Tumorerkrankung und weniger durch Komorbiditäten bedingt sind: platinhaltige Chemotherapie mit Immuncheckpointinhibitor
   - Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten und / oder schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2), wenn die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch Komorbiditäten und weniger durch die Tumorerkrankung bedingt sind: platinhaltige Chemotherapie ohne Immuncheckpointinhibitor
d. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann sowohl eine Single-Komparator-Studie mit einer Immunchemotherapie als auch eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl aus den oben genannten Behandlungsoptionen geeignet sein. Die Auswahl sollte aber in jedem Fall eine Immunchemotherapie umfassen. Sofern die Umsetzung in Form einer Multi-Komparator-Studie erfolgt, sollte die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER-2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1

Der pU folgt der vom GBA festgelegten 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.

Da für keine der vom GBA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde für beide Fragestellungen jeweils keine relevante RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulässt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils 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 + Carboplatin + nab-Paclitaxel.

Tabelle 3: Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
1	Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten[b] mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen	▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten[b] mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf < 50 % der Tumorzellen	Individualisierte Therapie[c, d] unter Auswahl von ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel, ▪ Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage), ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie, ▪ Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie, ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel.	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

a. Dargestellt ist jeweils die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, EGFR, HER2, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.
c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Komorbiditäten getroffen. Die Entscheidung für eine platinhaltige Chemotherapie mit oder ohne Immuncheckpointinhibitor wird gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie [2] in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes und der Komorbiditäten getroffen:
   - Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1): platinhaltige Chemotherapie mit Immuncheckpointinhibitor
   - Patientinnen und Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2), wenn die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch die Tumorerkrankung und weniger durch Komorbiditäten bedingt sind: platinhaltige Chemotherapie mit Immuncheckpointinhibitor
   - Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten und / oder schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2), wenn die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch Komorbiditäten und weniger durch die Tumorerkrankung bedingt sind: platinhaltige Chemotherapie ohne Immuncheckpointinhibitor
d. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann sowohl eine Single-Komparator-Studie mit einer Immunchemotherapie als auch eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl aus den oben genannten Behandlungsoptionen geeignet sein. Die Auswahl sollte aber in jedem Fall eine Immunchemotherapie umfassen. Sofern die Umsetzung in Form einer Multi-Komparator-Studie erfolgt, sollte die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER-2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel (im Folgenden Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC).

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
1	Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten[b] mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen	▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage)
2	Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten[b] mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf < 50 % der Tumorzellen	Individualisierte Therapie[c, d] unter Auswahl von ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel, ▪ Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage), ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie, ▪ Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie, ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
a. Dargestellt ist jeweils die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, EGFR, HER2, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Komorbiditäten getroffen. Die Entscheidung für eine platinhaltige Chemotherapie mit oder ohne Immuncheckpointinhibitor wird gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie [2] in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes und der Komorbiditäten getroffen: ▫ Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1): platinhaltige Chemotherapie mit Immuncheckpointinhibitor ▫ Patientinnen und Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2), wenn die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch die Tumorerkrankung und weniger durch Komorbiditäten bedingt sind: platinhaltige Chemotherapie mit Immuncheckpointinhibitor ▫ Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten und / oder schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2), wenn die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch Komorbiditäten und weniger durch die Tumorerkrankung bedingt sind: platinhaltige Chemotherapie ohne Immuncheckpointinhibitor d. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann sowohl eine Single-Komparator-Studie mit einer Immunchemotherapie als auch eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl aus den oben genannten Behandlungsoptionen geeignet sein. Die Auswahl sollte aber in jedem Fall eine Immunchemotherapie umfassen. Sofern die Umsetzung in Form einer Multi-Komparator-Studie erfolgt, sollte die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER-2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1		

Der pU folgt der vom GBA festgelegten 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.

Da für keine der vom GBA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (Stand zum 24.06.2026)
- bibliografische Recherche zu Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (letzte Suche am 01.07.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (letzte Suche am 01.07.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zu Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (letzte Suche am 01.07.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (letzte Suche am 05.08.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde für beide Fragestellungen jeweils keine relevante RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulässt.

Der pU stellt in Modul 4 C seines Dossiers die Zulassungsstudie ASTRUM-004, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie, supportiv zur Beschreibung des medizinischen Nutzens dar [3]. Die Therapie im Vergleichsarm der Studie ASTRUM-004 entspricht nicht der für Fragestellung 1 bzw. 2 benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen für beide Fragestellungen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel mit der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC liegen für beide Fragestellungen keine Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	**Indikation**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
1	Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten[b] mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen	▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 01 infrage) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten[b] mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC mit einer PD-L1-Expression auf < 50 % der Tumorzellen	Individualisierte Therapie[c, d] unter Auswahl von ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel, ▪ Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage), ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie, ▪ Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie, ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel.	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Serplulimab + Carboplatin + nab-Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist jeweils die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, EGFR, HER2, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. c. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Komorbiditäten getroffen. Die Entscheidung für eine platinhaltige Chemotherapie mit oder ohne Immuncheckpointinhibitor wird gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie [2] in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes und der Komorbiditäten getroffen: ▫ Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1): platinhaltige Chemotherapie mit Immuncheckpointinhibitor ▫ Patientinnen und Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2), wenn die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch die Tumorerkrankung und weniger durch Komorbiditäten bedingt sind: platinhaltige Chemotherapie mit Immuncheckpointinhibitor ▫ Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten und / oder schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2), wenn die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch Komorbiditäten und weniger durch die Tumorerkrankung bedingt sind: platinhaltige Chemotherapie ohne Immuncheckpointinhibitor d. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann sowohl eine Single-Komparator-Studie mit einer Immunchemotherapie als auch eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl aus den oben genannten Behandlungsoptionen geeignet sein. Die Auswahl sollte aber in jedem Fall eine Immunchemotherapie umfassen. Sofern die Umsetzung in Form einer Multi-Komparator-Studie erfolgt, sollte die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER-2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für beide Fragestellungen jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 6 Literatur

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

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

2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 4.0 [online]. 2025 [Zugriff: 22.09.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.

3. Zhou C, Hu Y, Arkania E et al. A global phase 3 study of serplulimab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer (ASTRUM-004). Cancer Cell 2024; 42(2): 198-208.e193. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.12.004.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
Non-Small Cell Lung Cancer OR NSCLC [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.

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

PD-L1-Test

Wenn in der Indikation angegeben, sollte die Auswahl von Patienten für die Behandlung mit HETRONIFLY basierend auf der Expression von PD-L1 durch die Tumorzellen mit einem speziell hierfür vorgesehenen IVD mit CE-Kennzeichnung überprüft werden. Falls kein IVD mit CE Kennzeichnung zur Verfügung steht, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

Dosierung

Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)

Die empfohlene Dosis sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase beträgt 4,5 mg Serplulimab pro kg Körpergewicht alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. Während der Induktionsphase (4 Zyklen) wird Carboplatin an Tag 1 und Etoposid an den Tagen 1, 2 und 3 jedes 3-wöchigen Zyklus verabreicht.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

Bei der Behandlung von nicht-plattenepithelialem NSCLC beträgt die empfohlene Dosis sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase 4,5 mg Serplulimab pro kg Körpergewicht alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. Während der Induktionsphase (4 Zyklen) werden Carboplatin und Pemetrexed an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus verabreicht. Während der Erhaltungsphase wird die Verabreichung von Pemetrexed nach Ermessen des Arztes fortgesetzt.

Bei der Behandlung von plattenepithelialem NSCLC beträgt die empfohlene Dosis sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase 4,5 mg Serplulimab pro kg

Körpergewicht alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität.

Während der Induktionsphase (4 - 6 Zyklen) wird Carboplatin an Tag 1 und Nab-Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 3-wöchigen Zyklus verabreicht.

Ösophagus-Plattenepithelkarzinom (ESCC)

Die empfohlene Dosis sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase beträgt 3,0 mg/kg Serplulimab pro kg Körpergewicht alle 2 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. Während der Induktionsphase wird Cisplatin an Tag 1 jedes 2-wöchigen Zyklus für bis 8 Zyklen und 5-Fluorouracil an Tag 1 jedes 2-wöchigen Zyklus für bis zu 12 Zyklen verabreicht.

Informationen zur kombinierten Anwendung sind der Fachinformation der Begleittherapie zu entnehmen.

Dosisverzögerung oder Abbruch (siehe auch Abschnitt 4.4)

Eine Erhöhung oder Verringerung der HETRONIFLY-Dosis wird nicht empfohlen. Eine Dosisaussetzung oder -absetzung kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein. Eine Dosisaussetzung bis zu 12 Wochen aus Gründen der Verträglichkeit ist akzeptabel (siehe Abschnitt 4.4).

Der empfohlene Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen ist in Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 1. Empfohlene Behandlungsanpassungen

Nebenwirkungen	Schweregrad	Behandlungsanpassung[#]
Immunvermittelte Lungenerkrankung	Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Grad 3 oder 4 oder rezidivierender Grad 2	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Grad 4 oder rezidivierender Grad 3	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Hepatitis	Grad 2 mit AST oder ALT > 3- bis 5-mal ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-mal ULN	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Grad 3 oder 4 mit AST oder ALT > 5-mal ULN oder Gesamtbilirubin > 3-mal ULN[†]	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz	Erhöhung des Serumkreatinins auf Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Erhöhung des Serumkreatinins auf Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatisch Hypothyreose Grad 2 oder 3, Hyperthyreose Grad 2 oder 3, Hypophysitis Grad 2 oder 3, Nebenniereninsuffizienz Grad 2, Hyperglykämie Grad 3 oder Diabetes mellitus Typ 1	Aussetzen, bis die Symptome abgeklungen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden abgeschlossen ist. Die Behandlung sollte mit begleitender Hormonersatztherapie fortgesetzt werden, solange keine Symptome auftreten
	Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 oder 4 Hyperglykämie Grad 4	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Hautreaktionen	Grad 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder Epidermolysis acuta toxica (Toxische epidermale Nekrolyse, TEN) Grad 4	Dauerhaft absetzen

Nebenwirkungen	Schweregrad	Behandlungsanpassung#
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Myasthenia gravis / Myastheniesyndrom Grad 2* Erhöhung der Serum-Amylase oder - Lipase auf Grad 3 oder 4 Pankreatitis Grad 2 oder 3 Myokarditis* Grad 2 Andere immunvermittelte Nebenwirkungen Grad 2 oder 3, die erstmals aufgetreten sind Verminderte Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie) oder Leukozytenzahl auf Grad 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Myasthenia gravis / Myastheniesyndrom Grad 3 oder 4 Pankreatitis Grad 4 oder rezidivierende Pankreatitis jeglichen Grades Myokarditis Grad 3 oder 4 Enzephalitis Grad 3 oder 4 Andere immunvermittelte Nebenwirkungen Grad 4, die erstmals aufgetreten sind Verminderte Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie) oder Leukozytenzahl Grad 4 oder rezidivierender Grad 3	Dauerhaft absetzen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 2	Verringern der Infusionsrate auf die Hälfte oder Aussetzen der
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen

Hinweis: Die Toxizitätsgrade entsprechen den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5.0).

