



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2026008997

Datum 28 april 2026
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel serplulimab (Hetronify®) voor
kleincellige longkanker

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
Mw. A. van der Waal
vragen@zinl.nl

Onze referentie
2026008997

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van serplulimab (Hetronify®) voor de eerstelijnsbehandeling van uitgebreide kleincellige longkanker (ES-SCLC). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van serplulimab in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om serplulimab voor ES-SCLC niet op te nemen in het basispakket, tenzij de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 33% wordt gereduceerd.

Kleincellige longkanker is een agressieve vorm van longkanker die vaak wordt veroorzaakt door roken. De ziekte kan worden onderverdeeld in beperkte (*limited-stage*; LS) en uitgebreide (*extensive stage*; ES) SCLC. Bij ES-SCLC kan de tumor niet meer behandeld worden met radiotherapie en zijn er vaak uitzaaiingen naar andere organen. Jaarlijks worden er in Nederland ongeveer 1.125 patiënten met ES-SCLC gediagnosticeerd. Deze patiënten zijn gemiddeld 68 jaar. De mediane overleving van patiënten met ES-SCLC is minder dan 1 jaar. Op dit moment worden deze patiënten in Nederland behandeld met chemotherapie (carboplatine of cisplatine in combinatie met etoposide). Serplulimab is een PD1-remmer die toegevoegd kan worden aan chemotherapie.

Geregistreerde indicatie

Serplulimab (Hetronify®) in combinatie met carboplatine en etoposide is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met ES-SCLC.

Claim registratiehouder

Serplulimab heeft in combinatie met carboplatine plus etoposide bij de eerstelijnsbehandeling van ES-SCLC bij volwassenen met een *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*¹ (ECOG PS) van 0-1 een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met carboplatine plus etoposide.

¹ Schaal waarmee het functioneringsniveau en de fitheid van patiënten met kanker wordt gemeten. ECOG PS 0-1 betreft relatief fitte patiënten.

De claim is dus smaller dan de geregistreerde indicatie en betreft een subgroep van relatief fitte patiënten met ES-SCLC.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om serplulimab voor de eerstelijnsbehandeling met volwassen patiënten met ES-SCLC en ECOG PS 0-1 niet op te nemen in het basispakket, tenzij de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 33% kan worden gereduceerd. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat serplulimab bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling met chemotherapie. De kosteneffectiviteit is op basis van de beschikbare data echter ongunstig.

Datum
28 april 2026

Onze referentie
2026008997

Het Zorginstituut adviseert om bij de prijsonderhandelingen van serplulimab ook rekening te houden met de uitgangspunten van het advies omtrent financiële arrangementen voor de andere PD-(L)1-remmers. Daarnaast kan rekening worden gehouden met de mogelijke komst van concurrentie, aangezien durvalumab (Imfinzi®) momenteel voor dezelfde indicatie wordt beoordeeld door het Zorginstituut.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria²: effectiviteit³, kosteneffectiviteit⁴, noodzakelijkheid⁵ en uitvoerbaarheid⁶. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Hierbij adviseert de adviescommissie pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze maatschappelijke weging resulteert in het pakketadvies. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

² Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ [Rapport kosteneffectiviteit van zorg \(2024\)](#) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁵ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁶ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

In de gerandomiseerde studie (RCT) ASTRUM-005 is serplulimab in combinatie met chemotherapie direct vergeleken met chemotherapie bij patiënten met ES-SCLC en ECOG PS 0-1. Uit de studie blijkt dat de toevoeging van serplulimab aan chemotherapie leidt tot een klinisch relevante verlenging van de overleving van mediaan 4,7 maanden.

De toevoeging van serplulimab aan chemotherapie zorgt niet voor een klinisch relevante toename van ernstige ongunstige effecten of stakers vanwege ongunstige effecten. Ook zijn er geen aanwijzingen dat de kwaliteit van leven wordt beïnvloed door serplulimab. De bijwerkingen van serplulimab zijn voornamelijk immuun gerelateerd en worden door de beroepsgroep beschouwd als acceptabel.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat serplulimab in combinatie met chemotherapie bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling met chemotherapie.

Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder is van voldoende kwaliteit en kan gebruikt worden voor besluitvorming. De ICER bedraagt €102.213 per gewonnen QALY. De kosteneffectiviteitsschatting ligt boven de voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY en serplulimab is daarom geen kosteneffectieve interventie. De prijs van serplulimab moet met ten minste 33% zakken om kosteneffectief te zijn.

Uitvoerbaarheid

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat in dat 394 patiënten met serplulimab voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt komen uit op €64.803 bij een gemiddelde behandelduur van 8,6 maanden. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €25,5 miljoen in het derde jaar. Er is geen sprake van substitutie, aangezien serplulimab wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling met chemotherapie.

Prijsarrangementen PD(L)1-remmers

PD-(L)1-remmers zijn voor meerdere indicaties geregistreerd en vergoed. In 2023 heeft het Zorginstituut geadviseerd⁷ om, gezien de huidige uitgaven en verwachte stijging van de macrokosten aan deze middelen, per product een centraal onderhandeld financieel (vervolg)arrangement af te sluiten. Het is de verwachting dat er nog meer indicatieuitbreidingen van serplulimab zullen volgen. Voortbordurend op het eerdere advies rondom de PD-(L)1-remmers, adviseert het Zorginstituut om hier rekening mee te houden bij het afsluiten van het financiële arrangement.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
28 april 2026

Onze referentie
2026008997

⁷ [Advies PD-\(L\)1-remmers voor de behandeling van kanker | Zorginstituut Nederland](#)

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse
- Farmaco-economisch rapport

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
28 april 2026

Onze referentie
2026008997

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over serplulimab (Hetronifly®), in combinatie met chemotherapie, als eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde kleincellig longkanker

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 10 april 2026 gesproken over de vraag of serplulimab, in combinatie met chemotherapie (carboplatine en etoposide) als eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde kleincellig longkanker (ES-SCLC) met *Eastern Cooperatieve Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0-1* opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak¹

Tijdens de vergadering heeft de leverancier Accord Health Care BV gebruik gemaakt van de mogelijkheid om in te spreken. Een longarts was namens de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) aanwezig voor het beantwoorden van vragen van de commissieleden. Hieronder is de samenvatting van de inspreker beschreven en een samenvatting van de antwoorden op de belangrijkste vragen van commissieleden.

Leverancier Accord Healthcare BV

De inspreker licht toe dat Accord Healthcare voornamelijk leverancier is van generieke geneesmiddelen, en dat serplulimab het eerste niet generieke middel betreft. De inspreker zegt dat het om een nieuw geneesmiddel gaat voor een ernstig zieke patiëntengroep, waarbij de afgelopen jaren nauwelijks vooruitgang in de prognose is geboekt. Serplulimab biedt meerwaarde voor deze patiënten, namelijk bijna 16 maanden overleving in plaats van 11 maanden. Omdat Accord Healthcare de behandelbehoefte bij zowel patiënten als voorschrijvers voelde, heeft zij sinds september 2025 het geneesmiddel aan ongeveer 200 patiënten kosteloos ter beschikking gesteld. Op een vraag van de commissie naar de prijsstelling, legt de inspreker uit dat het bedrijf de vraagprijs heeft gebaseerd op wat men dacht dat kosteneffectief was. Het Zorginstituut heeft echter een aantal aanpassingen doorgevoerd in de kosteneffectiviteitsanalyse, waardoor de vraagprijs niet langer kosteneffectief is. Een deel van het verschil hangt samen met de extra kosten die worden gemaakt tijdens de langere overleving. Het doel van Accord Healthcare is om het geneesmiddel beschikbaar te maken voor de Nederlandse patiënten. Het bedrijf staat er constructief in en staat open voor een prijsonderhandeling.

De longarts die aanwezig is namens de NVALT heeft de volgende vragen van de commissie beantwoord:

- De beroepsgroep ziet met name een plek voor serplulimab bij fittere patiënten, maar zou in sommige gevallen het geneesmiddel ook willen inzetten bij patiënten met een ECOG PS van 2, waarbij deze ECOG PS status bepaald wordt door de ziekte. Kunt u dit toelichten? Antwoord: Deze patiënten laten na behandeling met chemotherapie vaak een betere ECOG PS zien. Dit komt omdat bij deze patiëntengroep de ziekte zich zeer snel ontwikkelt. Doordat de

¹ De volledige inspreekteksten zijn bijgevoegd bij het verslag van de vergadering.

behandeling met chemotherapie werkt, wordt de patiënt fitter. We overwegen om bij die patiënten waarbij na één chemokuur de fitheid is toegenomen tot ECOG PS 0-1, de combinatiebehandeling van serplulimab met chemotherapie te geven. Het is wel van belang dat de behandeling gelijktijdig met de chemotherapie wordt gegeven.

- Op de vraag welke invloed dat zou hebben op het aantal patiënten geeft de longarts aan dat het om enkele patiënten gaat.
- Mogelijk gaat er een bevolkingsonderzoek naar longkanker komen. Verwacht de beroepsgroep dat het aantal patiënten dat behandeld gaat worden met serplulimab hierdoor gaat stijgen? Antwoord: Dat zal niet het geval zijn, omdat het hier om stage IV kleincellig longkanker gaat, dan zijn er al klachten.
- Tijdens de studie kon ervoor worden gekozen om door te behandelen na progressie. Hoe kijkt de beroepsgroep hier tegenaan? Antwoord: Dit doen wij bij kleincellig longkanker niet. Hiervoor gaat de ziekte te snel.

Vertrekpunten voor de gedachtevorming in de commissie²:

- Serplulimab is geïndiceerd voor de fittere patiënt met gevorderde kleincellig longkanker.
- Kleincellig longkanker (SCLC) is een agressieve vorm van longkanker. SCLC komt het meeste voor bij mensen boven de 60. Het betreft een vorm van longkanker met een slechte prognose. De mediane overleving is minder dan 12 maanden. De ziektelast bedraagt 0,91 in termen van proportional shortfall. Het absoluut QALY-verlies bedraagt 13.
- De huidige behandeling bestaat uit chemotherapie en is al ruim 20 jaar de standaardbehandeling. Hierdoor is de prognose over de jaren heen nauwelijks verbeterd.
- Serplulimab is een nieuw geneesmiddel. Het is een PD-1-remmer, een vorm van immunotherapie, en wordt intraveneus toegediend.
- Serplulimab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.
 - De mediane overleving stijgt van 11,1 naar 15,8 maanden. Een absolute overlevingswinst van 4,7 maanden, een klinisch relevant effect. De kwaliteit van het bewijs was redelijk.
 - Er zijn niet gepubliceerde gegevens beschikbaar over de kwaliteit van leven. Serplulimab lijkt geen negatief effect te hebben op de kwaliteit van leven.
 - De toevoeging van serplulimab aan chemotherapie leidt niet tot een verhoging van het aantal ernstige ongunstige effecten en/of stakers als gevolg van ongunstige effecten. Volgens de beroepsgroep komt het bijwerkingenprofiel van serplulimab overeen met die van andere PD-(L)1-remmers.
- Gezien de hoge ziektelast hanteert het Zorginstituut een maximale referentiewaarde van €80.00 euro per QALY als uitgangspunt voor de kosteneffectiviteit.
 - De kosteneffectiviteitsanalyse laat een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) zien van €102.213 per gewonnen QALY.
 - De vraagprijs van serplulimab moet met tenminste 33% dalen om onder de maximale referentiewaarde van €80.000 te komen.
 - Hierbij is uitgegaan van 0,90 QALY-winst. De totale maatschappelijke kosten bedragen €134.620 bij behandeling met serplulimab i.c.m. chemotherapie en €43.058 bij behandeling met alleen chemotherapie.
 - De directe geneesmiddelenkosten zijn respectievelijk €65.678 voor serplulimab i.c.m. chemotherapie en €875 voor chemotherapie.
- Het Zorginstituut schat dat 394 ES-SCLC patiënten per jaar behandeld zullen worden. In het 3e jaar na opname in het verzekerde pakket komt dit uit op een budgetimpact en macrokostenbeslag van €25,5 miljoen.
- Onzekerheden:
 - De beroepsgroep zou in enkele gevallen serplulimab breder willen inzetten, namelijk ook bij patiënten met performance status 2.
- Naast de beoordeling van serplulimab voor ES-SCLC loopt ook de beoordeling van durvalumab voor dezelfde indicatie bij het Zorginstituut, welke naar verwachting binnenkort wordt afgerond.
- Er zijn op korte termijn indicatie-uitbreidingen te verwachten voor serplulimab binnen longkanker, maar ook voor slokdarmkanker.

