



DGP



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. August 2025

Stellungnahme zur

Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V

Serplulimab

**(kleinzelliges Lungenkarzinom, Extensive Disease,
Erstlinie, in Kombination mit Chemotherapie)**

veröffentlicht am 1. August 2025

Vorgangsnummer 2025-05-01-D-1193

IQWiG Bericht Nr. 2050

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Serplulimab (Hetronify®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Serplulimab ist das erste Verfahren zu diesem PD-1-Inhibitor, hier zur initialen Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC). Serplulimab ist zugelassen in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zur systemischen Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit SCLC und Extensive Disease. Serplulimab hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Atezolizumab + Carboplatin / Etoposid Durvalumab + Carboplatin / Etoposid Durvalumab + Cisplatin / Etoposid	beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den aktuellen Empfehlungen.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Serplulimab ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie ASTRUM-005 zum Vergleich von Serplulimab + Carboplatin / Etoposid versus Carboplatin / Etoposid. In die Studie wurden auch Pat. mit asymptomatischen oder stabilen Hirnmetastasen aufgenommen.
- Serplulimab führte gegenüber Placebo zur Steigerung der Ansprechrate, sowie zur statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig.
- Serplulimab führte zu einer etwas höheren Rate schwerer unerwünschter Ereignisse. Immunvermittelte Ereignisse aller Schweregrade traten bei etwa 37% der Pat. auf.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Serplulimab aus der Studie ASTRUM-005 den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- Das Dossier konzentriert sich auf den indirekten Vergleich mit Atezolizumab aus der Studie IMPOWER133 mittels des identischen Chemotherapie-Arms als Brückenkomparator.

Mit Serplulimab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von SCLC-Pat. mit ausgedehnter Erkrankung zur Verfügung. Eine Überlegenheit gegenüber anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren ist nicht belegt.

2. Einleitung

Kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC – Small Cell Lung Cancer) machen etwa 12–15% der Lungenkarzinome aus. In Deutschland erkranken jährlich ca. 7.000–8.000 Personen [1]. Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsprogredienz. Diese biologischen Eigenschaften begründen die hohe Sensibilität des Tumors gegenüber Chemo- und Strahlentherapie. Andererseits führen sie auch zu einer frühzeitigen Disseminierung und hohen Rezidivraten.

3. Stand des Wissens

60–70% der Pat. mit kleinzelligem Lungenkarzinom befinden sich bei Erstdiagnose im Stadium Extensive Disease. Standard ist die medikamentöse Tumorthherapie mit Chemotherapie und Immuntherapie. Zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitoren sind (Reihenfolge der Zulassung) [2, 3]

- Atezolizumab
- Durvalumab
- Serplulimab
- Tislelizumab.

Serplulimab ist ein weiterer PD-1-Inhibitor. Die kompetitive Bindung an den auf T-Zellen exprimierten Rezeptor PD-1 verhindert eine Interaktion mit dessen Liganden PD-L1 und PD-L2. Serplulimab wird intravenös appliziert. Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Serplulimab mit Chemotherapie beim SCLC ED sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Serplulimab und Chemotherapie beim SCLC ED

Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
ASTRUM-005 [4, 5], Dossier	SCLC ED	Carboplatin + Etoposid	Carboplatin + Etoposid + Serplulimab	585 (2:1)	58,7 vs 68,9 ⁶	4,3 vs 5,8 0,47 ⁷ p < 0,001	11,1 vs 15,8 0,62 p < 0,001

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Serplulimab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Versorgung wird Serplulimab mit Atezolizumab oder Durvalumab, jeweils in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie, verglichen.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, Studie ASTRUM-005. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Pat. mit asymptomatischen oder stabilen Hirnmetastasen wurden in die Studie aufgenommen.

Carboplatin wurde in der Dosierung nach AUC 5 berechnet.

Die Studie wurde in China, Russland, Ukraine, Polen, Türkei und Georgien durchgeführt. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie nicht beteiligt. In die Studie wurden auch nicht-asiatische Pat. aufgenommen, sie machten etwa ein Drittel aus.

Bisher wurden 3 Datenschnitte durchgeführt, der letzte war für September 2024 geplant.

Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].

4. 3. Endpunkte

4.3.1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von ASTRUM-005. Serplulimab führte zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Median 4,7 Monate; HR 0,62). Die Daten des Kontrollarms werden im Dossier nicht präsentiert, weil die Daten zur Gesamtüberlebenszeit nicht zur Beanspruchung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Im Dossier werden keine differenzierten Daten zur Folgetherapie präsentiert. Aus der Primärpublikation ist erkennbar, dass 24,8% der Pat. im Serplulimab-Arm als Folgetherapie eine Immuntherapie erhielten, nur 9,7% im Placebo-Arm.

4.3.2. Morbidität

4.3.2.1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Studienendpunkte. Es wurde im Serplulimab -Arm gegenüber der Kontrolle signifikant verlängert (Median 1,5 Monate, HR 0,47). Die Ansprechrate lag im Serplulimab-Arm absolut um etwa 10% oberhalb der Kontrolle.