#: Serplulimab muss bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung 3. Grades, die wiederholt auftritt, und bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden, mit Ausnahme von Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitution behandelt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

†: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: upper limit of normal, obere Normgrenze.

**: Die Sicherheit einer erneuten Behandlung mit Serplulimab bei Patienten, bei denen eine immunvermittelte Myasthenia gravis / ein Myastheniesyndrom oder eine Myokarditis aufgetreten ist, ist nicht geklärt.*

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter (CrCl = 60-89 ml/min) oder mittelschwerer (CrCL = 30-59 ml/min) Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer (CrCl = 15-29 ml/min) Niereninsuffizienz liegen keine ausreichenden Daten vor, und Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Bilirubin > 1 bis 1,5 × ULN und beliebige AST) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine ausreichenden Daten für Patienten mit mittelschwerer (Bilirubin > 1,5 bis 3 × ULN und beliebige AST) und keine Daten für Patienten mit schwerer (Bilirubin > 3 × ULN und beliebige AST) Leberfunktionsstörung vor. Für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Serplulimab bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

HETRONIFLY wird intravenös verabreicht.

Die anfängliche Infusionsrate sollte auf 100 ml pro Stunde eingestellt werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, können alle nachfolgenden Infusionen auf 30 Minuten (± 10 Minuten) verkürzt werden.

Bei Verabreichung in Kombination mit einer Chemotherapie sollte HETRONIFLY zuerst verabreicht werden, gefolgt von der Chemotherapie am selben Tag. Verwenden Sie für jede Infusion einen gesonderten Infusionsbeutel.

HETRONIFLY darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Die erforderliche HETRONIFLY-Gesamtdosis sollte mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) für Injektionszwecke verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Verdünnung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Beurteilung des PD-L1-Status

Es ist wichtig, dass zur Bewertung des PD-L1-Status des Tumors eine gut validierte Technologie verwendet wird, um falsch negative oder falsch positive Bestimmungen zu minimieren.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Serplulimab behandelt wurden, sind immunvermittelte Nebenwirkungen aufgetreten, darunter auch schwere und tödliche Fälle (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung auftraten, waren reversibel und durch Aussetzen der Behandlung, Verabreichung von Corticosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar (siehe Abschnitt 4.2). Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch bis zu 3,6 Monate nach der letzten Dosis auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können mehrere Körpersysteme zur gleichen Zeit betreffen.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Untersuchung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung unterbrochen und Corticosteroide verabreicht werden. Bei den meisten immunvermittelten Nebenwirkungen 2. Grades und einigen spezifischen immunvermittelten Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades sollte die Verabreichung ausgesetzt werden, bis eine Besserung oder eine Remission auf Grad 1 eintritt. Serplulimab muss bei immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 4 und bei einigen spezifischen Nebenwirkungen Grad 3 dauerhaft abgesetzt werden. Bei Grad 3, 4 und einigen

spezifischen Nebenwirkungen Grad 2 (z. B. immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Myokarditis) sollten Corticosteroide (1-2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent) und andere symptomatische Behandlungen je nach klinischen Symptomen verabreicht werden, bis eine Besserung oder eine Remission auf Grad 1 eintritt. Bei einer Verbesserung auf Grad ≤ 1 sollte die Corticosteroid-Ausschleichphase eingeleitet und über mindestens einen Monat fortgesetzt werden. Ein schnelles Ausschleichen kann zu einer Verschlechterung oder einem Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Wenn sich der Zustand trotz Corticosteroid-Gabe verschlechtert oder keine Besserung eintritt, sollte eine nicht-corticosteroidale immunsuppressive Therapie (z. B. Infliximab) in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Lungenerkrankung

Bei Patienten, die HETRONIFLY erhalten, wurden Fälle von immunvermittelter Pneumonitis, darunter auch Todesfälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pneumonitis wie radiologische Veränderungen (z. B. fokale Eintrübungen, fleckige Filtrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Pneumonitis sollte eine radiologische Bildgebung durchgeführt werden, um andere Ursachen auszuschließen. Für Informationen zu Behandlungsänderungen, siehe Abschnitt 4.2.

Immunvermittelte Kolitis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Kolitis, darunter auch Todesfälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Kolitis wie Abdominalschmerz, Diarrhö, Schleim oder Blut im Stuhl hin überwacht werden. Infektionen und andere krankheitsvermittelte Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Für Informationen zu Behandlungsänderungen, siehe Abschnitt 4.2. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte berücksichtigt und gegebenenfalls durch Röntgenaufnahmen und/oder Endoskopie bestätigt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Hepatitis, darunter auch Todesfälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten regelmäßig (monatlich) auf Veränderungen der Leberfunktion und auf klinische Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Hepatitis wie erhöhte Transaminasen und erhöhtes Gesamtbilirubin überwacht werden. Infektionen und krankheitsvermittelte Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Die Häufigkeit der Leberfunktionstests sollte erhöht

werden, wenn eine immunvermittelte Hepatitis auftritt. Für Informationen zu Behandlungsänderungen siehe Abschnitt 4.2.

Immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Nephritis und Nierenfunktionsstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Nierenfunktion der Patienten sollte regelmäßig (monatlich) auf Veränderungen sowie auf klinische Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Nephritis und Niereninsuffizienz überwacht werden. Die Häufigkeit der Nierenfunktionstests sollte erhöht werden, wenn eine immunvermittelte Nephritis auftritt. Die meisten Patienten weisen asymptomatische Erhöhungen des Serumkreatinins auf. Krankheitsvermittelte Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Für Informationen zu Behandlungsänderungen siehe Abschnitt 4.2.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Erkrankungen der Schilddrüse

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Hyperthyreose, Hypothyreose und Thyreoiditis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion sowie auf klinische Anzeichen und Symptome von Schilddrüsenerkrankungen überwacht werden. Bei symptomatischer Hypothyreose 2. oder 3. Grades sollte Serplulimab ausgesetzt und bei Bedarf eine Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie eingeleitet werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose 2. oder 3. Grades sollte Serplulimab ausgesetzt und ggf. ein Thyreostatikum verabreicht werden. Bei Verdacht auf akute Thyreoiditis sollte Serplulimab ausgesetzt und eine Hormontherapie eingeleitet werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn die Symptome der Hypothyreose oder Hyperthyreose unter Kontrolle sind und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert hat. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte kontinuierlich überwacht werden, um eine adäquate Hormonersatztherapie sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2).

Hypophysenerkrankungen

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von Hypophysitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis überwacht, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Bei symptomatischer Hypophysitis Grad 2 oder 3 sollte Serplulimab ausgesetzt und ggf. eine Hormonsubstitution eingeleitet werden. Bei Verdacht auf akute Hypophysitis sollten Corticosteroide

verabreicht werden. Bei einer lebensbedrohlichen Hypophysitis Grad 4 muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von Nebenniereninsuffizienz berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome überwacht, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Bei einer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 sollte Serplulimab ausgesetzt und gegebenenfalls eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden. Bei einer lebensbedrohlichen Nebenniereninsuffizienz 3. oder 4. Grades muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden. Die Nebennierenfunktion und die Hormonspiegel sollten kontinuierlich überwacht werden, um eine adäquate Hormonersatztherapie sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2).

Hyperglykämie

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von Hyperglykämie oder Diabetes mellitus Typ 1 berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf ihren Blutzuckerspiegel und damit verbundene klinische Anzeichen und Symptome überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Insulinersatztherapie einzuleiten. Bei Diabetes mellitus Typ 1 mit schlechter Blutzuckereinstellung sollte Serplulimab ausgesetzt und eine Insulinersatztherapie eingeleitet werden, bis sich die Symptome gebessert haben. Bei lebensbedrohlichem Diabetes mellitus Typ 1 Grad 4 muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden. Der Blutzuckerspiegel sollte kontinuierlich überwacht werden, um eine adäquate Insulinersatztherapie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hautreaktionen