² De commissie baseert haar adviezen op basis van het vastgestelde farmacotherapeutisch rapport, de budgetimpactanalyse en het farmaco-economisch rapport.

- Het behandelingslandschap van SCLC is in beweging. Volgens de Horizonscan Geneesmiddelen worden in de toekomst naar verwachting een aantal nieuwe geneesmiddelen geregistreerd voor ES-SCLC.

Overwegingen van de commissie:

Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn naast bovenstaande punten de volgende aspecten ingebracht:

- Het betreft een nieuw geneesmiddel voor een patiëntengroep waarvoor de afgelopen jaren niet tot nauwelijks vooruitgang is geboekt.
- Serplulimab laat een duidelijke overlevingswinst zien van 4,7 maanden voor een populatie ernstig zieke patiënten van wie de prognose is dat ze korter dan twaalf maanden te leven hebben.
- Het betreft een kwetsbare groep, mogelijk ook vanwege het stigma, waarbij schaamte een rol kan spelen, omdat deze vorm van longkanker voornamelijk wordt veroorzaakt door roken.
- De commissie is van mening dat tijdelijke betaling van de maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY in dit geval verdedigbaar is. Dit omdat er sprake is van een goed onderzocht nieuw geneesmiddel met aangetoonde klinisch relevante overlevingswinst voor een ernstig zieke groep patiënten. Ook is de behandeling waarmee is vergeleken, gezien de beperkte kosten van chemotherapie, hoogstwaarschijnlijk kosteneffectief.
- Hierbij weegt de commissie mee dat er sprake is van mature overlevingsdata, waardoor er weinig onzekerheid bestaat over de overlevingswinst. Dit ziet de commissie ook wel eens anders.
- Om tot een prijs onder de maximale referentiewaarde van €80.000 te komen, is een prijsreductie van minstens 33% nodig. Hierbij merkt de commissie op dat dit niet het kortingspercentage is, waarbij we 100% zeker zijn dat de behandeling kosteneffectief is. Bij een korting van 33% is er 50% kans dat de behandeling kosteneffectief is. Er bestaat bij deze prijsreductie dus ook nog steeds 50% kans, dat deze behandeling niet kosteneffectief is.
- Omdat er nieuwe behandelingen aan zitten te komen en er indicatie-uitbreidingen worden verwacht, is het van belang hier bij de duur van een prijsarrangement rekening mee te houden.
- De commissie heeft de prijsstelling gezien vanuit het internationale perspectief. Uit de jaarverslagen van de Chinese fabrikant lijkt de prijs per patiënt in China mogelijk aanzienlijk lager te liggen. Met dat bedrag lijken de kosten, zoals ontwikkel- en productiekosten, ook reeds gedekt te zijn. Echter, naast dat de commissie de exacte prijs in andere landen niet kent, is de value-based benadering voor het bepalen van de maatschappelijk aanvaardbare prijs van dit type geneesmiddelen het uitgangspunt in Nederland. Een deel van de commissie voelt hierbij echter wel enig ongemak.

Advies

De commissie ziet het belang dat serplulimab voor de behandeling van patiënten met deze ernstige vorm van longkanker op korte termijn beschikbaar komt. Te meer omdat er voor deze patiëntengroep de afgelopen jaren niet tot nauwelijks vooruitgang is geboekt. De commissie is echter van mening dat serplulimab voor deze indicatie alleen beschikbaar kan komen voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs. De commissie is van mening dat tijdelijke betaling van de maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY verdedigbaar is. Dit omdat er sprake is van een goed onderzocht nieuw geneesmiddel met aangetoonde klinisch relevante overlevingswinst voor een ernstig zieke groep patiënten. Ook is de behandeling waarmee is vergeleken, gezien de beperkte kosten van chemotherapie, hoogstwaarschijnlijk kosteneffectief.

Alles afwegende komt de commissie daarom tot het advies om serplulimab voor de behandeling van de genoemde indicatie niet op te nemen in de basisverzekering, tenzij prijsonderhandeling leidt tot een daling van de vraagprijs met ten minste 33%, waardoor de kosteneffectiviteit van de behandeling onder de maximale referentiewaarde van €80.000 per QALY komt te liggen. Hierbij merkt de commissie op dat ook bij deze prijsreductie er nog altijd 50% kans bestaat dat de behandeling niet kosteneffectief is.

De commissie adviseert bij de duur van een prijsarrangement rekening te houden met de komst van mogelijk concurrerende middelen en met mogelijke indicatie-uitbreidingen voor serplulimab op korte termijn.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport serplulimab (Hetronifly®) bij de behandeling van uitgebreid kleincellig longkanker (ES-SCLC)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 23 maart 2026

Colofon

Zaaknummer	2025015470
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	7
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	7
1.2.1	Aandoening	7
1.2.2	Symptomen en ernst	9
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	9
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	11
2.1	Vraagstelling	11
2.1.1	PICO	11
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	11
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	11
2.2	Zoekstrategie	13
2.3	Selectiecriteria	13
3	Resultaten	14
3.1	Resultaten literatuursearch	14
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	14
3.3	Gunstige effecten interventie	15
3.3.1	Overige overwegingen	16
3.4	Ongunstige effecten	19
3.4.1	Overige overwegingen	20
3.5	Ervaring	20
3.6	Toepasbaarheid	20
3.7	Gebruiksgemak	20
4	Eindbeoordeling	22
4.1	Bespreking relevante aspecten	22
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	22
4.1.2	Werkingsmechanisme	22
4.1.3	Effectiviteitsargumenten	22
4.1.4	Passend onderzoek argumenten	23
4.1.5	Medische argumenten	23
4.1.6	Afweging relevante aspecten	23
4.2	Eindconclusie	23
5	Farmacotherapeutisch Kompas	24
5.1	Oud advies	24
5.2	Nieuw advies	24
	Bijlage 1: Zoekstrategie	25
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	26
	Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	27

Bijlage 4: Baseline tabel	28
Bijlage 5: Beoordeling risico op bias	29
Bijlage 6: GRADE evidence profiel	30
Literatuur	32

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BI	<i>Betrouwbaarheidsinterval</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CieBOM	<i>Commissie Beoordeling Oncologische Middelen</i>
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EORTC-QLQ	<i>European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core</i>
ES-SCLC	<i>Extensive stage (gevorderd) kleincellige longkanker</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FU	<i>Follow up</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IgG	<i>Monoklonaal immunoglobuline G</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
LS-SCLC	<i>Limited-stage (beperkt stadium) kleincellige longkanker</i>
MMRM	<i>Mixed model for repeated measures</i>
MID	<i>Minimaal relevant verschil (minimal important difference)</i>
NMA	<i>Netwerkmata-analyses</i>
NVALT	<i>Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose</i>
ORR	<i>Objectieve response rate</i>
OS	<i>Overall survival (algehele overleving)</i>
PD	<i>Programmed death</i>
PFS	<i>Progressievrije overleving</i>
QoL	<i>Kwaliteit van leven</i>
RCT	<i>Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek</i>
RR	<i>Relatieve risico (risk ratio)</i>
SCLC	<i>Small cell lung cancer</i>
SMD	<i>Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)</i>
SmPC	<i>Samenvatting van de productkenmerken</i>
VALG	<i>Veterans Administration Lung Study Group</i>

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van serplulimab (Hetronifly®) i.c.m. carboplatine-etoposide bij de behandeling van volwassen patiënten met uitgebreide ziekte van kleincellige longkanker (ES-SCLC). Serplulimab i.c.m. carboplatine-etoposide is daarbij vergeleken met carboplatine of cisplatine i.c.m. etoposide (chemotherapie) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Serplulimab i.c.m. chemotherapie is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ES-SCLC. De standaardbehandeling voor deze patiënten bestaat al ruim twintig jaar uit chemotherapie en de mediane overleving is minder dan 12 maanden. Er is dan ook een hoge *unmet medical need* voor deze indicatie. Recent is een positief cieBOM advies uitgebracht voor serplulimab i.c.m. chemotherapie en de beroepsgroep voorziet een plek hiervoor in de 1^{ste} lijn. De registratiehouder heeft vergoeding aangevraagd voor patiënten met een ECOG PS van 0-1.

De werkzaamheid en veiligheid van serplulimab i.c.m. chemotherapie t.o.v. chemotherapie zijn onderzocht in een dubbelblinde RCT (ASTRUM-005) bij relatief fitte patiënten (ECOG 0-1) met ES-SCLC. De patiëntpopulatie bestond voornamelijk uit Aziatische patiënten wat mogelijk de extrapoleerbaarheid naar de Nederlandse patiëntpopulatie zou kunnen beperken. Op basis van subgroep analyses lijken de studieresultaten vergelijkbaar voor Aziatische en niet-Aziatische patiënten.

Uit de studieresultaten blijkt dat behandeling met serplulimab i.c.m. chemotherapie waarschijnlijk leidt tot een klinisch relevante overlevingswinst t.o.v. chemotherapie. Zowel het absolute verschil (4,7 maanden) als relatieve verschil (HR 0,62) voldoen aan de gehanteerde klinische relevantiegrenzen. Verder is o.b.v. niet gepubliceerde data aannemelijk dat behandeling met serplulimab geen negatief effect heeft op kwaliteit van leven.

Behandeling met serplulimab resulteert niet in een klinisch relevante toename van ernstige ongunstige effecten. Ook is het onzeker of serplulimab de kans op staken als gevolg van ongunstige effecten verhoogd. De beroepsgroep heeft aangegeven de ongunstige effecten van serplulimab acceptabel te vinden. Deze bijwerkingen zijn voornamelijk immuun gemedieerd en zijn al bekend van immuuntherapieën voor niet-kleincellige longkanker.

Afweging

Gezien de hoge *unmet medical need* door de slechte prognose bij ES-SCLC, oordeelt het Zorginstituut dat een overlevingswinst van 4,7 maanden door serplulimab klinisch relevant is voor patiënten. Verder lijkt behandeling met serplulimab geen effect te hebben op kwaliteit van leven. De ongunstige effecten van het toevoegen van serplulimab aan carboplatine-etoposide worden acceptabel geacht. Alles afwegende komt het Zorginstituut tot de conclusie dat serplulimab i.c.m. carboplatine-etoposide voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij ES-SCLC en dus een meerwaarde heeft t.o.v. carboplatine-etoposide bij patiënten met een ECOG status van 0-1.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 16 februari 2026.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van: serplulimab i.c.m. carboplatine en etoposide bij ES-SCLC t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

serplulimab (Hetronifly®)

Type toedieningsvorm:

100 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Geregistreerde indicatie:

Serplulimab in combinatie met carboplatine en etoposide is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met uitgebreide ziekte van kleincellige longkanker (ES-SCLC).

Claim van de registratiehouder:

Serplulimab in combinatie met carboplatine plus etoposide heeft bij de eerstelijnsbehandeling van ES-SCLC bij volwassenen met een Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) van 0-1 een therapeutische meerwaarde ten opzichte van carboplatine plus etoposide.

Doseringsadvies:

De aanbevolen dosis is 4,5 mg serplulimab per kg lichaamsgewicht in combinatie met chemotherapie elke 3 weken (21 dagen) gedurende 4 cycli, gevolgd door 4,5 mg serplulimab per kg lichaamsgewicht elke 3 weken als monotherapie tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Samenstelling:

Elke injectieflacon bevat 100 mg serplulimab in 10 ml (10 mg/ml).

Werkingsmechanisme:

Serplulimab is een gehumaniseerd monoklonaal immunoglobuline G4 (IgG4)-antilichaam dat bindt aan de *programmed death-1* (PD-1) receptor. Hiermee wordt de interactie van de PD-1 receptor met de PD-L1 en PD-L2 liganden geblokkeerd. De PD-1 receptor is een negatieve regulator van T-cel activiteit en is betrokken bij de controle van de T-cel immuunresponsen. In (pre)klinisch onderzoek is de PD-1-receptorbezetting van serplulimab aangetoond op T-cellen, waarmee de binding van liganden werd geblokkeerd.