4.3.2.2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4.3.3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie traten schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ etwas häufiger im Serplulimab-Arm auf: **33,2** vs **27,6**%. Eine übersichtliche Darstellung findet sich in der Primärpublikation, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [4]

	Patients who experienced treatment-related adverse events, No. (%)			
	Any grade		Grade ≥ 3	
	Serplulimab (n = 389)	Placebo (n = 196)	Serplulimab (n = 389)	Placebo (n = 196)
Any treatment-related adverse event	272 (69.9)	110 (56.1)	129 (33.2)	54 (27.6)
Anemia	84 (21.6)	36 (18.4)	21 (5.4)	11 (5.6)
Decreased white blood cell count	78 (20.1)	33 (16.8)	33 (8.5)	17 (8.7)
Decreased neutrophil count	77 (19.8)	35 (17.9)	55 (14.1)	27 (13.8)
Decreased platelet count	59 (15.2)	36 (18.4)	24 (6.2)	16 (8.2)
Hypothyroidism	58 (14.9)	5 (2.6)	1 (0.3)	0
Nausea	50 (12.9)	28 (14.3)	1 (0.3)	0
Increased alanine aminotransferase level	46 (11.8)	19 (9.7)	4 (1.0)	1 (0.5)
Hyperthyroidism	44 (11.3)	6 (3.1)	0	0
Increased aspartate aminotransferase level	38 (9.8)	21 (10.7)	2 (0.5)	2 (1.0)

	Patients who experienced treatment-related adverse events, No. (%)			
	Any grade		Grade ≥ 3	
	Serplulimab (n = 389)	Placebo (n = 196)	Serplulimab (n = 389)	Placebo (n = 196)
Decreased lymphocyte count	26 (6.7)	8 (4.1)	8 (2.1)	2 (1.0)
Neutropenia	25 (6.4)	10 (5.1)	17 (4.4)	9 (4.6)
Hyperglycemia	24 (6.2)	6 (3.1)	8 (2.1)	0
Leukopenia	21 (5.4)	9 (4.6)	10 (2.6)	4 (2.0)
Hyponatremia	17 (4.4)	5 (2.6)	9 (2.3)	2 (1.0)

Immunvermittelte, unerwünschte Ereignisse wurden bei 37,0% der Pat. im Serplilumab- und bei 18,4% der Pat. im Placebo-Arm. Das Spektrum entsprach den bisherigen Erfahrungen bei Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 8,0% im Serplulimab- und bei 7,7% im Placebo-Arm.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er orientiert sich am Dossier mit dem Schwerpunkt eines indirekten Vergleichs von Serplulimab vs Atezolizumab über einen Brückenkomparator.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Serplulimab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6].

ESMO-MCBS v1.1 Serplulimab: 4

6. Kombinationstherapie

Serplulimab wird in dieser Indikation in Kombination mit Carboplatin und Etoposid eingesetzt, nicht mit ‚neuen‘ Arzneimitteln.

7. Diskussion

Serplulimab ist ein neuer PD-1-Inhibitor mit Zulassung beim SCLC ED. Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers konzentriert sich auf den indirekten Vergleich in der Methodik nach Bucher. Der pU wählt Atezolizumab aus der Studie IMpower133 als Komparator. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

Endpunkte

Entscheidender Endpunkt beim SCLC Extensive Disease ist die Gesamtüberlebenszeit. Der pU hat hier eine andere Sichtweise und beschränkt sich stattdessen auf das progressionsfreie Überleben. Wir haben uns wiederholt mit dieser Methodik auseinandergesetzt. Das Risiko beim Endpunkt ‚progressionsfreies Überleben‘ ist die Beschränkung auf einen bildgebenden (oder laborchemischen) Parameter anstelle der Fokussierung auf den Patienten. Wir hatten deshalb verlangt, dass PFÜ bei einer Nutzenbewertung im Kontext mit direkt patientenrelevanten Parametern wie Symptomatik, Lebensqualität oder verminderter Toxizität bewertet werden soll. Diese Sichtweise findet sich im Dossier nicht.

Studiendesign und -auswertung

Die Zulassungsstudie hat das Gesamtüberleben als primären Endpunkt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Serplulimab. Im indirekten Vergleich ist der Unterschied ähnlich ausgeprägt wie in den Zulassungsstudien für Atezolizumab und Durvalumab.

Ungewöhnlich ist, dass die Rate an Pat. mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor als Folgetherapie im Serplulimab-Arm höher als in der Kontrolle ist.

Nebenwirkungen

Im indirekten Vergleich erscheint die Rate schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen niedriger als unter Atezolizumab und Durvalumab zu liegen. Hier sind Daten randomisierter Studien zur Verifizierung und Quantifizierung erforderlich.

Prädiktive Marker

In begleitenden Untersuchungen wurden biologische Parameter zur Identifikation von Serplulimab-sensitiven Patientenpopulationen durchgeführt. Dabei waren im Serplulimab-Arm eine 15-Protein-Signatur, Mutationen im Retinoblastoma-1-Gen (RB1) oder im Notch-Signalwegs mit besserem Ansprechen und längerer Überlebenszeit assoziiert [5].

Mit Serplulimab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von SCLC-Pat. mit ausgedehnter Erkrankung zur Verfügung. Eine Überlegenheit gegenüber anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren ist nicht belegt.

8. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, April 2025, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Wolf M et al.: Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMÖ und SGH+SSH, Januar 2023. [Lungenkarzinom, kleinzellig \(SCLC\) — Onkopedia](#)
4. Cheng Y, Han L, Wu L et al. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial. JAMA 2022;328:1223-1232. DOI:10.1001/jama.2022.16464
5. Cheng Y, Zhang S, Han L et al.: First-line serplulimab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: Updated results and biomarker analysis from the ASTRUM-005 randomized clinical trial. Cancer Commun 45:990-1009, 2025. DOI: [10.1002/cac2.70032](https://doi.org/10.1002/cac2.70032)
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Annalen Bleckmann (Universitätskliniken, Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Münster), PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Martin Wolf (Städtisches Klinikum Kassel) erarbeitet.