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden immunvermittelte Hautreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Exanthemen 1. oder 2. Grades kann die Behandlung mit Serplulimab fortgesetzt und eine symptomatische Behandlung oder eine lokale Corticosteroidbehandlung verabreicht werden. Bei einem Exanthem Grad 3 sollte Serplulimab ausgesetzt und eine symptomatische Behandlung oder eine lokale Corticosteroidbehandlung verabreicht werden. Bei einem Exanthem Grad 4, einem Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) sollte Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Pankreatitis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Pankreatitis einschließlich erhöhter Serumlipase- und Serumamylasewerte und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Veränderungen der Serumlipase

und -amylase (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und nach klinischer Beurteilung) sowie auf klinische Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis überwacht werden. Bei einem Anstieg der Serumamylase oder -lipase auf Grad 3 oder 4 sowie bei einer Pankreatitis Grad 2 oder 3 sollte Serplulimab ausgesetzt werden. Bei Pankreatitis Grad 4 oder rezidivierender Pankreatitis jeglichen Grades sollte Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Myokarditis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Myokarditis berichtet, darunter auch Todesfälle (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Myokarditis überwacht werden. Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Myokarditis sollten die Myokardenzymwerte untersucht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Bei einer Myokarditis Grad 2 sollte die Behandlung mit Serplulimab ausgesetzt und eine Corticosteroidbehandlung durchgeführt werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Serplulimab bei Patienten, die zuvor eine immunvermittelte Myokarditis hatten, ist nicht geklärt. Vor der Wiederaufnahme einer Behandlung mit Serplulimab bei Patienten mit einer früheren Myokarditis Grad 2 wird eine interdisziplinäre Diskussion empfohlen, und die Entscheidung sollte auf verschiedenen klinischen Faktoren basieren, einschließlich des Grads der kardialen Erholung, des onkologischen Ansprechens auf die Behandlung, der Verfügbarkeit alternativer onkologischer Behandlungen und der Prognose. Bei einer Myokarditis Grad 3 oder 4 sollte Serplulimab dauerhaft abgesetzt und eine Corticosteroidtherapie eingeleitet werden. Nach der Diagnose einer Myokarditis sollte Serplulimab ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden. Die Myokardenzyme und die Herzfunktion sollten bei jeder Myokarditis engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Uveitis

Treten Uveitis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen wie das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom gleichzeitig auf, sollten systemische Corticosteroid verabreicht werden, um eine dauerhafte Erblindung zu verhindern.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Serplulimab können weitere potenzielle immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Bei Patienten, die in klinischen Studien mit Serplulimab behandelt wurden, traten unabhängig von der Dosierung und dem Tumortyp tödliche oder lebensbedrohliche unerwünschte immunvermittelte Reaktionen auf: Thrombozytopenie, akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt, immunvermittelte Enzephalitis, Myasthenia gravis und Myastheniesyndrom (siehe Abschnitt 4.8). Die

Patienten müssen über die Symptome von Myasthenia gravis und Myastheniesyndrom (z. B. Muskelschwäche und rasche Ermüdung) aufgeklärt und angewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen sofort einen Arzt aufzusuchen.

Bei anderen mutmaßlich immunvermittelten Nebenwirkungen sollte eine angemessene Bewertung durchgeführt werden, um die Ätiologie zu bestätigen und andere Ursachen auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte Serplulimab bei immunvermittelten Nebenwirkungen 2. oder 3. Grades, die zum ersten Mal auftreten, ausgesetzt werden. Bei wiederkehrenden immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 3 (außer Endokrinopathien) und immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 4 muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden. Falls dies klinisch angezeigt ist, kann eine Behandlung mit Corticosteroiden eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet. Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion hin überwacht werden. Bei Patienten mit Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion Grad 1 kann die Verabreichung unter engmaschiger Überwachung fortgesetzt werden. Bei Patienten mit Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion Grad 2 sollte die Infusionsrate reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden. Gegebenenfalls können Antipyretika und Antihistaminika in Betracht gezogen werden. Die Behandlung mit Serplulimab kann unter strenger Überwachung wieder aufgenommen werden, wenn die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion Grad 2 unter Kontrolle sind. Bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ≥ Grad 3 sollte die Infusion sofort abgebrochen, die Therapie dauerhaft eingestellt und eine geeignete Behandlung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Von klinischen Prüfungen ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen: aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankung, Patienten mit aktiver Tuberkulose, Hepatitis B oder C oder HIV-Infektion oder Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Verabreichung von Serplulimab einen abgeschwächten Lebendimpfstoff erhalten haben, Patienten mit einer aktiven Infektion, bei denen innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis eine systemische antiinfektive Therapie erforderlich war, Patienten mit aktiver Pneumonitis oder interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese, Patienten mit aktiven Hirnmetastasen, Patienten mit einer signifikanten Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Anamnese (z. B. Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten), Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen

Antikörper in der Anamnese, Patienten mit Verabreichung eines systemischen immunsuppressiven Arzneimittels in den letzten zwei Wochen vor der Verabreichung von Serplulimab.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 22,5 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, entsprechend 1,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 2,0 mg Polysorbat 80 (E 433) in jeder 10-ml-Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Hinweise zur Verdünnung und Handhabung des Arzneimittels vor der Verabreichung finden Sie in Abschnitt 6.6.

Patientenkarte

Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Serplulimab-Therapie mit dem Patienten besprechen. Der Patient erhält bei jeder Verschreibung eine Patientenkarte.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) oder andere arzneimittelmetabolisierende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass die Inhibition oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel die Pharmakokinetik von HETRONIFLY beeinflusst.

Die Anwendung systemischer Corticosteroide oder Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Serplulimab sollte vermieden werden, da sie die pharmakodynamische Aktivität und Wirksamkeit beeinträchtigen können. Systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen nach Beginn der Behandlung mit Serplulimab eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis Serplulimab eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Serplulimab bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-1-Signalwegs embryofetale Toxizität verursacht (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass humanes IgG die Plazentaschranke passiert, und Serplulimab ist ein IgG4; daher besteht die Möglichkeit, dass es von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen wird. Es wird nicht empfohlen, Serplulimab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter anzuwenden, die keine wirksamen Verhütungsmittel verwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Serplulimab in die Muttermilch übergeht. Humane IgGs gehen bekanntlich in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über, wobei die Konzentrationen bald auf ein niedriges Niveau absinken. Folglich kann in diesem kurzen Zeitraum ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Serplulimab während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Bewertung der Fertilität durchgeführt. Daher ist die Wirkung von Serplulimab auf die Fertilität bei Männern und Frauen nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Serplulimab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen wie Müdigkeit (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, dass Serplulimab keine nachteiligen Auswirkungen auf sie hat.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie basiert auf gepoolten Daten von 1 343 Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Anämie (80,2 %), Neutropenie (74,5 %), Leukopenie (71,6 %), Thrombozytopenie (53,8 %), Übelkeit (44,4 %), verminderter Appetit (36,0 %), Alopezie (33,6 %), Hypoproteinämie (31,3 %), Asthenie (29,9 %) und Erbrechen (28,2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Grad ≥ 3 waren Neutropenie (46,2 %), Leukopenie (27,3 %), Anämie (25,8 %), Thrombozytopenie (15,3 %), Hyponatriämie (6,9 %) und Pneumonie (5,6 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (8,4 %), Pneumonie (6,6 %), Neutropenie (6,0 %), Leukopenie (5,9 %), Anämie (4,5 %) und Pneumonitis (3,3 %).

Die häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (11,5 %), immunvermittelte Hautreaktionen (7,6 %), Hyperthyreose (7,1 %), immunvermittelte Lungenerkrankung (5,5 %), anomale Leberfunktion (3,2 %), immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz (3,1 %) und immunvermittelte Kolitis (1,6 %).

Bei 8,1 % der Patienten wurde die Behandlung mit Serplulimab aufgrund Nebenwirkungen abgebrochen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Behandlung führten, waren Pneumonitis (1,6 %) und Pneumonie (1,3%).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in der klinischen Prüfung und nach dem Inverkehrbringen berichtet wurden, sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt (siehe Tabelle 2). Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf den in Prüfungen ermittelten Häufigkeiten aller unerwünschten Ereignisse, bei der 985 Patienten mit Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden. Informationen zu den Hauptmerkmalen der Patienten in den klinischen Schlüsselstudien, siehe Abschnitt 5.1.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Serplulimab behandelt wurden*

	Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Pneumonie [a]
Häufig	Harnwegsinfektion [b], Atemweginfektion [c], Hautinfektion
Gelegentlich	Septischer Schock
Selten	Gastrointestinalinfektion, Herpes-Meningoenzephalitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie
Häufig	Anomalien bei Blutgerinnungstests [d], Granulozytopenie, febrile Neutropenie
Gelegentlich	Lymphadenitis
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion [e]
Gelegentlich	anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig	Hypothyreose [f], Hyperthyreose [g], Hyperglykämie oder Diabetes mellitus Typ 1 [h]
Häufig	Thyreoiditis [i]
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz [j], sonstige Schilddrüsenerkrankung [k], Hypophysitis, Schilddrüsenfunktionstest anomal [l], Hypoparathyreoidismus
Selten	Hyperadrenokortizismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hyperlipidämie, Appetitlosigkeit, Hypoproteinämie, Hyperurikämie, Störungen des Elektrolythaushalts [m], Gewichtsverlust
Häufig	Hypoglykämie
Gelegentlich	Lipoprotein abnormal
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Parästhesie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, periphere Neuropathie [n,
Gelegentlich	Vertigo, immunvermittelte Enzephalitis°, Neurotoxizität, Hirninfarkt, Geschmacksstörung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt
Selten	Motorische Funktionsstörung, Myasthenia gravis, Myastheniesyndrom
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	verschwommenes Sehen, Keratitis, Konjunktivitis
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Arrhythmie [p]
Häufig	Sinustachykardie, Überleitungsstörungen [q], Sinusbradykardie, Herzinsuffizienz [r], Troponinwert erhöht, myokardiale Verletzung
Gelegentlich	Myokardischämie, Perikarderguss, Myokarditis
Selten	Kardiomyopathie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie, Vaskulitis, Hypotonie
Gelegentlich	Venenthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten, Brustkorbschmerz
Häufig	Pneumonitis [s], Dyspnoe, Dysphonie, Lungenembolie
Gelegentlich	Respiratorische Insuffizienz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Verstopfung, Diarrhö, Erbrechen
Häufig	Dysphagie, Abdominalschmerzen, Flatulenz, gastrointestinale Erkrankung [t, Stomatitis, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Gastritis
Gelegentlich	Enteritis [u], immunvermittelte Pankreatitis, Zahnfleischbluten, Ösophagitis, Magengeschwür
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht,
Häufig	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Hyperbilirubinämie, Leberverletzung [v]