Bijzonderheden:

Op 21 november 2024 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport serplulimab in de 'sluis' geplaatst¹.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Longkanker is de meest voorkomende kankergelateerde doodsoorzaak².

Bij longkanker groeit er een tumor in één of beide longen. Longkanker kan onderverdeeld worden in niet-kleincellige longkanker en kleincellige longkanker. Deze indeling is gebaseerd op het type cellen in de tumor. Bij kleincellige longkanker (small cell lung cancer (SCLC)) zijn de tumorcellen kleiner dan de longcellen. Deze kleine tumorcellen kunnen zich snel delen en door het lichaam verspreiden. Hierdoor zaait SCLC vaak snel uit en wordt de ziekte pas in een laat stadium vastgesteld^{3, 4}.

Bij SCLC wordt onderscheid gemaakt tussen beperkte en uitgebreide SCLC: 'limited-stage' SCLC (LS-SCLC) en 'extensive-stage' SCLC (ES-SCLC). Bij LS-SCLC is de tumor tot één thoraxhelft beperkt (met een mogelijke uitbreiding tot het gehele mediastinum en/of het pleuravocht en/of de supraclaviculaire klieren in de aangetaste helft) en past binnen één radiotherapiebestralingsveld. Dit is van toepassing bij ongeveer 25% van de SCLC-patiënten. Bij het merendeel van de patiënten is er bij diagnose sprake van ES-SCLC en bevindt de tumor zich niet binnen één radiotherapiebestralingsveld. Vaak bevindt de tumor zich ook buiten de borstkas en is er sprake van metastasen^{5, 6}. De meest voorkomende lokalisatie is de lever (45%)⁷. De behandeling van deze patiënten is palliatief van aard⁵.

SCLC komt vooral voor bij mensen ouder dan 60 jaar en wordt voornamelijk veroorzaakt door roken. Er zijn echter wel erfelijke factoren die de kans vergroten dat rokers longkanker krijgen. In sommige gevallen is het een gevolg van meer roken of langdurige blootstelling aan stoffen zoals asbest of radon^{6, 8, 9}.

Ziektestadia SCLC

Het ziektestadium van longkanker loopt van stadium I tot IV: in stadia I tot III groeien de tumoren lokaal, in stadium IV is de tumor uitgezaaid. Voor de stadiëring van longkanker wordt gebruik gemaakt van de TNM-classificatie (tumor, node, metastases) die ontwikkeld is door de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). De verschillende stadia zijn gebaseerd op de grootte van de tumor en de mate van ingroei in het omliggende weefsel aangeduid met T1 t/m T4, de betrokkenheid en locatie van lymfeklieren aangeduid met N0 (geen tumorcellen in lymfeklieren) t/m N3, en geen of wel uitzaaiing van de tumor aangeduid met respectievelijk M0 of M1 (zie tabel 1). De Nederlandse richtlijn is in 2025 vernieuwd met de meest recente editie van de TNM classificatie, de 9^{de} editie⁵.

Zoals hierboven beschreven, wordt SCLC ook onderverdeeld in LS-SCLC en ES-SCLC. Hierbij wordt het stadiëringssysteem van de *Veterans Administration Lung Study Group* (VALG) aangehouden. Zowel de TNM-classificatie als de VALG-stadiëring worden gebruikt in de Nederlandse richtlijn. De TNM-classificatie is preciezer en heeft een betere prognostische waarde, de VALG-stadiëring is eenvoudiger en wordt veelal gebruikt voor therapie-indeling (wel/geen radiotherapie). De TNM-stadia I t/m IIIA vallen meestal onder LS-SCLC, en TNM-stadia IIIC-IV onder ES-SCLC. Indien de tumor in stadium IIIB binnen één radiotherapiebestralingsveld behandeld kan worden, wordt deze beschouwt als LS-SCLC. Overige tumoren vallen onder ES-SCLC¹⁰.

9th Edition TNM Descriptors and Stages						
T/M	Categories and Descriptors	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1 to ≤2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2 to ≤3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Visceral pleura / central invasion	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T2a >3 to ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T2b >4 to ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T3	T3 >5 to ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Same lobe separate tumor nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilateral separate tumor nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Contralateral tumor nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pleural / pericardial effusion, nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single extrathoracic metastasis	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple metastases in 1 organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiple metastases in >1 organ systems	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

Tabel 1: Stadiëring van SCLC volgens de 9^{de} editie van de TNM classificatie⁵.

1.2.2 *Symptomen en ernst*

SCLC kan veel verschillende klachten veroorzaken. Deze klachten zijn afhankelijk van de plaats van de tumor, de grootte, en de aanwezigheid van uitzaaiingen. In een vroeg stadium is de ziekte vaak asymptomatisch. Naarmate de ziekte vordert, kunnen de o.a. de volgende klachten optreden: hoesten, kortademigheid, terugkerende long-/keelontstekingen, verslechtering van de conditie, sufheid, pijn in de borststreek of andere plekken in het lichaam^{8, 6}.

De prognose van ES-SCLC patiënten is slecht. Na 1 jaar is slechts 1 op de 4 van deze patiënten nog in leven. De mediane overleving is minder dan 12 maanden. Uit IKNL-data blijkt dat de mediane overleving bij stadium IV slechts 7 maanden bedraagt⁷.

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

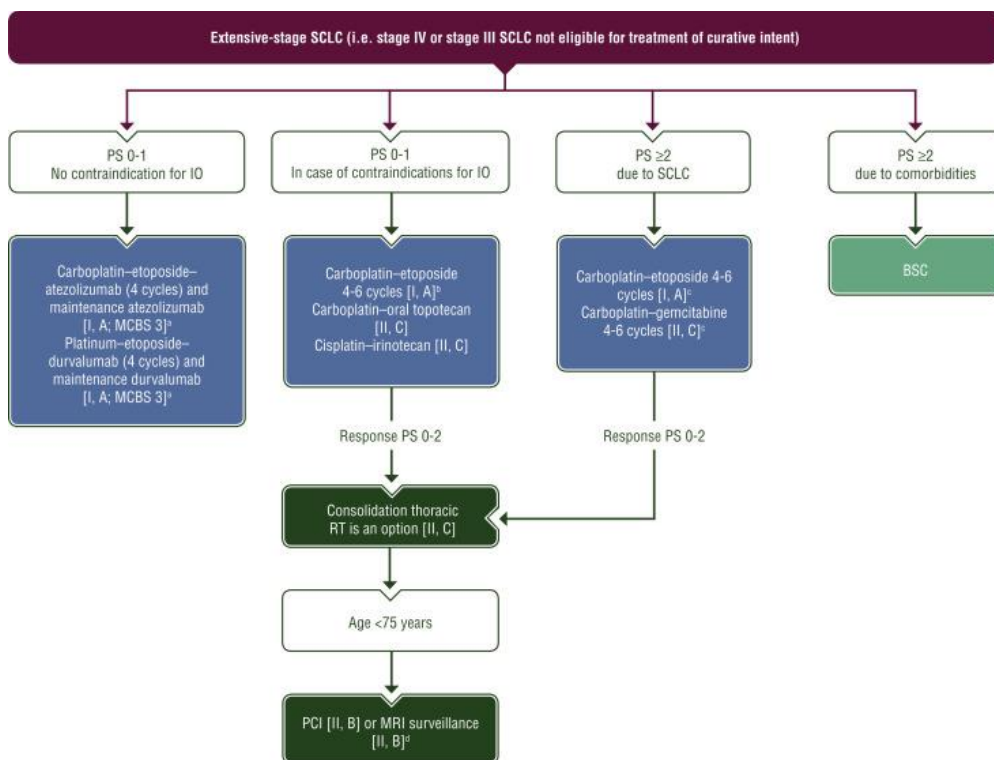
Op basis van IKNL-data werden 1745 SCLC-diagnoses gesteld in 2024^{9, 7}. Ongeveer 70% van de SCLC zijn op het moment van diagnose in de extensive stage (ES-SCLC)⁷. De incidentie van ES-SCLC is in de afgelopen jaren vrij stabiel gebleven: in 2022, 2023 en 2024 werd respectievelijk bij 1.115, 1.038 en 1.222 patiënten ES-SCLC vastgesteld. Dit geeft een gemiddelde jaarlijkse incidentie van 1.125 patiënten met ES-SCLC^{9, 7}. Bij ES-SCLC is de mediane overleving minder dan 12 maanden⁷. Hierdoor komt de prevalentie van ES-SCLC ongeveer overeen met de incidentie.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van SCLC staat beschreven in de richtlijn 'Kleincellig longcarcinoom [2025]' van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). Voor deze beoordeling is met name het hoofdstuk "Eerstelijnsbehandeling – ES-SCLC" relevant. Deze is voor het laatst herzien in 2011 en is dus mogelijk achterhaald. Volgens de Nederlandse richtlijn bestaat de standaardbehandeling voor ES-SCLC patiënten met ECOG PS¹ 0-3 uit 4-6 cycli combinatie chemotherapie (voorkeur voor cisplatine of carboplatine i.c.m. etoposide)⁵. Bij patiënten met een hogere leeftijd en/of slechtere ECOG PS wordt vaak best ondersteunende zorg ingezet⁷. Profylactische schedelbestraling en aanvullende thoracale radiotherapie zijn te overwegen bij patiënten die geen progressie hebben onder chemotherapie⁵. De beroepsgroep heeft aangegeven dat de Nederlandse standaardbehandeling meestal bestaat uit 4 cycli carboplatine-etoposide, vanwege het gunstigere veiligheidsprofiel ten opzichte van cisplatine.

De internationale ESMO-richtlijn (2021) daarentegen adviseert bij ECOG PS 0-1 immunotherapie i.c.m. platinum - etoposide voor 4 cycli, gevolgd door onderhoudstherapie met immunotherapie¹⁰. In deze richtlijn worden atezolizumab en durvalumab aangeraden als immunotherapie¹⁰. De studieresultaten voldeden niet aan de PASKWIL2023-criteria en beide middelen kregen een negatief cieBOM advies¹¹⁻¹³. Atezolizumab en durvalumab worden tot op heden niet vergoed in Nederland. Om deze reden beschouwt het Zorginstituut 4-6 cycli carboplatine/cisplatine-etoposide als standaardbehandeling.

¹ Dit is classificatiesysteem dat het algemeen welzijn en de dagelijkse activiteiten van een kankerpatiënt evalueert. De classificatie geeft de mate van zelfredzaamheid van de patiënt weer op het moment van de diagnose. Het scoresysteem loopt van 0 (volledig actief) t/m 5 (dood).



Figuur 1: Behandelopties voor ES-SCLC patiënten (ESMO 2021 ES-SCLC)¹⁰.

1.2.4.1 Adviezen Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de NVMO

De cieBOM heeft in augustus 2025 een positief advies uitgebracht over serplulimab toegevoegd aan chemotherapie als eerstelijnsbehandeling 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. In het cieBOM advies wordt beschreven dat chemotherapie in de Nederlandse praktijk wordt beschouwd als standaardbehandeling. Er wordt geconcludeerd dat serplulimab² toegevoegd aan standaard chemotherapie resulteert in een statistisch significant langere overleving dan enkel chemotherapie, en dat dit voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling¹⁴.

De cieBOM bracht in maart 2021 een negatief advies uit over durvalumab toegevoegd aan chemotherapie als eerstelijnsbehandeling 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. De verlenging van de algehele overleving met durvalumab³ toegevoegd aan standaard platinum-etoposide voldeed op dat moment niet aan de destijds geldende PASKWIL2023-criteria voor een positieve beoordeling¹³. In maart 2026 is durvalumab opnieuw beoordeeld⁴ en heeft de cieBOM een positief advies uitgebracht op basis van het staartcriterium wat in 2024 is toegevoegd aan de PASKWIL2023-criteria¹⁵.

² Gebaseerd op de resultaten van de ASTRUM-005-studie bij een mediane follow-up van 12,3 maanden.