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag [w], Alopezie
Häufig	Pruritus, Dermatitis [x]
Gelegentlich	Pigmentierungsstörung, Psoriasis, trockene Haut, Hyperhidrosis
Selten	toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Gelegentlich	Arthritis
Selten	Myositis [y]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig	Proteine im Urin, Kreatinin im Blut erhöht
Häufig	Blutharnstoff erhöht, Hämaturie, Nierenschädigung [z]
Gelegentlich	Dysurie, Pollakiurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber, Asthenie
Häufig	Unwohlsein, Ödeme
Gelegentlich	Schüttelfrost
Untersuchungen	
Häufig	alkalische Phosphatase im Blut erhöht. Myoglobin im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Amylase erhöht
Gelegentlich	Lipase erhöht

** Die in Tabelle 2 dargestellten Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind möglicherweise nicht vollständig auf Serplulimab allein zurückzuführen, sondern können auch auf die zugrunde liegende Erkrankung oder auf andere Arzneimittel, die in Kombination angewendet werden, zurückzuführen sein.*

Die folgenden Begriffe stehen für eine Gruppe zusammenhängender Ereignisse, die einen Krankheitszustand beschreiben, und nicht für ein einzelnes Ereignis:

a. Umfasst Pneumonie, Lungenabszess.

b. Umfasst Harnwegsinfektionen, asymptomatische Bakteriurie, Leukozyten im Urin positiv.

c. Umfasst Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngotonsillitis, Tonsillitis, grippeartige Erkrankung, Infektion der unteren Atemwege.

d. Umfasst verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verkürzte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verminderte

International Normalized Ratio, erhöhter Prothrombinwert. Koagulopathie, Hyperkoagulation.

e. Umfasst Arzneimittelüberempfindlichkeit, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.

f. Umfasst Hypothyreose, erhöhtes Thyroidea-stimulierendes Hormon im Blut, erniedrigtes freies Thyroxin, erniedrigtes Thyroxin, zentrale Hypothyreose, erniedrigtes Trijodthyronin, erniedrigtes freies Trijodthyronin, immunvermittelte Hypothyreose

g. Umfasst Hyperthyreose, erniedrigtes Thyreotrophin im Blut, erhöhtes Thyroxin, erhöhtes Trijodthyronin, erhöhtes freies Trijodthyronin, erhöhtes freies Thyroxin, immunvermittelte Hyperthyreose

h. Umfasst Hyperglykämie, Diabetes mellitus Typ 1, erhöhte Glukose im Blut, Diabetes mellitus Typ 2, Nüchternglukose krankhaft, diabetische Ketoazidose, Anstieg der Ketonkörper im Blut, beeinträchtigte Glukosetoleranz, Ketoazidose, Glykosurie.

i. Umfasst Erkrankungen der Schilddrüse, Thyreoiditis.

j. Umfasst Nebenniereninsuffizienz, verminderte Cortisolwerte.

k. Umfasst das euthyreote Sick-Syndrom, auffälliger Ultraschall der Schilddrüse.

l. Umfasst Schilddrüsenantikörper positiv, erhöhtes Thyreoglobulin.

m. Umfasst Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie,

Hypophosphatämie, Hypochlorämie, Hyperphosphatämie, Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie, Hyperkalzämie.

n. Umfasst periphere Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, immunvermittelte Neuropathie.

o. Umfasst immunvermittelte Enzephalitis, Autoimmunenzephalitis.

p. Umfasst supraventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardie, Arrhythmie, ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Arrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhof-Tachykardie, Bradyarrhythmie, frühes Repolarisationssyndrom, ventrikuläre Arrhythmie, Palpitationen, Elektrokardiogramm anomal.

q. Umfasst atrioventrikulären Block ersten Grades, Rechtsschenkelblock, Verlängerung der atriellen Erregungsleitung, Linksschenkelblock, intraventrikuläre Leitungsstörungen.

r. Umfasst Herzinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Herzinsuffizienz, kardiopulmonales Versagen, N-terminales Prohormon von BNP (brain natriuretic peptide) erhöht.

s. Umfasst immunvermittelte Lungenerkrankungen, Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankungen.

t. Umfasst erworbene tracheo-ösophageale Fistel, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Erkrankung, Darmobstruktion.

u. Umfasst Enteritis, infektiöse Enteritis, immunvermittelte Enterokolitis, Kolitis, Kolitis ulcerosa, Enterokolitis, Duodenitis.

*v. Umfasst Leberfunktionsstörung, arzneimittelinduzierter Leberschaden, Leberschaden, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Lebererkrankung **, Leberversagen **.*

w. Umfasst Exanthem (Rash), makulopapulöses Exanthem, Ekzem, Arzneimittelexanthem, Erythem, Hauttoxizität, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom.

x. Umfasst Autoimmun-Dermatitis, Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, seborrhoische Dermatitis.

*y. Umfasst Myositis **, immunvermittelte Myositis.*

z. Umfasst akute Nierenschädigung, Nierenversagen, Nierenfunktionsstörung, Nierenschädigung, chronische Nierenerkrankung, renale Kreatininclearance vermindert, immunvermittelte Nephritis.

*** Ereignis nach dem Inverkehrbringen.*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Serplulimab wird mit immunvermittelten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen basieren auf Daten von 2086 Patienten, die eine Monotherapie mit Serplulimab (n = 292) oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (n = 1 794) in neun Dosen (0,3 / 1 / 3 / 10 mg/kg alle 2 Wochen, 4,5 mg/kg alle 3 Wochen, 200 mg alle 2 Wochen, 300 mg alle 3 Wochen, 400 mg alle 4 Wochen oder 600 mg alle 6 Wochen) in zehn klinischen Prüfungen erhalten haben. Die Richtlinien für den Umgang mit diesen Nebenwirkungen sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Lungenerkrankung

Eine immunvermittelte Lungenerkrankung trat bei 4,9 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 1,2 %, Grad 4 bei 0,2 % und Grad 5 bei 0,3 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 4,40 Monate (Bereich: 0,03-34,53 Monate). Die mediane Dauer betrug

1,76 Monate (Bereich: 0,10-13,34 Monate). 2,5 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 1,3 % der Patienten führten immunvermittelte Erkrankungen der Lunge zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Kolitis

Eine immunvermittelte Kolitis trat bei 2,0 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,6 % und Grad 5 bei < 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 3,35 Monate (Bereich: 0,03-30,55 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,43 Monate (Bereich: 0,03-8,94 Monate). 0,7 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,2 % der Patienten führte die immunvermittelte Kolitis zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Hepatitis

Eine Hepatitis trat bei 0,8 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,3 %, Grad 4 bei 0,1 % und Grad 5 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,48 Monate (Bereich: 0,36-26,78 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,95 Monate (Bereich: 0,10-8,48 Monate). 0,4 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,3 % der Patienten führte die immunvermittelte Hepatitis zum Abbruch der Behandlung. Bei 3,7 % der Patienten kam es zu einer Leberfunktionsstörung, die bei 0,8 % der Patienten Grad 3 und bei 0,1 % der Patienten Grad 4 aufwies. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,30 Monate (Bereich: 0,07-45,31 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,31 Monate (Bereich: 0,26-17,54 Monate). 0,5 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,2 % der Patienten führte die Leberfunktionsstörung zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz

Eine immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz trat bei 3,0 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,3 % und Grad 4 bei < 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,83 Monate (Bereich: 0,23-17,77 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,48 Monate (Bereich: 0,13-17,94 Monate). 0,4 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,2 % der Patienten führte die immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Hypothyreose

Bei 11,7 % der Patienten trat eine Hypothyreose auf, die in 0,2 % der Fälle Grad 3 aufwies. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 3,83 Monate (Bereich: 0,46-34,10 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,73 Monate (Bereich: 0,13-29,08 Monate). 6,7 % der Patienten erhielten eine Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie. < 0,1 % der Patienten brachen die Behandlung mit Serplulimab aufgrund der Hypothyreose ab.

Hyperthyreose

Bei 6,7 % der Patienten kam es zu einer Hyperthyreose, wobei keine Hyperthyreose Grad ≥ 3 auftrat. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,73 Monate (Bereich: 0,62-31,18 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,45 Monate (Bereich: 0,07-17,77 Monate). Kein Patient brach die Behandlung mit Serplulimab aufgrund der Hyperthyreose ab.

Thyreoiditis

Bei 0,7 % der Patienten kam es zu einer Thyreoiditis, wobei keine Thyreoiditis Grad ≥ 3 auftrat. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 6,64 Monate (Bereich: 0,99-13,50 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,30 Monate (Bereich: 0,56-11,30 Monate). 0,2 % der Patienten erhielten eine Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie. Kein Patient brach die Behandlung mit Serplulimab aufgrund der Thyreoiditis ab.

Erkrankungen der Nebennieren

Bei 0,5 % der Patienten traten Erkrankungen der Nebennieren auf, einschließlich Grad 3 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 6,24 Monate (Bereich: 3,55-21,45 Monate). Die mediane Dauer betrug 4,60 Monate. < 0,1 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Kein Patient brach die Behandlung mit Serplulimab aufgrund von Erkrankungen der Nebennieren ab.

Erkrankungen der Hypophyse

Bei 0,8 % der Patienten trat eine Erkrankung der Hypophyse auf, die in 0,1 % der Fälle Grad 3 aufwies. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 6,72 Monate (Bereich: 1,41-20,53 Monate). Die mediane Dauer betrug 3,25 Monate. 0,2 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,1 % der Patienten führte die Erkrankung der Hypophyse zum Abbruch der Behandlung.

Diabetes mellitus Typ 1/Hyperglykämie

Diabetes mellitus Typ 1/Hyperglykämie trat bei 0,9 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,4 % und Grad 4 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 4,34 Monate (Bereich: 0,69-40,28Monate). Die mediane Dauer betrug 3,48 Monate (Bereich: 0,53¬10,68). 0,5 % der Patienten erhielten eine Insulin-Substitutionstherapie. Bei < 0,1 % der Patienten führte der Diabetes mellitus Typ 1/die Hyperglykämie zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Hautreaktionen

Bei 7,8 % der Patienten kam es zu immunvermittelten Hautreaktionen, die bei 0,8 % der Patienten Grad 3, bei < 0,1 % der Patienten Grad 4 und bei < 0,1 % der Patienten Grad 5 aufwies. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,96 Monate (Bereich: 0,03-30,52 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,56 Monate (Bereich: 0,07-19,06 Monate). 1,2 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,5 % der Patienten führten die immunvermittelten Hautreaktionen zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Pankreatitis

Eine immunvermittelte Pankreatitis trat bei 1,0 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,3 %, Grad 4 bei 0,1 % und Grad 5 bei < 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 2,86 Monate (Bereich: 0,23-13,67 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,76 Monate (Bereich: 0,16-10,12 Monate). 0,1 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,2 % der Patienten führte die immunvermittelte Pankreatitis zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Myokarditis

Eine immunvermittelte Myokarditis trat bei 0,7 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,1 % der Patienten, Grad 4 bei < 0,1 % der Patienten und Grad 5 bei 0,2 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 1,71 Monate (Bereich: 0,26-20,70 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,79 Monate (Bereich: 0,30-5,72 Monate). 0,5 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 0,3 % der Patienten führte die immunvermittelte Myokarditis zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Uveitis

Eine immunvermittelte Uveitis trat bei < 0,1 % der Patienten auf, und zwar mit Grad 1. Die Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 6,90 Monate. Die Dauer der

immunvermittelten Uveitis betrug 1,35 Monate. Das Ereignis ist bei dem Patienten abgeklungen.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden noch weitere klinisch signifikante Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Immunsystem berichtet. Bei einigen dieser Nebenwirkungen wurden schwere oder tödliche Fälle berichtet.

Blut- und Lymphsystem: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie.

Nervensystem: immunvermittelte Enzephalitis, periphere Neuropathie, Epilepsie, Enzephalopathie, Periphere sensomotorische Neuropathie.

Erkrankungen der Augen: Verschwommenes Sehen.

Herz/Kreislauf: Akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt, Herzversagen, Kardiotoxizität, erhöhter Troponinwert, Herzfunktionstest anomal.

Atemwege, Brustraum und Mediastinum: Dyspnoe, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Atemversagen.

Gastrointestinaltrakt: Mundgeschwüre, Erbrechen, Proktitis, Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie, Abgeschlagenheit, Fieber.

Sonstiges: Panikstörung, anomales Verhalten, akute Cholangitis, Sepsis, Peritonitis, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut, erhöhtes n-terminales Prohormon von BNP, erhöhtes Cholesterin im Blut, Störungen des Elektrolythaushalts, chronische Nierenerkrankung, Entzündung der Harnwege.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion traten bei 1,7 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 0,1 % und Grad 4 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 1,74 Monate (Bereich: 0,03-34,04 Monate). Die mediane Dauer betrug 0,07 Monate (Bereich: 0,03-6,70 Monate). Kein Patient brach die Behandlung mit Serplulimab aufgrund von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ab.

Laboranomalien

Die Anteile der Patienten, bei denen eine Veränderung der Baselinewerte zu Laboranomalien Grad ≥ 3 auftrat, waren wie folgt: 0,5 % mit verringerter Thrombozytenzahl, 0,3 % mit verringerter Neutrophilenzahl, 0,2 % mit erhöhter Kreatinphosphokinase im Blut, 0,1 % mit verringerter Anzahl weißer Blutkörperchen, 0,1 % mit erhöhtem Troponin I.

Ältere Patienten

Es wurden keine allgemeinen Unterschiede in der Sicherheit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Die Daten für Patienten ≥ 75 Jahre sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen für diese Population zu ziehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome Nebenwirkungen überwacht werden, und es muss unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden."

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 C, 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.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3) .II.15
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch II.16
II 2.1.1 Behandlungsdauer II.16
II 2.1.2 Verbrauch II.17
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie II.18
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....II.18
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung II.20
II 2.5 Versorgungsanteile II.27
II 3 Literatur II.28

II Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.14
Tabelle 2: Vom pU dargestellte platinbasierte Chemotherapien II.16
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr II.21

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
AUC	Area under the Curve
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
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
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TPS	Tumor Proportion Score
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 C, Abschnitt 3.2)

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Serplulimab [1]. Demnach ist Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC indiziert.

Aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien unterteilt sich die Zielpopulation in folgende Patientengruppen:

- Erwachsene mit einer Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit einer PD-L1-Expression auf < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2)

Der pU definiert die Patientengruppe mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB bis IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage.

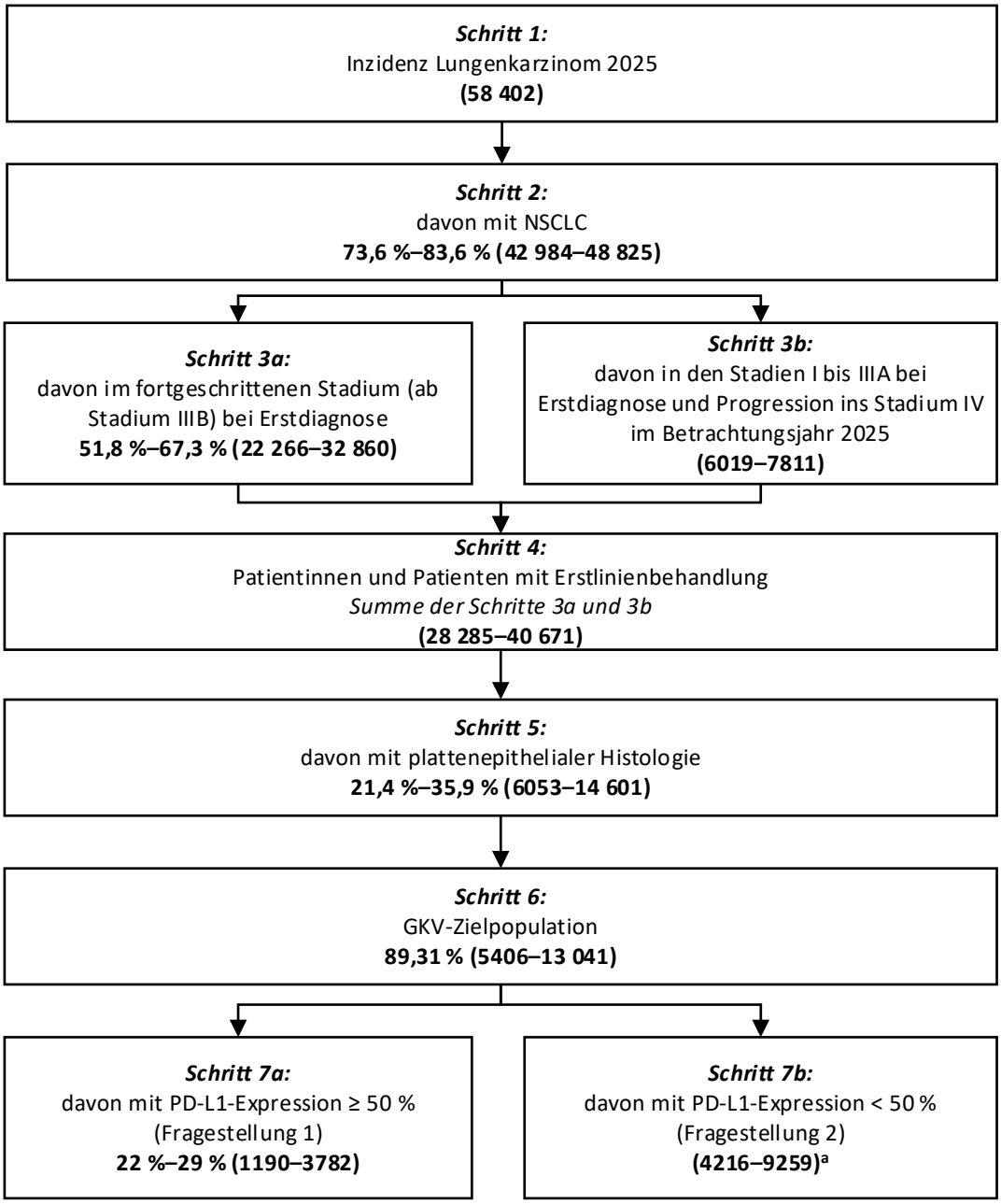
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge besteht trotz der großen Fortschritte in der Therapie des Lungenkarzinoms bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC eine anhaltend ungünstige Krankheitsprognose. Es bestehe daher weiterhin Bedarf an neuen Therapieoptionen für diese Patientinnen und Patienten.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern (ggf. rundungsbedingte Abweichungen)

a. Patientenzahl für Schritt 7b ergibt sich aus der GKV-Zielpopulation (Schritt 6) minus die Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % (Schritt 7a)

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 im Jahr 2025

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung legt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2023 für die 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) zugrunde. Hierfür entnimmt der pU zunächst die geschlechterübergreifende rohe Inzidenzrate von 70,0 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner für das Jahr 2023 einer Datenbankabfrage (Datenstand: 19.11.2025) des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) [2]. Seinen Angaben zufolge überträgt der pU diese anschließend auf die vom Statistischen Bundesamt für den Stichtag 31.12.2025 durch das Schätzverfahren G2-L2-W2 (Auswirkungen einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) vorausberechnete Bevölkerungszahl [3]. Auf diese Weise prognostiziert er eine Anzahl von 58 402 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2025 neu am Lungenkarzinom erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 % an. Sowohl die Untergrenze als auch die Obergrenze entnimmt der pU dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [4]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet er somit eine Anzahl von 42 984 bis 48 825 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (ab Stadium IIIB) bei Erstdiagnose

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher an denjenigen mit NSCLC zieht der pU 5 Quellen [4-8] heran. Für die Untergrenze leitet er anhand der monozentrischen Kohortenstudie von Boch et al. [6] einen Anteil in Höhe von 51,8 % der Patientinnen und Patienten mit Stadium IIIB oder IV (gemäß UICC, 7. Auflage) ab. Dieser basiert auf Angaben zu insgesamt 732 Patientinnen und Patienten, bei denen zwischen Oktober 2009 und Dezember 2010 an einem Lungenkrebszentrum in Deutschland ein NSCLC neu diagnostiziert wurde. Für die Obergrenze verweist der pU auf die 2009 und 2010 in Europa durchgeführte EPICLIN-Lung-Studie [7]. Von insgesamt 3508 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit NSCLC befanden sich 67,3 % im Stadium IIIB oder IV (gemäß UICC, 6. Auflage) ohne Berücksichtigung von 5,1 % mit unbekanntem Stadium.