³ Gebaseerd op de resultaten van de CASPIAN-studie bij een mediane follow-up van 14,2 maanden.

⁴ Gebaseerd op de resultaten van de CASPIAN-studie bij een mediane follow-up van 39,4 maanden.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet serplulimab (Hetronifly®) i.c.m. carboplatine-etoposide bij ES-SCLC aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met ES-SCLC
Interventie	Serplulimab i.c.m. carboplatine-etoposide (4 cycli chemotherapie)
Controle-interventie	Carboplatine/cisplatine plus etoposide (4-6 cycli ⁵)
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none">- Overleving- Kwaliteit van leven <u>Ongunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none">- Ernstige ongunstige effecten- Stakers wegens ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Minimaal 12 maanden ^a

^a De mediane OS van patiënten met ES-SCLC is minder dan 12 maanden. Dit is inclusief 4-6 cycli carboplatine/cisplatine-etoposide⁷.

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat de optimale studieopzet voor het beoordelen van de cruciale uitkomsten een dubbelblinde *randomized controlled trial* (RCT) is.

2.1.3 Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen

Algehele overleving

Een cruciale patiëntrelevante uitkomst voor de effectiviteit van oncologische geneesmiddelen is de overleving, gemeten door algehele overleving (*overall survival*; OS). Dit is gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden. Omdat het haalbaar is om binnen afzienbare tijd een effect op de cruciale uitkomstmaat OS te meten in een klinische studie, acht het Zorginstituut het niet relevant om een surrogaatuitkomst als progressievrije overleving (PFS) te betrekken in de beoordeling.

Klinische relevantiegrens: Voor de relevantiegrens bij geneesmiddelen gebruikt het Zorginstituut gepubliceerde en door de Nederlandse beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important difference* (MID) als uitgangspunt¹⁶. In Nederland zijn tot op heden de PASKWIL2023-criteria beschikbaar als MID voor oncologische middelen. Deze worden gedragen door de NVMO en zijn vastgesteld in algemene ledenvergaderingen. De PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling, waarbij de mediane OS van de controlegroep kleiner dan 12 maanden is, worden gehanteerd. Als klinische relevantiegrens voor de winst op OS geldt een absoluut effect van meer dan 12 weken en een relatief effect in de vorm van een hazard ratio (HR) lager dan 0,70, of een toename van 2 jaar OS winst van $\geq 10\%$ (mits $>20\%$ v.d. patiënten in de

⁵ Volgens de Nederlandse richtlijn bestaat de standaardbehandeling uit maximaal 4 tot 6 cycli chemotherapie. Doorgaans lijkt voornamelijk 4 cycli carboplatine plus etoposide ingezet te worden. Dit wordt nagevraagd bij de beroepsgroep. DEFINITIEF | 23 MAART 2026 | Farmacotherapeutisch rapport serplulimab (Hetronifly®) bij de behandeling van uitgebreid kleincellig longkanker (ES-SCLC) 2025015470

interventiegroep na 2 jaar nog in leven is⁶)¹¹. Dit laatste criterium kijkt dus specifiek naar de 'staart' van de Kaplan-Meier OS-curve en is met name bedoeld voor interventies die bij een kleiner deel van de patiënten een langdurig effect geven (plateau), zoals vaak wordt gezien bij immunotherapie. Het is op dit moment echter nog onduidelijk bij welke oncologische geneesmiddelen het staartcriterium kan worden toegepast. Het criterium is in 2024 door de cieBOM toegevoegd en sindsdien één keer in een cieBOM advies toegepast, en tot dusver nog niet als zodanig in beoordelingen van het Zorginstituut. De CieBOM past het criterium in de beoordeling van amivantamab en lazertinib toe op het laatste punt in de Kaplan-Meier curve waarbij nog 20% van de patiënten in de actieve arm *at risk* is⁷. Hierbij is dus niet gekeken naar het aantal patiënten wat nog *at risk* is in de controle arm en wordt ook het deel van de staart vóór en na het geïdentificeerde punt niet meegewogen. Verder wordt op basis van visuele inspectie bepaald wat het verschil in OS betreft, aangezien er geen gepubliceerde analyse voor het verschil in OS op dit specifieke punt beschikbaar is. Het Zorginstituut is van mening dat er op dit moment nog te veel onzekerheden en vragen rondom adequate en betrouwbare toepassing van dit criterium zijn, waardoor het staartcriterium vooralsnog niet in beoordelingen van het Zorginstituut als primaire klinische relevantiegrens wordt gehanteerd. De principes die ten grondslag liggen aan het staartcriterium (langdurige overleving in een kleine subgroep patiënten) kunnen wel meegewogen worden in de beoordeling.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Ook de patiëntenvereniging onderstreept het belang van kwaliteit van leven bij het kiezen van een behandeling. Voor de meting van de algehele kwaliteit van leven zijn verschillende instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. De EQ-5D beoordeelt de kwaliteit van leven in vijf domeinen: mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie. Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de *European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC-QLQ-C30)^{17, 18}.

Klinische relevantiegrens: Elk instrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. De MID voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores, en 0,07 voor EQ-5D(-5L) VAS scores (≥ 7 punten)¹⁹. De MID voor de EORTC QLQ-C30 bedraagt een verschil van ≥ 10 punten²⁰. Een langere instandhouding van kwaliteit van leven kan tevens als klinisch relevant worden beschouwd.

Ernstige ongunstige effecten

De incidentie van ernstige ongunstige effecten is een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: Er is geen MID gedefinieerd voor de incidentie van ernstige ongunstige effecten.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: Er is geen MID gedefinieerd voor de incidentie van stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen MID's zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

⁶ Enkel wanneer 1) OS niet voldoet aan de criteria HR < 0,70 en > 12 weken, 2) OS statistisch significant is, en 3) ten minste 2-jaars OS-data beschikbaar is.

⁷ Zie toepassing van het criterium in het cieBOM advies van amivantamab en lazertinib: [Amivantamab en lazertinib als eerstelijnsbehandeling bij EGFR-gemuteerd lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom - NVMO DEFINITIEF | 23 MAART 2026 | Farmacotherapeutisch rapport serplulimab \(Hetrionfly®\) bij de behandeling van uitgebreid kleincellig longkanker \(ES-SCLC\) 2025015470](#)

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in november 2025 een literatuursearch gedaan naar publicaties over serplulimab (i.c.m. carboplatine-etoposide) en carboplatine/cisplatine-etoposide bij ES-SCLC. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- *Gerandomiseerde studies/meta-analyses die voldoen aan de PICO*

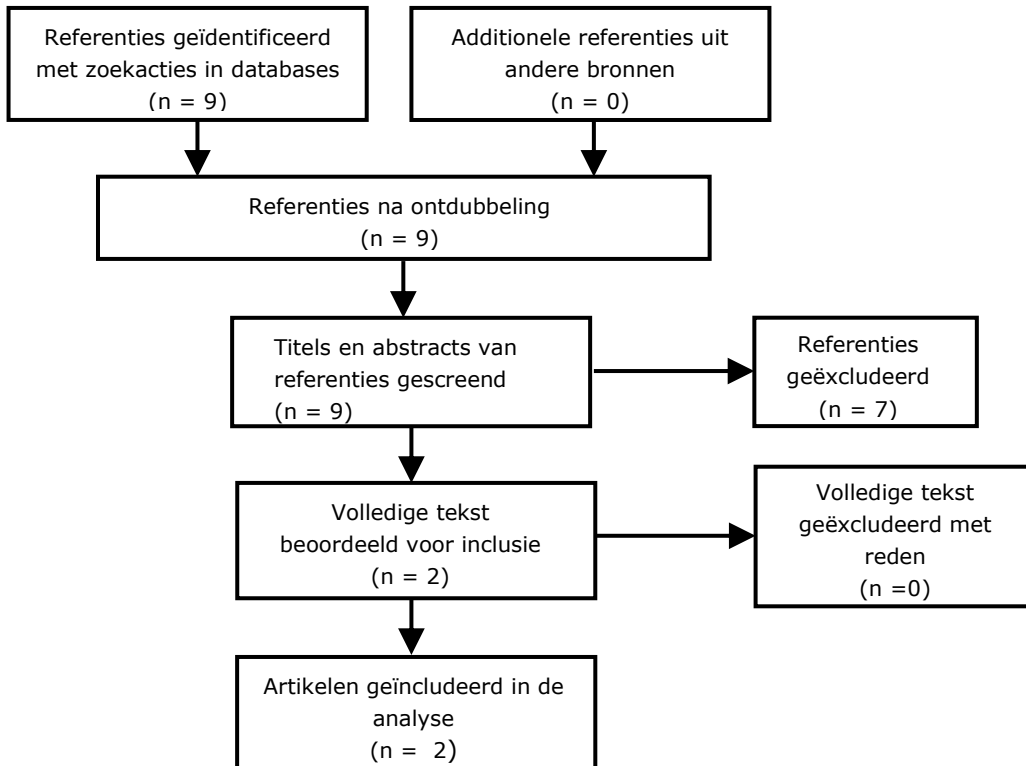
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- *Congresbijdragen*
- *Beschouwende artikelen*
- *Niet-Engelstalige artikelen*

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 9 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De publicaties van Cheng *et al.*, 2022 (primaire analyse) en Cheng *et al.*, 2025 (finale analyse) zijn geïncludeerd. Beide publicaties zijn gebaseerd op de ASTRUM-005-studie^{21, 22}. De kenmerken van deze studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De werkzaamheid en veiligheid van serplulimab in combinatie met carboplatine-etoposide (vanaf nu chemotherapie) t.o.v. chemotherapie zijn onderzocht in de ASTRUM-005-studie. Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie bij 585 ES-SCLC patiënten. Patiënten zijn 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met serplulimab en chemotherapie of placebo en chemotherapie. Randomisatie was gestratificeerd op basis van PD-L1 expressiestatus (TPS groter of kleiner dan 1), hersenmetastasen (aanwezig of afwezig) en leeftijd (jonger of ouder dan 65 jaar). Chemotherapie bestond uit 4 cycli intraveneus carboplatine (AUC 5 tot maximaal 750 mg) op dag 1 en etoposide (100 mg/m²) op dag 1,2 en 3 van een 21-daagse cyclus. Serplulimab (4,5 mg/kg) of placebo werd elke 3 weken intraveneus toegediend tot aan progressie (overlijden) of aanwezigheid van onacceptabele bijwerkingen. Patiënten mochten na progressie doorbehandeld worden met serplulimab of placebo indien de behandelend arts achtte dat ze er klinisch voordeel bij hadden. Profylactische hersenbestraling was toegestaan, maar er is geen verifieerbare data beschikbaar waaruit blijkt hoe vaak dit werd toegepast. Cross-over naar serplulimab bij progressie was niet toegestaan^{14, 21}.

De belangrijkste inclusiecriteria waren:

- ECOG PS van 0 of 1
- Afwezigheid van actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel
- Meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1*
- Adequate orgaan- en beenmergfunctie
- Levensverwachting van meer dan 12 weken

De belangrijkste exclusiecriteria waren gemengd grootcellige- en kleincellige carcinoom en een contra-indicatie voor immuuntherapie^{21, 14}.

Het primaire eindpunt was algehele overleving (OS). Secundaire eindpunten waren o.a. PFS (beoordeeld door een geblindeerde centrale onafhankelijke beoordelingscommissie), objectieve respons rate (ORR), de duur van de respons, kwaliteit van leven (gemeten met de EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30 en QLQ-LC13) en veiligheid²³.

De studie was ontworpen om ten minste 85% power te leveren voor het detecteren van een verschil tussen serplulimab i.c.m. chemotherapie en chemotherapie in OS bij een tweezijdige α -niveau van 0,05. Er waren 567 patiënten (verwachte uitval van 20%) en 342 sterfgevallen nodig om superioriteit aan te tonen op OS mits de HR 0,70 bedroeg. Er waren twee OS-analyses gepland, een interimanalyse bij 226 sterfgevallen en een eindanalyse bij 342 sterfgevallen. Bij de interim analyse (Cheng *et al.*, 2022) op 22 oktober 2021 waren er 246 sterfgevallen en bedroeg de mediane follow-upduur 12,3 maanden²¹. Bij de tweede data-cutoff op 13 juni 2022 was het vereiste aantal sterfgevallen (363 sterfgevallen van de geplande 342 sterfgevallen²) behaald voor de finale analyse. De mediane follow-up duur bedroeg 19,7 maanden (Cheng *et al.*, 2025). De mediane behandeling met serplulimab bedroeg 8 cycli (22 weken), 6 cycli placebo (16,4 weken), en 4 cycli chemotherapie in beide armen²³. Aanvullend heeft de registratiehouder een ongepubliceerde analyse aangeleverd in de vorm van een *clinical study report* met langere termijn gegevens (data-cutoff op 7 mei 2024, zie 3.3.1).