Die Spanne (51,8 % bis 67,3 %) überträgt der pU auf das Ergebnis aus dem vorherigen Schritt und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 22 266 bis 32 860 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) bei Erstdiagnose.

Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien I bis IIIA bei Erstdiagnose und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr

Zur Bestimmung der Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I bis IIIA und anschließender Progression in ein fortgeschrittenes Stadium geht der pU wie folgt vor:

Zunächst bestimmt er die Anzahl derjenigen Patienteninnen und Patienten, die bei Erstdiagnose ein NSCLC in den Stadien I bis IIIA aufweisen. Hierfür subtrahiert er die zuvor ermittelten Werte aus Schritt 3a (Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose) von den korrespondierenden Werten aus Schritt 2 (Patientinnen und Patienten mit NSCLC). So ergibt sich die Spanne von 15 965 bis 20 718 Patientinnen und Patienten, die laut pU bei Erstdiagnose ein NSCLC in den Stadien I bis IIIA aufweisen.

Anschließend verweist der pU auf die kumulative Inzidenz für das Auftreten von Fernmetastasen aus einer Publikation des Tumorregisters München (TRM) zur Zeit bis zum 1. Progressionsereignis für 22 645 Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 1998 bis 2020 die Diagnose eines NSCLC bekommen haben und die bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen aufwiesen [9]. Daraus entnimmt er den Anteilswert der Patientinnen und Patienten von 37,7 %, die innerhalb von 15 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung erleiden.

Der pU multipliziert diesen Anteilswert jeweils mit der zuvor ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC Stadium I bis IIIA bei Erstdiagnose und weist infolgedessen eine Anzahl von 6019 bis 7811 Patientinnen und Patienten aus, deren Erkrankung in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurde und die im Betrachtungsjahr eine Progression in ein fortgeschrittenes Stadium erleiden.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Erstlinienbehandlung (Summe der Schritte 3a und 3b)

Der pU bildet die Summe der Patientenzahlen aus den Schritten 3a und 3b. Hierdurch ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 28 285 bis 40 671 Patientinnen und Patienten für Schritt 4.

Der pU nimmt im Sinne eines Maximalansatzes an, dass für alle diese Patientinnen und Patienten eine Erstlinienbehandlung infrage kommt.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie

Für die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV, die eine plattenepitheliale Histologie aufweisen, zieht der pU 2 Quellen [10,11] heran und leitet daraus einen Anteilswert in Höhe von 21,4 % in der Untergrenze und von 35,9 % in der Obergrenze ab.

Für die Obergrenze zieht der pU das Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab (2016) [11] heran und verweist auf die Angabe zur Häufigkeit einer nicht plattenepithelialen Histologie aus der LENS-Studie. Den Anteilswert für die Untergrenze entnimmt er einer Auswertung des CRIPS-Registers von Griesinger et al. aus dem Jahr 2021 [10]. Die Auswertung umfasst Angaben zu 3717 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) zu Beginn einer systemischen Therapie, die von Dezember 2015 bis Juni 2019 in insgesamt 150 deutschen Zentren bzw. Praxen rekrutiert wurden. Insgesamt wiesen 796 (21,4 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine plattenepitheliale Histologie auf [10].

Der pU überträgt die Anteilsspanne von 21,4 % bis 35,9 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 6053 bis 14 601 Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgehend von 74 512 362 Versicherten in der GKV im Jahr 2025 und einer Bevölkerungszahl von 83 431 200 im gleichen Jahr berechnet der pU einen GKV-Anteil unter den Betroffenen von 89,31 % [12,13] und ermittelt so eine Anzahl von 5406 bis 13 041 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Schritte 7a und 7b: Aufteilung der GKV-Zielpopulation nach Tumorzell-PD-L1-Expression

Der pU unterteilt die GKV-Zielpopulation entsprechend der vom GBA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (siehe Abschnitt II 1.1) in die folgenden Patientengruppen:

- Erwachsene mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit einer PD-L1-Expression auf < 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 2)

Zur Bestimmung der Anteilswerte zieht der pU erneut die Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. [10] und zusätzlich die in der Publikation von Dietel et al. [14] beschriebene EXPRESS-Studie, eine internationale multizentrische Untersuchung zur Häufigkeit der PD-L1-Expression bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB bis IV), heran. Für die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 1) entnimmt er Dietel et al. einen Anteilswert von 22 % [14] und Griesinger et al. einen Anteilswert von 29 % [10] und wendet diese Anteilsspanne auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus Schritt 6 an (Schritt 7a). Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression auf < 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 2) subtrahiert der pU die Anzahl der für Fragestellung 1 (Schritt 7a) ermittelten Patientinnen und Patienten von denen der GKV-Zielpopulation (Schritt 6).

Durch dieses Vorgehen ergeben sich die vom pU ermittelten Anzahlen von

- 1190 bis 3782 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 1) und
- 4216 bis 9259 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression auf < 50 % der Tumorzellen (Fragestellung 2).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung 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 als unsicher zu bewerten. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2025

Es ist darauf hinzuweisen, dass Daten des ZfKD in der Datenbankabfrage bis zum Jahr 2023 vorliegen. Mit Bezug auf die Zahlen für das Jahr 2023 gibt das ZfKD allerdings an, dass diese noch als vorläufig anzusehen sind und für das betreffende Jahr noch mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [15].

Zu Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (ab Stadium IIIB) bei Erstdiagnose

Es ist zu beachten, dass sich der vom pU verwendete Anteilswert für die Obergrenze (67,3 %) aus der EPICLIN-Lung-Studie [7] auf die ausgewertete Gesamtpopulation bezieht. Dies führt tendenziell zu einer Überschätzung. Der Anteilswert für Patientinnen und Patienten aus allein deutschen Zentren, der ebenso der Publikation entnommen werden kann, liegt etwas niedriger (61,6 %).

Zu Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien I bis IIIA bei Erstdiagnose und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr

Das Vorgehen des pU, auch Patientinnen und Patienten mit Progression ins Stadium IV im Krankheitsverlauf zu berücksichtigen, ist nachvollziehbar.

Es ist darauf hinzuweisen, dass durch das Vorgehen des pU zum einen keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die aus einem früheren Stadium in das Stadium IIIB oder IIIC progredieren und zum anderen bei den Metastasierungen innerhalb von 15 Jahren auch Progressionsereignisse von den Stadien IIIB und IIIC in das Stadium IV erfasst werden. Dies führt zu leicht gegenläufigen Abweichungen in diesem Schritt.

Des Weiteren ist der Publikation des TRM [9] der Hinweis zu entnehmen, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann.

Durch das Vorgehen des pU – Subtraktion der zuvor ermittelten Werte aus Schritt 3a (Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose) von den korrespondierenden Werten aus Schritt 2 (Patientinnen und Patienten mit NSCLC) – ergibt sich nicht die maximale Spanne. Bei Berücksichtigung der komplementären Wahrscheinlichkeit zu den Anteilswerten aus Schritt 3a ergibt sich in diesem Schritt eine breitere Spanne für die Anteilswerte von 32,7 % bis 48,2 %.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Erstlinienbehandlung (Summe der Schritte 3a und 3b)

Der pU geht davon aus, dass alle (100 %) in den Schritten 3a und 3b berücksichtigten Patientinnen und Patienten eine Erstlinienbehandlung erhalten können. Dies ist im Sinne eines Maximalansatzes als Obergrenze nachvollziehbar.

Im Hinblick auf Carboplatin als platinhaltigen Bestandteil der zu bewertenden Kombinationstherapie ist jedoch darauf hinzuweisen, dass für bestimmte Patientenpopulationen eine solche Therapie ggf. nicht infrage kommt (z. B. Patientinnen und Patienten mit stark reduziertem Allgemeinzustand bzw. ausgeprägter Komorbidität) [1,16,17].

Zu den Schritten 7a und 7b: Aufteilung der GKV-Zielpopulation nach Tumorzell-PD-L1-Expression

Die vom pU veranschlagten Anteilswerte für Schritt 7a beziehen sich jeweils auf Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialem NSCLC, obwohl sowohl in der Publikation von Dietel et al. [14] (verwendet für die Untergrenze) als auch in der von Griesinger et al. [10] (verwendet für die Obergrenze) jeweils ein Anteilswert für Betroffene mit plattenepithelialem NSCLC zu entnehmen ist. Während sich für die Untergrenze ein nur geringfügig höherer Anteilswert von 22,8 % (entspricht 114 von 500 Betroffenen mit verfügbaren Daten zum PD-L1-Status) [14] anstelle von 22 % ableiten lässt, ergibt sich für die Obergrenze ein tendenziell niedrigerer Anteilswert als vom pU verwendet: 26,2 % (entspricht 122 von 466 Betroffenen mit verfügbaren Daten zum PD-L1-Status) [10] anstelle von 29 %.

Zudem lässt sich der verwendeten Publikation für die Obergrenze (Schritt 7a) unabhängig von der Histologie (plattenepithelial oder nicht plattenepithelial) entnehmen, dass neben den Patientinnen und Patienten mit bekanntem Tumor Proportion Score (TPS) auch solche mit unbekanntem TPS im Nenner der Anteilsberechnung enthalten sind. Es ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten mit unbekanntem aber positiv dokumentiertem TPS-Status (19,3 % in der Auswertung zum plattenepithelialen NSCLC) eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen aufwiesen. Der Anteilswert der Obergrenze (Schritt 7a) könnte somit auch höher liegen als vom pU veranschlagt.