De hoofdanalyse voor effectiviteit werd uitgevoerd in de *intention-to-treat* (ITT) populatie. Verder waren meerdere subgroep analyses vooraf gespecificeerd waaronder: afkomst (Aziatisch en niet-Aziatische patiënten), leeftijd (jonger of ouder dan 65 jaar) en rookstatus op baseline. Veiligheidsdata werden gerapporteerd voor patiënten die minimaal 1 dosis van de behandeling gekregen hebben²³.

Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies. Deze lijken evenwichtig verdeeld over de behandelingsarmen.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 6). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Overleving (OS)

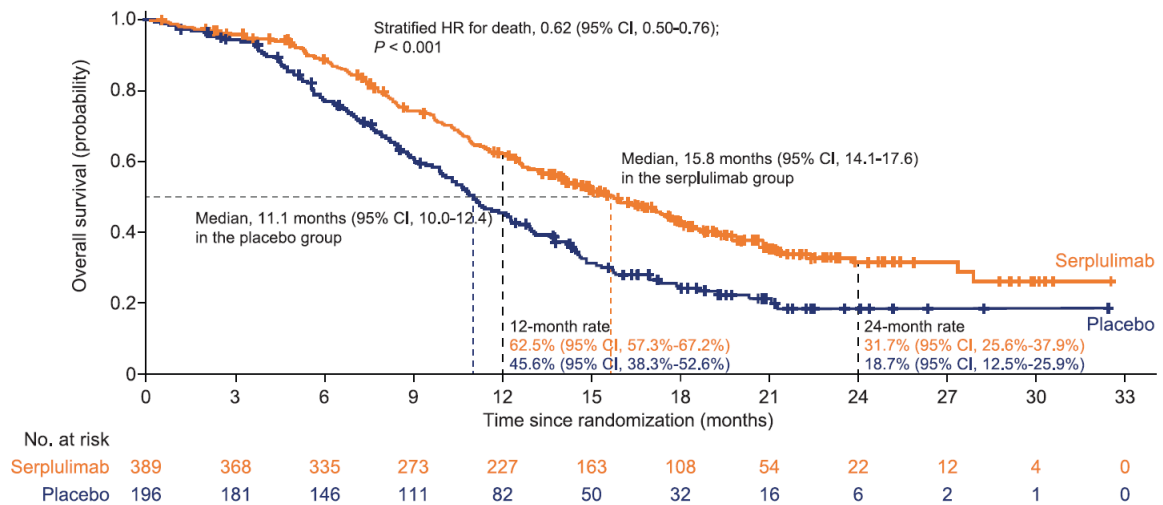
Bij de eerste geplande interim analyse (data-cutoff 22 oktober 2021) was de mediane follow-up duur 12,3 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]; 9,6-12,7). Hierbij was de mediane OS in de serplulimab-arm 15,4 maanden (95% BI: 13,3 tot niet schatbaar) en in de placebo-arm 10,9 maanden (95% BI: 10,0 tot 14,3). Dit resulteert in een absoluut verschil van 4,5 maanden een hazard ratio (HR) van 0,63 (95% BI: 0,49 tot 0,82)²¹. Het effect op de overleving voldoet aan de gehanteerde klinische relevantiegrens (winst van >12 weken en HR <0,70).

Bij de finale analyse (data-cutoff 13 juni 2022, zie figuur 2) was de mediane follow-up duur 19,7 maanden. Hierbij was de mediane OS in de serplulimab-arm 15,8 maanden (95% BI: 14,1 tot 17,6) en in de placebo-arm 11,1 maanden (95% BI: 10,0 tot 12,3). Dit resulteert in een absoluut verschil van 4,7 maanden en een HR van 0,62 (95% BI: 0,50 tot 0,76)²². Ook dit effect op de overleving voldoet aan de gehanteerde klinische relevantiegrens.

De bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval (BI) doorkruist de klinische relevantiegrens waardoor eenmaal wordt afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

GRADE-conclusie:

Serplulimab i.c.m. chemotherapie resulteert t.o.v. enkel chemotherapie waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte.



Figuur 3: Kaplan-Meier curve van de overleving bij een mediane follow-up duur 19,7 maanden²².

Kwaliteit van leven

In de EPAR is enkel een voorbeeld tabel beschikbaar met gegevens van de EQ-5D-5L VAS. Deze gepubliceerde gegevens zijn te summier om een conclusie op te baseren. Het is onduidelijk wat het gemiddelde verschil is en daarnaast is onduidelijk over welke tijdsperiode er is gemeten.

De resultaten van de EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30 en EORTC-QLQ-LC13 zijn niet gepubliceerd. De registratiehouder van serplulimab heeft deze resultaten deels aangeleverd in de vorm van een *clinical study report* (CSR). Deze resultaten worden daarom besproken in de overige overwegingen (3.3.1.).

GRADE-conclusie:

Het effect van serplulimab i.c.m. chemotherapie op kwaliteit van leven is onbekend. Dit omdat gepubliceerd bewijs ontbreekt voor deze uitkomst.

3.3.1 Overige overwegingen
Passend onderzoek

De studieopzet is in lijn met het gewenste bewijs, namelijk een dubbelblinde gecontroleerde studie. Echter heeft de registratiehouder ervoor gekozen om op basis van de interim analyse de resultaten te deblinderen en deze te gebruiken als primaire analyse voor goedkeuring van de behandeling in China. Dit heeft ertoe geleid dat er kans is op deblinding van zowel zorgverleners als beoordelaars. Om deze reden worden de resultaten na de interim analyse als open-label beschouwd. Dit heeft geen invloed op de cruciale uitkomstmaat overleving. Daarnaast kon er in sommige gevallen na ziekteprogressie alsnog worden doorbehandeld met serplulimab of placebo (risico op bias).

Langere termijn gegevens

De registratiehouder heeft een CSR aangeleverd met een latere data cutoff van de ASTRUM-005-studie (7 mei 2024). Deze analyse vond plaats bij het afronden van de studie. De langere termijn gegevens lijken in lijn met eerdere bevindingen. Deze resultaten zijn echter nog niet gepubliceerd.

Kwaliteit van leven

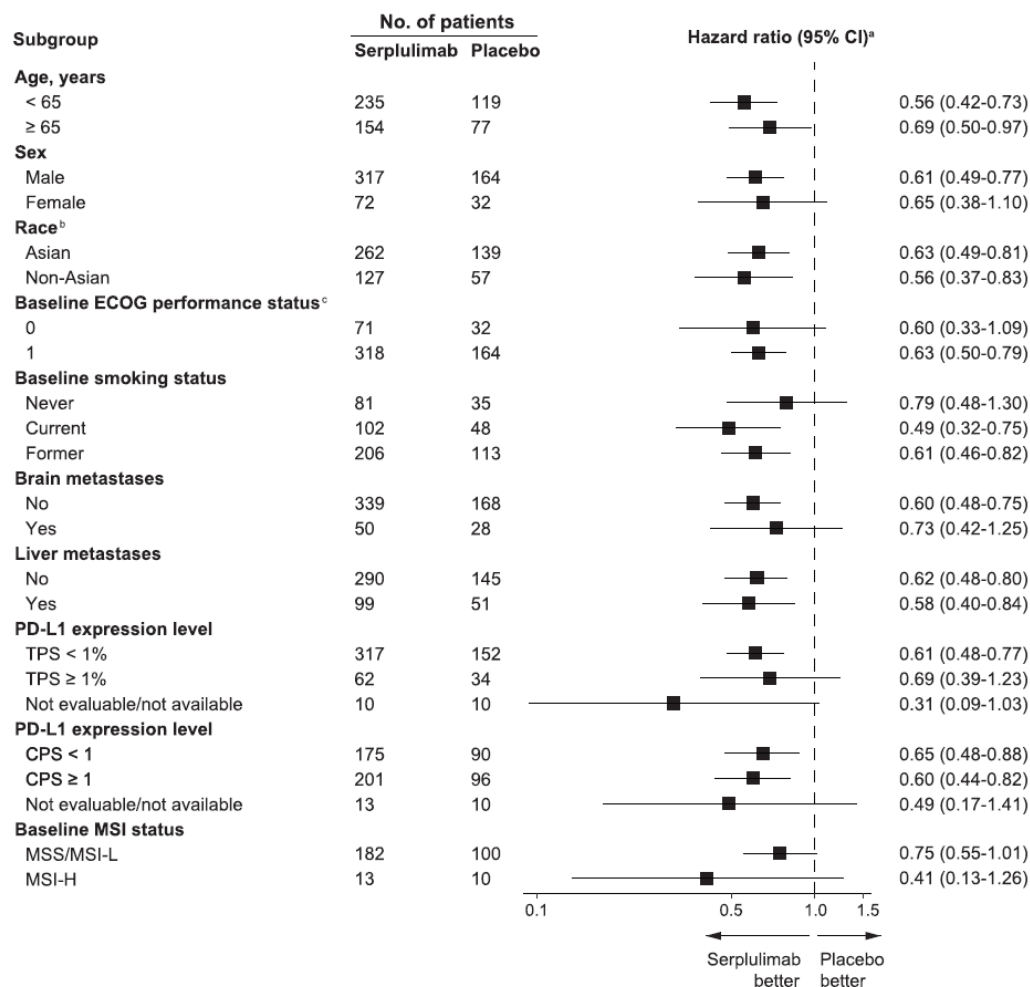
De resultaten over de kwaliteit van leven zijn niet gepubliceerd. Op basis van niet gepubliceerde gegevens in de vorm van een CSR lijkt serplulimab geen negatief effect op kwaliteit van leven te hebben.

Representativiteit voor Nederlandse patiëntpopulatie

De gemiddelde leeftijd van de Nederlandse populatie met ES-SCLC (67-69 jaar⁷) is hoger dan die in de ASTRUM-005-studie (62-63 jaar). Ook het percentage mannen was hoger in de studie (+/- 80%) dan in de Nederlandse populatie (+/- 50%⁷). Subgroep analyses op geslacht en leeftijd laten geen verschil in effect zien (zie figuur 3). Ook de beroepsgroep verwacht dat deze verschillen in leeftijd en geslacht geen invloed hebben op de extrapoleerbaarheid van de studieresultaten naar de Nederlandse behandelpraktijk.

Verder bestond 20% van de studiepopulatie uit niet-rokers terwijl er bijna geen niet-rokers met ES-SCLC in Nederland voorkomen. Op basis van meerdere (meta-)analyses lijkt immunotherapie minder effectief te zijn bij niet-rokers met verschillende vormen van longkanker (voornamelijk NSCLC)²⁴⁻²⁶. Dit zou kunnen leiden tot een onderschatting van het effect van serplulimab. De subgroep analyses van rokers t.o.v. niet-rokers suggereren echter geen verschil in effectiviteit (zie figuur 3).