Durch das Vorgehen des pU – Subtraktion der zuvor ermittelten Werte aus Schritt 7a (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen) von den korrespondierenden Werten aus Schritt 6 (GKV-Zielpopulation) – ergibt sich nicht die maximale Spanne. Bei Berücksichtigung der komplementären Wahrscheinlichkeit zu den Anteilswerten aus Schritt 7a ergibt sich eine breitere Spanne.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Es liegt ein Beschluss zu Tislelizumab aus dem Jahr 2025 in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet vor [18,19]. Insgesamt liegen die Patientenzahlen, die im vorherigen Verfahren beschlossen (Fragestellung 1: ca. 2250 bis 3190; Fragestellung 2: ca. 5530 bis 7850 [19]) und dem GBA zufolge Unsicherheiten aufweisen [18], innerhalb der jeweiligen Spannen der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Verfahren (Fragestellung 1: ca. 1190 bis 3782; Fragestellung 2: ca. 4216 bis 9259). Auf die folgenden maßgeblichen Unterschiede ist jedoch hinzuweisen:

- Das Vorgehen zur Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Schritte 3a und 3b) weicht von dem in den Tragenden Gründen zugrunde gelegten Vorgehen für Tislelizumab ab. Im vorliegenden Verfahren liegt eine breitere Spanne vor, welche die Spanne des Tislelizumab-Verfahrens umfasst.
- Im vorliegenden Verfahren berücksichtigt der pU ausschließlich einen Maximalansatz und geht davon aus, dass 100 % der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eine Erstlinienbehandlung erhalten, wohingegen im Verfahren zu Tislelizumab eine Spanne (76,9 % bis 96,1 %) für diejenigen angesetzt wird, die tatsächlich eine Erstlinientherapie erhalten.
- Im Tislelizumab-Verfahren wurde zur Berücksichtigung von Plattenepithelkarzinomen ein Anteilswert (35,9 %) veranschlagt, der im vorliegenden Verfahren als Obergrenze fungiert. Abweichend zum vorherigen Verfahren berücksichtigt der pU darüber hinaus eine Untergrenze in Höhe von 21,4 %.
- Im Tislelizumab-Verfahren wurde zur Berücksichtigung eines PD-L1-Expressionslevels auf ≥ 50 % der Tumorzellen ein Anteilswert veranschlagt (28,9 %), der dem im vorliegenden Verfahren für die Obergrenze veranschlagten Anteilswert (29 %) sehr ähnlich ist. Abweichend zum vorherigen Verfahren berücksichtigt der pU darüber hinaus eine Untergrenze in Höhe von 22 %.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU beschreibt, dass die Inzidenz des Lungenkarzinoms in den letzten beiden Jahrzehnten, insbesondere bei Frauen, kontinuierlich gestiegen sei. Die Inzidenz unter Männern sei rückläufig. Insgesamt geht der pU davon aus, dass sich innerhalb der nächsten 5 Jahre keine signifikanten Änderungen für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben, sofern sich die Bevölkerungsstruktur in Deutschland nicht wesentlich verändert.

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 + nab-Paclitaxel	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC, davon	5406–13 041	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
	mit einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	1190–3782	
	mit einer PD-L1-Expression auf < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2)	4216–9259	

a. Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Der GBA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC und einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1):
  - Pembrolizumab als Monotherapie oder
  - Atezolizumab als Monotherapie oder
  - Cemiplimab als Monotherapie oder
  - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status [ECOG-PS] 0 bis 1 infrage) oder
  - Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 bis 1 infrage) oder
  - Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 bis 1 infrage) oder
  - Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 bis 1 infrage)
- Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC und einer PD-L1-Expression auf < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2):

  Individualisierte Therapie unter Auswahl von
  - Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel,
  - Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage),
  - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie,
  - Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie,
  - Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie,
  - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel.

Die vom pU dargestellten Kombinationspartner der platinbasierten Chemotherapie der in Tabelle 2 aufgelisteten Kombinationstherapien entsprechen jeweils den Wirkstoffen, die den Zulassungsstudien [20-24] zu entnehmen sind. Hierbei ist zu beachten, dass der pU nur die platinbasierten Chemotherapien darstellt, die er letztlich für die Bestimmung der ausgewiesenen Jahrestherapiekosten heranzieht und, dass er solche Kombinationspartner ausschließt, die in den Zulassungsstudien bei ausschließlich nicht plattenepithelialer Tumorhistologie vorgesehen waren (betrifft die Kombinationstherapien Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie).

Tabelle 2: Vom pU dargestellte platinbasierte Chemotherapien

Kombinationstherapie	**Platinbasierte Chemotherapie**
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie	▪ Carboplatin und Paclitaxel
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie	▪ Cisplatin und Paclitaxel ▪ Carboplatin und Paclitaxel
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie	▪ Cisplatin und Gemcitabin ▪ nab-Paclitaxel und Carboplatin
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

II 2.1.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [1,20-32].

Gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [33] ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen. Der pU legt für die Kombinationstherapien mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde. Für die Drittgenerationszytostatika Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel und Paclitaxel geht der pU in der Kombination mit Carboplatin implizit von den gleichen Angaben hinsichtlich der Anzahl an Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer bzw. der Dosierung aus wie bei einer Kombination der Wirkstoffe mit Cisplatin. Dies ist nachvollziehbar.

Für die zu bewertende Therapie, für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie beziehen sich die Angaben des pU auf das 1. Behandlungsjahr.

Im 2. Behandlungsjahr fallen für Teile der Kombinationspartner von Serplulimab (Carboplatin und nab-Paclitaxel), von Nivolumab und Ipilimumab (platinbasierte Chemotherapie) sowie von Durvalumab (Tremelimumab und platinbasierte Chemotherapie) keine Kosten mehr an, sodass sich insgesamt im 2. Behandlungsjahr geringere Kosten ergeben. Gemäß den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab [21,22] ist die maximale Behandlungsdauer auf 24 Monate begrenzt. Somit ist darauf hinzuweisen, dass im 2. Behandlungsjahr bei Berücksichtigung einer begrenzten Behandlungsdauer (maximal 24 Monate) und einer Rundung auf abgeschlossene Zyklen eine geringere Zyklusanzahl zu berücksichtigen ist.

In den Fachinformationen der weiteren Wirkstoffe [1,20,23-32] und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [33] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.1.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,20-32].

Der Verbrauch der Wirkstoffe Serplulimab, Ipilimumab, Cisplatin, Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und nab-Paclitaxel richtet sich nach dem Körpergewicht bzw. der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt hierfür eine KOF von 1,91 m² bzw. ein Gewicht von 77,7 kg zugrunde und verweist in diesem Zusammenhang auf die Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 als Quelle sowie die Anwendung der Du Bois-Formel [34] zur Ermittlung der KOF.

Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [33] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF bzw. mit einer Ziel-Area-under-the-Curve (AUC) 6 mg/ml pro Minute pro Gabe angegeben. Der pU setzt für Carboplatin mit Bezug auf die Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [33] eine Dosierung von 500 mg/m² KOF an. Zusätzlich wird gemäß der Fachinformation von nab-Paclitaxel [29] für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 6 mg/ml pro Minute entspricht. Für Carboplatin im Rahmen der zu bewertenden Therapie ist darauf hinzuweisen, dass in der Zulassungsstudie (ASTRUM-004; siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1]) nur bis zu 750 mg (AUC 5) bzw. bis zu 900 mg (AUC 6) Carboplatin pro Gabe vorgesehen waren. Der pU legt davon unabhängig auch für die zu bewertende Therapie die oben genannte Dosierung von 500 mg/m² KOF zugrunde und veranschlagt ca. 955 mg pro Gabe.

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Serplulimab und 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, Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin verwendet der pU Präparate verschiedener Hersteller. Es entstehen etwas höhere Arzneimittelkosten, wenn ausschließlich Präparate desselben Herstellers kombiniert werden.
- Für Paclitaxel steht mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen eines anderen Herstellers (1-mal 150 mg, 1-mal 100 mg und 3-mal 30 mg) darüber hinaus eine wirtschaftlichere Stückelung mit geringerem Verwurf zur Verfügung als vom pU veranschlagt.
- Für Carboplatin (betrifft alle Kombinationen mit Carboplatin, mit Ausnahme der Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) steht mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 1000 mg) eine wirtschaftlichere Stückelung mit geringerem Verwurf zur Verfügung als vom pU veranschlagt.
- Für Carboplatin (betrifft ausschließlich die Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) zieht der pU Präparate von Herstellern heran, die der Verwendung der Präparate für den Off-Label-Use nicht zugestimmt haben (gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [33]). Bei Heranziehen von Präparaten eines anderen Herstellers, die Off-Label eingesetzt werden dürfen, lässt sich dennoch mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (je 2-mal 450 mg und 50 mg) eine wirtschaftlichere Stückelung mit geringerem Verwurf realisieren als vom pU veranschlagt.
- Für Gemcitabin steht mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen eines anderen Herstellers (2-mal 1000 mg und 2-mal 200 mg) eine wirtschaftlichere Stückelung zur Verfügung als vom pU veranschlagt.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung (0,9 % Natriumchloridlösung) sowie für die forcierte Diurese. Die Berücksichtigung dieser Leistungen ist nachvollziehbar. Darüber hinaus beziffert der pU für Cisplatin zusätzliche Kosten für eine antiemetische Begleitmedikation. Zu diesem Zweck verweist der pU auf die Fachinformationen von Cisplatin [27] und von dem laut pU infrage kommenden Wirkstoff Aprepitant [35] sowie auf die deutsche S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten [36]. Anhand dieser Quellen wählt der pU das nach seinen Angaben günstigste antiemetische

Schema bestehend aus Aprepitant, Granisetron und Dexamethason. Die Kosten sind auf Basis der Fachinformation [27] mangels konkretisierender Angaben nicht bezifferbar.