Tenslotte heeft de ASTRUM-005-studie een hoog percentage Aziatische patiënten (69%; t.o.v. 31% niet-Aziatische patiënten, waarvan 3,8% Europees (n=7)). Hierdoor zijn de resultaten mogelijk minder representatief voor de Nederlandse patiëntpopulatie. Zo zijn er signalen dat PD-(L)1 remmers mogelijk effectiever zijn bij Aziatische patiënten dan niet-Aziatische patiënten²³. In de meta-analyse van Peng *et al.*, 2020 lijken de resultaten op OS iets positiever voor de Aziatische patiëntpopulatie. Hierbij werden de studieresultaten (19 RCT's) van verschillende oncologische aandoeningen (voornamelijk niet-kleincellige longkanker) samengevoegd en geanalyseerd²⁷. Het is onduidelijk of dit verschil in effectiviteit ook een rol speelt bij (ES-)SCLC. Op basis van vooraf geplande subgroep analyses lijken de resultaten voor Aziatische (n=401) en niet-Aziatische patiënten (n=184) vergelijkbaar^{14, 23}. Echter dient opgemerkt te worden dat er weinig Europese patiënten in de niet-Aziatische subgroep zaten. Bij de interim analyse bedroeg de HR op OS voor Aziatische patiënten 0,62 (95% BI: 0,46 tot 0,85) en 0,70 (95% BI: 0,41 tot 1,18) voor niet-Aziatische patiënten. Bij de tweede analyse bedroeg de HR op OS voor Aziatische patiënten 0,65 (95% BI: 0,51 tot 0,84) en 0,51 (95% BI: 0,34 tot 0,79) voor niet-Aziatische patiënten. Het is opvallend dat de HR voor de niet-Aziatische patiënten positiever lijkt bij de tweede analyse. Op basis van de relatief korte follow-up van niet-Aziatische patiënten bij de eerste analyse (9,1 maanden t.o.v. 12,3 maanden voor de gehele groep) lijken niet-Aziatische patiënten pas later geïncludeerd te zijn en zijn de OS-resultaten van deze groep minder matuur bij de primaire analyse. Bij een langere follow-up in de tweede analyse is het BI voor de niet-Aziatische patiënten smaller²³. Aangezien de subgroep analyses geen aanleiding geven voor verschillen in effectiviteit, acht het Zorginstituut de resultaten van de ASTRUM-005-studie bruikbaar voor de Nederlandse patiëntpopulatie. Deze mening wordt gedeeld door de beroepsgroep. Tenslotte dient opgemerkt te worden dat enkel patiënten met ECOG PS 0-1 geïncludeerd zijn. De beroepsgroep heeft aangegeven voornamelijk een plek voor immunotherapie te zien bij patiënten met ECOG PS 0-1.



Figuur 3: Vooraf gespecificeerde subgroep analyses op de algehele overleving²².

Vervolgbehandelingen

In de interventie-arm werd 27,5% van de patiënten behandeld met serplulimab na progressie. Volgens de registratiehouder kan vertraging optreden in het effect van immunotherapie zoals serplulimab. In vergelijkbare studies met immunotherapie bij ES-SCLC was doorbehandeling na progressie ook toegestaan indien er bewijs was van een klinisch voordeel^{28, 29}. Er zijn signalen dat doorbehandeling bij sommige van deze patiënten leidt tot een betere prognose^{30, 31}. Dit is echter niet opgenomen in de internationale ESMO-richtlijn¹⁰. De beroepsgroep heeft aangegeven dat er in specifieke gevallen doorbehandeld zou kunnen worden na progressie. Net als in de studie moeten er klinische aanwijzingen zijn dat de patiënt hier baat bij heeft. Bijvoorbeeld bij beperkte progressie op één of enkele plaatsen welke lokaal behandeld kunnen worden. In Nederland wordt momenteel voornamelijk chemotherapie ingezet als tweedelijnsbehandeling bij ES-SCLC. Het is opvallend dat 35,7% in de interventie-arm t.o.v. 48,0% van patiënten in de controle-arm geen vervolgbehandeling kreeg. Ook kreeg 12,3% en 15,3% *targeted* therapie (voornamelijk anlotinib) in de interventie- en controle-arm terwijl *targeted* therapie dit wordt afgeraden in de Nederlandse richtlijn. Bij 5,7% en 13,3% in de interventie- en controle-arm werd kruidengeneeskunde of traditionele Chinese geneeskunde als tweedelijnsbehandeling ingezet. Dit wordt niet toegepast in de Nederlandse behandelpraktijk. Chemotherapie⁸ werd ingezet als vervolgbehandeling bij 16,5% en 35,2% in de interventie- en controle-arm. Tenslotte kreeg respectievelijk 5,1% en 10,2% een andere immunotherapie dan serplulimab in de interventie- en controle-arm²².

^aVoornamelijk als monotherapie (9,3% en 24,0% in de interventie- en controle-arm) of gecombineerd met een ander middel (7,2% en 11,2% in de interventie- en controle-arm).

Effectiviteit t.o.v. andere immuuntherapie

Er zijn meerdere netwerkmeta-analyses (NMA's) uitgevoerd die de relatieve effectiviteit beoordelen van verschillende immuuntherapieën bij ES-SCLC. In deze analyses zijn enkel de interim resultaten van de ASTRUM-005-studie opgenomen. Deze analyses bevatten ook de (interim) resultaten van de CASPIAN-studie (durvalumab i.c.m. chemo) en IMpower133-studie (atezolizumab i.c.m. chemo)^{32, 33}. Er zijn relevante verschillen in studieopzet (dubbelblind of open-label) en controle-behandeling (maximale aantal cycli chemotherapie, profylactische hersenbestraling, keuze tussen carboplatine of cisplatine). Op basis van deze NMA's kan niet worden vastgesteld of er klinisch relevante verschillen zijn tussen de middelen.

Behandellandschap

Er loopt een vergelijkend onderzoek (ASTRIDE - NCT05468489) tussen serplulimab en atezolizumab voor de indicatie ES-SCLC³⁴. Dit onderzoek wordt uitgevoerd in de Verenigde Staten en wordt naar verwachting eind 2026 afgerond. Er zijn geen klinische data beschikbaar van deze studie ten tijde van de vergoedingsaanvraag van serplulimab. Verder dient opgemerkt te worden dat ook de registratiehouder van durvalumab recent vergoeding heeft aangevraagd voor ES-SCLC. Deze aanvraag berust op langere termijn gegevens die hebben geleid tot een positieve herbeoordeling door de cieBOM. Tenslotte worden er ook andere behandelcombinaties bij ES-SCLC onderzocht waaronder benmelstobart i.c.m. anlotinib (een angiogenese remmer) en chemotherapie³⁵.

3.4 Ongunstige effecten

Aangezien chemotherapie zowel onderdeel is van de standaardbehandeling als de te beoordelen behandeling, zijn de meeste bijwerkingen vergelijkbaar. Behandeling met serplulimab kan gepaard gaan met immuun gemedieerde bijwerkingen in o.a. het endocriene systeem (11,3%), de huid (8,7%), longen (3,5%), dikke darm (2,4%) en nieren (2,4%)³⁶.

Ernstige ongunstige effecten

In de interventie-arm (serplulimab + chemotherapie) ervoeren 152 van de 389 patiënten (39,1%) een ernstig ongunstig effect. Serplulimab + chemotherapie leidde in 39 (10,0%) patiënten tot ongunstige effecten met dodelijke afloop. Hiervan waren 5 (1,3%) gevallen mogelijk interventiegerelateerd (serplulimab). In de controle-arm (placebo + chemotherapie) ervoeren 77 van de 196 patiënten (39,3%) een ernstig ongunstig effect. Placebo + chemotherapie leidde in 27 (13,8%) patiënten tot ongunstige effecten met dodelijke afloop. Hiervan was één (0,5%) geval mogelijk interventiegerelateerd (placebo)²³. Het door het Zorginstituut berekende relatieve risico (RR) voor ernstige ongunstige effecten is 0,99 [BI 95%: 0,80 tot 1,23]. De puntschatter is niet klinisch relevant.

GRADE-conclusie:

Serplulimab i.c.m. chemotherapie heeft geen klinisch relevant effect (bewijs van hoge kwaliteit) op de kans op ernstige ongunstige effecten in vergelijking met enkel chemotherapie.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de interventie-arm stakten 38 (9,8%) van de 389 patiënten minimaal 1 van de behandelingen als gevolg van ongunstige effecten. Hierbij leidde een bijwerking bij 35 patiënten (9,0%) tot stopzetting van serplulimab, en bij 13 patiënten (3,3%) tot stopzetting van carboplatine of etoposide. In de controle-arm stakte 19 (9,7%) van de 196 patiënten de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Hierbij leidde een bijwerking bij 18 patiënten (9,2%) tot stopzetting van placebo, en bij 9 patiënten (4,6%) tot stopzetting van carboplatine of etoposide²³. Het door het Zorginstituut berekende relatieve risico (RR) voor stakers als gevolg van ongunstige effecten is 1,01 [BI 95%: 0,60 tot 1,70]. De puntschatter is niet klinisch relevant.

De onder- en bovengrens van het BI doorkruizen de default grenswaarden waardoor met twee niveaus wordt afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

GRADE-conclusie:

Er zijn geen aanwijzingen dat serplulimab i.c.m. chemotherapie een klinisch relevant effect (bewijs van lage kwaliteit) heeft op de kans op staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten in vergelijking met enkel chemotherapie.

3.4.1 Overige overwegingen

Volgens de beroepsgroep komt het bijwerkingenprofiel van serplulimab overeen met het bijwerkingenprofiel van andere PD-(L)1-remmers¹⁴. Behandeling met immuuntherapie is al jaren onderdeel van de standaardbehandeling van niet-kleincellige longkanker waardoor er ruime ervaring is met het hanteren van bijwerkingen van deze middelen. Over het algemeen vinden zij de ongunstige effecten van behandeling met serplulimab acceptabel.

Verder zijn er gevallen geweest van QT-verlenging. Het is onduidelijk of deze mogelijk door behandeling met serplulimab veroorzaakt zijn. In de SmPC wordt aritmie vermeld als een zeer vaak voorkomende bijwerking^{23, 36}.

3.5 Ervaring

De ervaring met serplulimab is weergegeven in tabel 1. Deze is beperkt omdat het middel minder dan 3 jaar op de markt is en het aantal patiëntjaren onder de 20.000 ligt.

Tabel 1: Ervaring met serplulimab i.c.m. carboplatine-etoposide vergeleken met carboplatine-etoposide

	<i>Serplulimab i.c.m. carboplatine-etoposide</i>	<i>Carboplatine-etoposide</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		x

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. Serplulimab i.c.m. carboplatine-etoposide is minder breed toepasbaar dan enkel carboplatine-etoposide. Er zijn wel relevante verschillen in interacties en waarschuwingen. Systemische corticosteroiden of immunosuppressiva dienen vóór start van behandeling met serplulimab vermeden te worden om mogelijke interacties te voorkomen. Deze kunnen wel ingezet worden voor het behandelen van immuun gemedieerde bijwerkingen van serplulimab. Ook wordt een intensieve monitoring op dergelijke bijwerkingen aangeraden³⁶.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van serplulimab i.c.m. carboplatine-etoposide is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Gebruiksgemak van serplulimab i.c.m. carboplatine-etoposide vergeleken met carboplatine-etoposide

	<i>Serplulimab i.c.m. carboplatine-etoposide</i>	<i>Carboplatine-etoposide</i>
Toedieningswijze	Intraveneus infuus	Intraveneus infuus
Toedieningsfrequentie	<p>Serplulimab om de 3 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.</p> <p>Max 4 cycli carboplatine op dag 1 en etoposide op dag 1, 2 en 3 van een driewekelijkse cyclus</p>	Max 4 cycli carboplatine op dag 1 en etoposide op dag 1, 2 en 3 van een driewekelijkse cyclus

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Serplulimab i.c.m. carboplatine-etoposide is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ES-SCLC. De plaatsbepaling is gelijk aan de indicatie, namelijk de 1^{ste} lijnsbehandeling van ES-SCLC patiënten. De registratiehouder claimt een meerwaarde t.o.v. de standaardbehandeling carboplatine-etoposide (chemotherapie) bij patiënten met een ECOG PS van 0-1.

4.1.2 *Werkingsmechanisme*

Serplulimab is een PD-1 remmer en heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als andere immuuntherapieën bij niet-kleincellige longkanker. Het binden van serplulimab aan de PD-1 receptor blokkeert de bindingen van PD-L1 en PD-L2 liganden. Hierdoor wordt activiteit van T-cellen verhoogd en daarmee de immuunrespons.

4.1.3 *Effectiviteitsargumenten*

De effectiviteit en veiligheid van serplulimab i.c.m. chemotherapie t.o.v. chemotherapie zijn onderzocht in een dubbelblinde RCT (ASTRUM-005). Deze patiëntpopulatie bestond voornamelijk uit Aziatische patiënten waardoor de extrapoleerbaarheid van deze resultaten voor de Nederlandse patiëntpopulatie mogelijk beperkt zouden kunnen zijn. Op basis van vooraf gespecificeerde subgroep analyses lijken de resultaten echter vergelijkbaar voor Aziatische en niet-Aziatische patiënten. Het Zorginstituut heeft om deze reden voldoende vertrouwen in het extrapoleren van deze studieresultaten naar de Nederlandse praktijk. De beroepsgroep onderschrijft dit. Een deel van de vervolgbehandelingen (in beide armen) lijkt af te wijken van de Nederlandse behandelpraktijk. Ook kon in sommige gevallen doorbehandeld worden met serplulimab (of placebo) na ziekteprogressie. Volgens de beroepsgroep zou dit in specifieke gevallen gerechtvaardigd zijn. Tenslotte bestond de studiepopulatie enkel uit patiënten met ECOG PS 0-1. Dit sluit aan op de visie van de beroepsgroep die voornamelijk een plek ziet voor immunotherapie bij patiënten met ECOG PS 0-1.

In zowel de primaire als de finale analyse resulteert behandeling met serplulimab waarschijnlijk in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte (bewijs van redelijke kwaliteit). Langere termijn gegevens (in de vorm van een CSR) zijn in lijn met deze bevindingen. Gezien de slechte prognose van ES-SCLC is de follow-up duur van de finale analyse (19,7 maanden) voldoende. In deze analyse bedroeg de mediane OS 15,8 maanden in de interventie-arm en 11,1 maanden in de placebo-arm. Dit resulteert in een absoluut verschil van 4,7 maanden en een HR van 0,62 (95% BI: 0,50 tot 0,76).

Gepubliceerde kwaliteit van leven data ontbreekt. Het Zorginstituut acht het aannemelijk dat, op basis van ongepubliceerde data uit de door de registratiehouder aangeleverde CSR, behandeling met serplulimab geen negatief effect heeft op kwaliteit van leven.

Behandeling met serplulimab resulteert niet in een klinisch relevante toename van ernstige ongunstige effecten (bewijs van hoge kwaliteit). Het is onzeker of behandeling met serplulimab leidt tot een klinisch relevante verhoging van de kans op staken van behandeling als gevolg van ongunstige effecten (bewijs van lage kwaliteit). Ook de beroepsgroep heeft aangegeven de ongunstige effecten van serplulimab acceptabel te vinden. Deze bijwerkingen zijn voornamelijk immuun gemedieerd zijn al bekend van immuuntherapieën voor niet-kleincellige longkanker. Deze bijwerkingen lijken geen negatief effect te hebben op kwaliteit van leven.

4.1.4 *Passend onderzoek argumenten*

De studieopzet, een dubbelblinde RCT, past bij het gewenste bewijs. Echter is er kans op "deblindering" na de interim analyse waardoor de resultaten erna als open-label worden beschouwd.

4.1.5 *Medische argumenten*

Er is sprake van een hoge *unmet medical need* bij ES-SCLC patiënten. Chemotherapie (carboplatine-etoposide) is al twintig jaar de standaardbehandeling. De prognose (mediane overleving < 12 maanden) voor deze patiënten is in de afgelopen jaren dan ook nauwelijks verbeterd. Serplulimab (i.c.m. chemotherapie) zou de eerste behandeling zijn wat een klinisch relevante overlevingswinst oplevert t.o.v. chemotherapie. Er zijn echter meerdere (combinaties van) behandelingen die momenteel onderzocht worden bij ES-SCLC waardoor het behandellandschap in de komende jaren kan veranderen.

4.1.6 *Afweging relevante aspecten*

Het Zorginstituut is overtuigd van het effect van serplulimab op de overleving. Zowel in de primaire als finale analyse lijken de absolute en relatieve overlevingswinst klinisch relevant. In de finale analyse bedraagt de absolute overlevingswinst 4,7 maanden. Numeriek lijkt dit geen groot verschil. Echter is er sprake van een hoge *unmet medical need* bij ES-SCLC gezien de slechte prognose, dus is een overlevingswinst van 4,7 maanden (mediane overleving stijgt van 11,1 naar 15,8 maanden) wel degelijk klinisch relevant voor patiënten. Door keuzes in de studieopzet (doorbehandelen na progressie) en het deblinderen van gegevens na de interim analyse, is er ernstig risico op bias. Verder lijkt behandeling met serplulimab geen negatief effect te hebben op kwaliteit van leven. De ongunstige effecten van het toevoegen van serplulimab aan carboplatine-etoposide worden acceptabel geacht. Ook weegt de effectiviteit van serplulimab op tegen de extra belasting voor patiënten die vaker in het ziekenhuis behandeld moeten worden dan enkel met chemotherapie. Dit alles tezamen genomen concludeert het Zorginstituut dat het toevoegen van serplulimab aan carboplatine-etoposide een meerwaarde heeft t.o.v. enkel carboplatine-etoposide. Op basis van het beschikbare bewijs kan enkel een conclusie getrokken worden voor patiënten met een ECOG status van 0-1.

4.2 **Eindconclusie**

Serplulimab i.c.m. carboplatine-etoposide voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij ES-SCLC. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van carboplatine-etoposide bij patiënten met een ECOG status van 0-1.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

n.v.t.

5.2 Nieuw advies

Zie voor de adviezen van de commissie BOM [nvmo.org](https://www.nvmo.org) onder serplulimab.

Serplulimab, in combinatie met 4 cycli carboplatine en etoposide, kan worden toegepast bij de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met uitgebreide ziekte van kleincellige longkanker (ES-SCLC) en een ECOG PS van 0-1. De combinatiebehandeling geeft een klinisch relevante grotere kans op overleving ten opzichte van de standaardbehandeling (carboplatine en etoposide).

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in november 2025 met de volgende zoektermen:

(serplulimab) AND (SCLC). Filters applied: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial.

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Cheng <i>et al.</i> , 2022 ²¹	Fase 3, dubbelblinde, multicenter RCT. Follow-up: 12,3 maanden	N=585	Patiënten ≥18 jaar met ES-SCLC die nog geen eerdere systemische behandeling hebben gehad. Minimaal 1 meetbare laesie volgens RECIST 1.1, ECOG PS van 0 of 1, adequate orgaanfunctie en een levensverwachting ≥12 weken.	Interventie: Serplulimab 4,5 mg/kg elke 3 weken tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit i.c.m. maximaal 4 cycli van carboplatine 5 mg/ml/min (tot 750 mg) op dag 1 en etoposide 100 mg/m ² op dag 1, 2 en 3 van een driewekelijkse cyclus (n=389) Controle: Placebo i.c.m. maximaal 4 cycli van carboplatine-etoposide (zie hierboven) (n=196)	Primair: Overall survival Secundair: Progressievrije overleving, response rate (RECIST), responsduur en veiligheid, patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 en de EORTC QLQ-LC13)
Cheng <i>et al.</i> , 2025 ²²	Fase 3, dubbelblinde, multicenter RCT. Follow-up: 19,7 maanden	Idem	Idem	Idem	Idem

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA	2024	Samenvatting van de productkenmerken serplulimab
EMA	2024	European Public Assessment Report (EPAR) serplulimab
NVALT	2025	Richtlijn Kleincellig longcarcinoom (hoofdstuk 1 ^{ste} lijnsbehandeling ES-SCLC dateert uit 2011)

Bijlage 4: Baseline tabel

	Patients with extensive-stage small cell lung cancer, No. (%) ^a	
	Serplulimab (n = 389)	Placebo (n = 196)
Age, median (range), y	63 (28-76)	62 (31-83)
Aged <65 y	235 (60.4)	119 (60.7)
Sex		
Male	317 (81.5)	164 (83.7)
Female	72 (18.5)	32 (16.3)
Race ^b		
Asian	262 (67.4)	139 (70.9)
Non-Asian ^c	127 (32.6)	57 (29.1)
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale score ^d		
0 (fully active)	71 (18.3)	32 (16.3)
1 (restricted in physically strenuous activity but ambulatory)	318 (81.7)	164 (83.7)
Smoking history		
Never	81 (20.8)	35 (17.9)
Current	102 (26.2)	48 (24.5)
Former	206 (53.0)	113 (57.7)
Size of target lesions, median (range), mm in diameter ^e	117.7 (13.8-323.7)	120.5 (14.5-269.6)
Type of metastases		
Brain	50 (12.9)	28 (14.3)
Liver	99 (25.4)	51 (26.0)
Programmed cell death ligand 1 expression level, No./total (%)		
Tumor proportion score <1% ^f	317/379 (83.6)	152/186 (81.7)
Tumor proportion score ≥1% ^f	62/379 (16.4)	34/186 (18.3)
Previous cancer treatment		
Chemotherapy ^g	9 (2.3)	3 (1.5)
Other ^h	1 (0.3)	2 (1.0)

^a Some of the data are expressed as median (range) as indicated in the rows.

^b Self-reported by the patients by selecting 1 or more racial designations (American Indian or Alaska Native, Asian, Black or African American, Native Hawaiian or Pacific Islander, White, or Other) or based on identity information provided by the patients.

^c All patients were White.

^d Scores range from 0 to 5 (higher scores indicate greater disability).

^e Measured using computed tomography or magnetic resonance imaging.

^f Not evaluable or no data for 20 patients (3.4%). This was mostly due to inappropriate sectioning or poor sample quality (insufficient evaluable cells).

^g There were 11 patients who had received treatment for limited-stage small cell lung cancer (treatment-free interval ≥6 months). One patient in the placebo group had received treatment for gastric cancer (>5 years ago).

^h Herbal or traditional Chinese medicine (2 in the placebo group) and the immunostimulant lentinan (1 in the serplulimab group).

Bron: Cheng et al., 2022²¹

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cheng et al., 2023	+	?	+	+	+	?	+
Cheng et al., 2025	+	?	?	?	+	?	+

Selection, performance and detection bias: Patiënten konden in sommige gevallen doorbehandeld worden na progressie met serplulimab of placebo. Dit kan leiden tot *selectie bias* waarbij voornamelijk de fittere patiënten doorbehandeld worden. Resultaten op kwaliteit van leven kunnen hierdoor beïnvloed worden: doorbehandeling geeft hoop en met name de fittere patiënten blijven de vragenlijsten invullen. Ook waren de niet-geblindeerde resultaten mogelijk beschikbaar na de interim analyse. Volgens de EPAR moeten gegevens die afkomstig zijn van na de interim analyse als open-label beschouwd worden (Cheng et al., 2025). *Reporting bias:* Het volledige studieplan is niet beschikbaar op clinicaltrials.gov. Enkel het primaire eindpunt wordt hier beschreven³⁷. Verder zijn de resultaten van kwaliteit van leven niet gepubliceerd.

Bijlage 6: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking serplulimab i.c.m. carboplatine-etoposide (S+C) versus carboplatine-etoposide (C) bij ES-SCLC: GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	S+C (n=389)	C (n=196)	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Algehele overleving gemeten met overall survival (OS); (mediane follow-up: 19,7 maanden; MID: <HR 0,7 en >12 weken)

1	RCT	Niet ernstig ^a	N.v.t.	Niet ernstig ^b	Ernstig ^c	Niet gevonden	223/389 (57,0%) Mediane OS= 15,8 maanden (95% BI: 14,1 tot 17,6)	140/196 (71,0%) Mediane OS= 11,1 maanden (95% BI: 10,0 tot 12,3)	HR 0.62; (95% BI: 0,50 tot 0,76; P<0,001)	4,7 maanden (20,4 weken) overlevingswinst 174 minder per 1000 (249 minder tot 100 minder)*	⊕⊕⊕○ Redelijk	Cruciaal
---	-----	---------------------------	--------	---------------------------	----------------------	---------------	---	---	---	---	------------------	----------

Kwaliteit van leven gemeten met EQ-5D-5L VAS (MID ≥ 7 punten)

1	RCT	Enstig ^{d,e}	N.v.t.	Niet ernstig	Niet te bepalen	De gepubliceerde data zijn te summier om een conclusie op te baseren. ^e				Niet te bepalen	Cruciaal
---	-----	-----------------------	--------	--------------	-----------------	--	--	--	--	-----------------	----------

Ernstige ongunstige effecten (SAE) (follow-up: mediaan 19,7 maanden; MID: RR 0,75 of 1,25)

1	RCT	Niet ernstig	N.v.t.	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet gevonden	152/389 (39,1%)	77/196 (39,3%)	RR 0,99 [95% BI: 0,80 tot 1,23]*	4 minder per 1000 (79 minder tot 90 meer)*	⊕⊕⊕⊕ Hoog	Cruciaal
---	-----	--------------	--------	--------------	--------------	---------------	-----------------	----------------	----------------------------------	--	--------------	----------

Aantal stakers als gevolg van AE (follow-up: mediaan 19,7 maanden; MID: RR 0,75 of 1,25)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	S+C (n=389)	C (n=196)	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
1	RCT	Niet ernstig	N.v.t	Niet ernstig	Zeer ernstig ^f	Niet gevonden	38/389 (9,8%)	19/196 (9,7%)	RR 1,01 [95% BI: 0,60 tot 1,70]*	1 meer per 1000 (39 minder tot 68 meer)*	⊕⊕○○ Laag	Cruciaal

* Berekend door het Zorginstituut.