Darüber hinaus setzt der pU Kosten für die Prämedikation von Paclitaxel an. Die Berücksichtigung dieser Leistungen ist nachvollziehbar.

Für sämtliche Therapieoptionen könnten gemäß den Fachinformationen [1,17,20-32] (weitere) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, wie beispielsweise die Infusionstherapie oder die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen.

Der pU macht Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung. Dies ist zum Stand 01.06.2025 [37] plausibel.

II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Für die vom pU dargestellten Jahrestherapiekosten sind folgende Aspekte zu berücksichtigen, die sich teilweise aus der vom pU mitgelieferten Tabellenkalkulation [38] ergeben:

- Die Untergrenze der Arzneimittelkosten für Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum ist überschätzt, da der pU zur Berechnung für Vinorelbin nur die Obergrenze der Arzneimittelkosten (basierend auf einem Verbrauch von 30 mg/m² pro Gabe) veranschlagt. Bei Berücksichtigung der Untergrenze des Verbrauchs von Vinorelbin (25 mg/m² pro Gabe) ergeben sich niedrigere Kosten.
- Die Kosten gemäß Hilfstaxe für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel sind überschätzt, da bei Berücksichtigung eines 6-wöchigen Behandlungsschemas (für Pembrolizumab) niedrigere Kosten entstehen.

Tabelle 3: 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 + Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC; Erstlinientherapie	103 918,74[b]– 109 814,74[b]	0	3340,00[b]– 4140,00[b]	107 258,74– 113 954,74	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC und einer PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	79 650,41	0	870,00[c]– 1740,00[d]	80 520,41[c]– 81 390,41[d]	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Atezolizumab		68 352,94[e]– 72 208,00[f]	0	0[e]–2610[f]	68 352,94[e]– 74 818,00[f]	
Cemiplimab		70 714,99	0	1740,00	72 454,99	
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie[g, h, i]		136 048,31[b]	33,76	3010,00[b]	139 092,07	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 3: 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**
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel[g]	siehe oben	105 004,82[b, i]– 130 945,61[b, j]	0[j]–293,71[b, i]	5220,00[b, i]– 8700,00[b, j]	110 518,53[i]– 139 645,61[j]	Die Arzneimittelkosten sind aufgrund der Nichtberücksichtigung wirtschaftlicherer Stückelungen für Carboplatin und Paclitaxel überschätzt. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können für Pembrolizumab je nach Behandlungsschema abweichen.
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie[g]		89 646,72[b, k]– 96 069,40[b, i]	293,71[i]– 1563,21[b, k, l]	5220,00[b, i, k]	96 429,94[k, l]– 101 583,11[i]	Die Arzneimittelkosten sind für die untere Grenze in der Größenordnung plausibel. Für die obere Grenze sind die Arzneimittelkosten aufgrund der Nichtberücksichtigung einer wirtschaftlicheren Stückelung für Carboplatin und Paclitaxel überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie[g, h]		110 135,98[b, m]– 119 575,58[b, n]	0[n]–293,76[b, l, m]	3100,00[b, m]– 3500,00[b, n]	113 529,74[l, m]– 123 075,58[n]	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 3: 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**
Individualisierte Therapie unter Auswahl von:						
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC und einer PD-L1-Expression auf < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2)	105 004,82[b, i]– 130 945,61[b, j]	0[j]–293,71[i]	5220,00[b, i]– 8700,00[b, j]	110 518,53[i]– 139 645,61[j]	Die Arzneimittelkosten sind aufgrund der Nichtberücksichtigung wirtschaftlicherer Stückelungen für Carboplatin und Paclitaxel überschätzt. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können für Pembrolizumab je nach Behandlungsschema abweichen.
Atezolizumab[o]		68 352,94[e]– 72 208,00[f]	0	0[e]–2610,00[f]	68 352,94[e]– 74 818,00[f]	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 3: 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**
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie[h, i]	siehe oben	136 048,31[b]	33,76	3010,00[b]	139 092,07	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie		89 646,72[b, k]– 96 069,40[b, i]	293,71[i]– 1563,21[b, k, l]	5220,00[b, i, k]	96 429,94[k, l]– 101 583,11[i]	Die Arzneimittelkosten sind für die untere Grenze in der Größenordnung plausibel. Für die obere Grenze sind die Arzneimittelkosten aufgrund der Nichtberücksichtigung einer wirtschaftlicheren Stückelung für Carboplatin und Paclitaxel überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie[h]		110 135,98[b, m]– 119 575,58[b, n]	0[n]–293,76[b, l, m]	3100,00[b, m]– 3500,00[b, n]	113 529,74[l, m]– 123 075,58[n]	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 3: 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**
Carboplatin + Drittgenerations-zytostatikum	siehe oben	14 989,41[b, p]– 25 354,41[b, q]	0[p]–293,71[q]	3480,00[b, q]– 5220,00[b, p]	20 209,41[p]– 29 128,12[q]	Die Arzneimittelkosten sind für die untere Grenze überschätzt, insbesondere da der pU für Vinorelbin nur die Kosten auf Basis der Obergrenze des Verbrauchs berücksichtigt. Für die obere Grenze sind die Arzneimittelkosten trotz der Nichtberücksichtigung einer wirtschaftlicheren Stückelung für Carboplatin in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Carboplatin + nab-Paclitaxel		51 295,20[b]	0	6960,00[b]	58 255,20	Die Arzneimittelkosten sind trotz der Nichtberücksichtigung einer wirtschaftlicheren Stückelung für Carboplatin in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 3: 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
a. Angaben des pU b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU c. basierend auf dem Behandlungsschema: 400 mg alle 6 Wochen d. basierend auf dem Behandlungsschema: 200 mg alle 3 Wochen e. basierend auf dem Behandlungsschema: 1875 mg alle 3 Wochen (Atezolizumab s. c.) f. basierend auf dem Behandlungsschema: 840 mg alle 2 Wochen (Atezolizumab i. v.) g. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 h. Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr. Die Kosten je Folgejahr weichen ab. i. mit Paclitaxel und Carboplatin als platinbasierte Chemotherapie j. mit nab-Paclitaxel und Carboplatin als platinbasierte Chemotherapie k. mit Paclitaxel und Cisplatin als platinbasierte Chemotherapie l. Angabe einschließlich der Kosten, die der pU für eine antiemetische Begleitmedikation bei Cisplatin veranschlagt m. mit Gemcitabin und Cisplatin als platinbasierte Chemotherapie und Durvalumab als Erhaltungstherapie (inkl. 1-maliger Gabe von Tremelimumab) n. mit nab-Paclitaxel und Carboplatin als platinbasierte Chemotherapie und Durvalumab als Erhaltungstherapie (inkl. 1-maliger Gabe von Tremelimumab) o. kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage p. mit Vinorelbin als Drittgenerationszytostatikum q. mit Paclitaxel als Drittgenerationszytostatikum ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan						

II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine genaue Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile mangels verfügbarer Verordnungsdaten derzeit noch nicht möglich ist. Er erläutert, dass laut Fachinformation von Serplulimab [1] eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile vorliegt und thematisiert außerdem Therapieabbrüche. Dem pU zufolge wird die Behandlung mit Serplulimab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel voraussichtlich hauptsächlich im ambulanten Setting erfolgen.

II 3 Literatur

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

1. Accord Healthcare. HETRONIFLY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2026 [Zugriff: 21.07.2026]. URL: https://www.fachinfo.de.

2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Daten bis 2023 - Stand: 19.11.2025. Robert Koch-Institut; 2025.

3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31. Dezember 2024; Code: 12421-0002. 2025.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 06.10.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf.

5. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom - Krebsregisterdaten zeigen Versorgung. 2020.

6. Boch C, Kollmeier J, Roth A et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. BMJ Open 2013; 3(4). https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002560.

7. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Curr Med Res Opin 2014; 30(3): 447–461. https://doi.org/10.1185/03007995.2013.860372.

8. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2024 - Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren - Auditjahr 2023 / Kennzahlenjahr 2022. 2024.

9. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC - Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.

10. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021; 152: 174–184. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012.

11. Bristol-Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Modul 3B) - Nivolumab - Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen. 2015.

12. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2026 [Zugriff: 02.10.2026]. URL: https://genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0001.

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

14. Dietel M, Savelov N, Salanova R et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. Lung Cancer 2019; 134: 174–179. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.012.

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

16. onkopedia. onkopedia Leitlinien - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - ICD-10: C34.- Stand: April 2025. 2025.

17. AqVida. Fachinformation - Carboplatin AqVida 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 03.2026.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) [online]. 2025 [Zugriff: 09.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11576/2025-06-18_AM-RL-XII_Tislelizumab_D-1127_TrG.pdf.

19. 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: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) [online]. 2025 [Zugriff: 09.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7261/2025-06-18_AM-RL-XII_Tislelizumab_D-1127_BAnz.pdf.

20. AstraZeneca. Fachinformation - Durvalumab - IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 07.2025.

21. Bristol Myers Squibb. Fachinformation - Ipilimumab - YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 02.2025.

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

23. AstraZeneca. Fachinformation - Tremelimumab - IMJUDO 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 08.2025.

24. Regeneron. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Cemiplimab - LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 11.2025.

25. Roche Pharma. Fachinformation - Atezolizumab - Tecentriq 840 mg/1 200 mg. 03.2026.

26. Roche Pharma. Fachinformation - Atezolizumab - Tecentriq SC 1 875 mg. 03.2026.

27. Teva. Fachinformation - Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 02.2025.

28. Accord Healthcare. Fachinformation - Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 10.2022.

29. Bristol Myers Squibb. Fachinformation - nab-Paclitaxel - Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. 01.2026.

30. Accord Healthcare. Fachinformation - Paclitaxel Accord 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 11.2025.

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

32. onkovis. Fachinformation - Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 04.2025.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2025.

34. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303–11; discussion 312–3.

35. Ethypharm. Fachinformatione - Aprepilor 125 / 80 mg Hartkapseln. 08.2020.

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

37. 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.

38. Accord Healthcare. Kostenberechnung für Serplulimab. 2025.