A: De kans op deblinding van de zorgverlener en/of effectbeoordelaar heeft geen relevant effect op de OS aangezien het een harde uitkomstmaat betreft.

B: De patiëntpopulatie bestaat uit aanzienlijk meer Aziatische patiënten (69%). Echter lijken de effecten van Aziatische en niet-Aziatische patiënten o.b.v. vooraf gedefinieerde subgroep analyses vergelijkbaar. Om deze reden heeft het Zorginstituut voldoende vertrouwen in de extrapolatie en wordt niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.

C: De bovengrens van het 95% BI doorkruist de klinische relevantiegrens. Er wordt met een niveau afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

D: Er is mogelijk sprake van *selection, performance and detection bias* (zie bijlage 5): een gebrek aan blinding (na de interim analyse) en doorbehandeling na progressie in de interventie-arm kan de resultaten voor de kwaliteit van leven beïnvloeden. Dit heeft waarschijnlijk geen invloed op de ongunstige effecten.

E: Het eindpunt kwaliteit van leven wordt niet beschreven op clinicaltrials.gov. De resultaten van kwaliteit van leven zijn niet gepubliceerd. In de EPAR wordt enkel een voorbeeld van de resultaten van de EQ-5D-5L VAS score beschreven.

F: De onder- en bovengrens van het 95%-BI doorkruizen de default grenswaarde. Er wordt met twee niveaus afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Literatuur

1. Staatscourant (2021). Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 21 november 2024, kenmerk 4001844-1074971-GMT, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de toepassing van de sluis op mirvetuximab soravtansine, serplulimab en marstacimab. 2025, from <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2024-38930.html>.
2. CBS (2020). 54 procent sterfgevallen in 2019 door kanker of hart- en vaatziekten. 2025, from <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2020/27/54-procent-sterfgevallen-in-2019-door-kanker-of-hart-en-vaatziekten>.
3. Stichting Kanker (2025). Wat is longkanker? 2025, from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/wat-is-longkanker>.
4. Longkanker Nederland (2025). Soorten longkanker. 2025, from <https://www.longkankernederland.nl/longkanker/soorten-longkanker%20/>.
5. FMS. Kleincellig Longkanker 2025.
6. NTVO (2025). Longkanker (kleincellig). 2025, from <https://www.ntvo.nl/conditions/longkanker-kleincellig/>.
7. IKNL (2025). Cijfers over longkanker. 2025, from <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers>.
8. Erasmuc MC (2025). Kleincellige longkanker. 2025, from <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/kankerinstituut/patientenzorg/aandoeningen/kleincellige-longkanker>.
9. Stichting Kanker (2025). Overlevingscijfers van kleincellige longkanker 2025, from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/overlevingscijfers-van-kleincellige-longkanker>.
10. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up^{☆}. Annals of Oncology 2021; 32: 839-53.
11. NVMO. PASKWIL 2023 2023.
12. NVMO (2019). Atezolizumab met chemotherapie als eerstelijns behandeling voor 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. 2025, from <https://www.nvmo.org/bom/atezolizumab-met-chemotherapie-als-eerstelijns-behandeling-voor-extensive-stage-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
13. NVMO (2021). Durvalumab met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. 2025, from <https://www.nvmo.org/bom/durvalumab-met-chemotherapie-als-eerstelijnsbehandeling-voor-extensive-stage-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
14. NVMO (2025). Serplulimab en chemotherapie bij 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. 2025, from <https://www.nvmo.org/bom/serplulimab-en-chemotherapie-bij-extensive-stage-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
15. CieBOM (2026). Herbeoordeling: Durvalumab met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. from <https://www.nvmo.org/bom/herbeoordeling-durvalumab-met-chemotherapie-als-eerstelijnsbehandeling-voor-extensive-stage-kleincellig-longcarcinoom/>
16. Zorginstituut Nederland. Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk 2023 2023.
17. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 365-76.
18. Stead ML, Brown JM, Velikova G, et al. Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. Br J Haematol 1999; 104: 605-11.
19. Pickard AS, Neary MP and Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.
20. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16: 139-44.
21. 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: 1223-32.
22. 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 (Lond) 2025; 45: 990-1009.
23. EMA. EPAR serplulimab 2024.

24. de Alencar VTL, Figueiredo AB, Corassa M, et al. Lung cancer in never smokers: Tumor immunology and challenges for immunotherapy. *Front Immunol* 2022; 13: 984349.
25. Dai L, Jin B, Liu T, et al. The effect of smoking status on efficacy of immune checkpoint inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021; 38: 100990.
26. Luo D, Yang D, Cao D, et al. Effect of smoking status on immunotherapy for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2024; 14: 1422160.
27. Peng L, Qin BD, Xiao K, et al. A meta-analysis comparing responses of Asian versus non-Asian cancer patients to PD-1 and PD-L1 inhibitor-based therapy. *Oncoimmunology* 2020; 9: 1781333.
28. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2220-9.
29. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 1929-39.
30. Yamamoto K, Ninomaru T, Okada H, et al. Continuous immunotherapy beyond progression in clinical practice for small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2024; 15: 1271-5.
31. Li L, Liu T, Liu Q, et al. Rechallenge of immunotherapy beyond progression in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *Front Pharmacol* 2022; 13: 967559.
32. Wang S, Li Y, Liu Z, et al. Efficacy and safety of first-line immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Lung Cancer* 2023; 178: 47-56.
33. Zhang T, Li W, Diwu D, et al. Efficacy and safety of first-line immunotherapy plus chemotherapy in treating patients with extensive-stage small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Front Immunol* 2023; 14: 1197044.
34. Dowlati A, Wu E, Puri S, et al. PP01.35 Serplulimab vs atezolizumab added to chemotherapy in patients with treatment-naive ES-SCLC in the United States & 2013; ASTRIDE Trial in Progress. *Journal of Thoracic Oncology* 2024; 19: e20-e1.
35. Cheng Y, Chen J, Zhang W, et al. Bemmelstobart, anlotinib and chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2024; 30: 2967-76.
36. EMA. SmPC serplulimab 2024.
37. National Library of Medicine (2022). A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Phase III Study to Investigate Efficacy and Safety of HLX10 + Chemotherapy (Carboplatin- Etoposide) in Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). from <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04063163#study-plan>.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van serplulimab (Hetronifly®) bij de behandeling van patiënten met uitgebreide ziekte van kleincellige longkanker

Voor beoordeling in het kader van de initiële beoordeling van
specialistische geneesmiddelen

Definitief | 20 maart 2026

Colofon

Zaaknummer	2025015470
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020 - 797 82 27
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen (OOG) Geneesmiddelen – Geneesmiddelenbeoordelingen (GBO)
Fabrikant	Accord Healthcare S.L.U.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	6
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	7
2.2.1	Indicatie-uitbreidingen en (risico) off-label gebruik	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	7
2.4	Aannames	8
3	Budgetimpact	9
4	Conclusie	10
5	Referenties	11

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van serplulimab (Hetronifly®) in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

1.1 Geregistreerde indicatie

Serplulimab (Hetronifly®) in combinatie met carboplatine en etoposide is geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met uitgebreide ziekte van kleincellige longkanker (ES-SCLC).

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de behandeling van volwassenen met ES-SCLC en een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0-1. Dit is ook de subgroep van patiënten waarvoor het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat serplulimab een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Longkanker wordt op basis van het type cellen tumoren onderverdeeld in niet-kleincellige longkanker (NSCLC) en kleincellige longkanker (SCLC). Bij SCLC wordt vervolgens onderscheid gemaakt tussen beperkte en uitgebreide SCLC: 'limited-stage' SCLC (LS-SCLC) en 'extensive-stage' SCLC (ES-SCLC). Bij het merendeel van de patiënten is er bij diagnose sprake van ES-SCLC en bevindt de tumor zich niet binnen één bestralingsgebied. Behandeling voor deze patiënten is palliatief van aard.

De behandeling van ES-SCLC staat beschreven in de richtlijn 'kleincellig longcarcinoom' (2025) van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT; hierna beroepsgroep).^[1] De module 'eerstelijnsbehandeling – ES-SCLC' dateert echter uit 2011. In Nederland is combinatiechemotherapie met cisplatine of carboplatine i.c.m. etoposide de standaard eerstelijnsbehandeling voor patiënten met ES-SCLC en een ECOG-PS van 0 tot 3. De aanbevolen combinatie bestaat uit 4 tot 6 kuren met carboplatine of cisplatine, in combinatie met etoposide. In de Nederlandse klinische praktijk wordt volgens de beroepsgroep meestal 4 cycli carboplatine i.c.m. etoposide toegepast, vanwege het gunstigere veiligheidsprofiel ten opzichte van cisplatine.

Sinds de laatste update van de eerstelijnsbehandelmodule (2011) zijn er nieuwe immuuntherapieën voor de eerstelijnsbehandeling van ES-SCLC op de markt gekomen, atezolizumab in 2018 en durvalumab in 2021. De Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (CieBOM) heeft in 2019 en 2021 geconcludeerd dat deze twee middelen niet voldoen aan de PASKWIL-criteria voor ES-SCLC.^[2-4] In maart 2026 is durvalumab opnieuw beoordeeld en heeft de cieBOM een positief advies uitgebracht op basis van het staartcriterium.^[5] Atezolizumab en durvalumab worden op dit moment niet vergoed voor ES-SCLC in Nederland.

In tegenstelling tot de Nederlandse richtlijn heeft de European Society for Medical Oncology (ESMO)-richtlijn (2011) deze immuuntherapieën opgenomen in de Europese richtlijn.^[6] Deze beveelt het gebruik van *programmed death*-1 receptor en *programmed death* ligand-1 antilichamen (PD(L)-1 remmers) aanvullend op platinumchemotherapie met etoposide aan als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een ECOG PS van 0–1. De ESMO-richtlijn adviseert om de combinatie van chemotherapie met PD(L)-1 remmers niet toe te passen bij patiënten met minder algemene fitheid (ECOG PS ≥ 2). Bij patiënten met een hogere leeftijd en/of slechtere ECOG PS wordt vaak best ondersteunende zorg ingezet.^[7]

De CieBOM heeft in augustus 2025 een positief advies uitgebracht over serplulimab als toevoeging aan chemotherapie als behandeling bij patiënten met ES-SCLC.^[8] De beroepsgroep heeft laten weten serplulimab conform de vergoedingsaanvraag in te willen zetten bij fitte patiënten met ECOG PS van 0-1. Omdat het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat er alleen een meerwaarde bestaat bij patiënten met ECOG PS 0-1, wordt in deze budgetimpactanalyse enkel rekening gehouden met inzet van serplulimab i.c.m. chemotherapie in die groep.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Data van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) laten zien dat er in 2024 1.745 nieuwe patiënten met SCLC zijn gediagnosticeerd.^[9] Van deze groep zit naar schatting 70% van de patiënten het uitgebreide stadium (*extensive stage*;ES) (n=1.222).^[9] De incidentie van ES-SCLC is in de afgelopen jaren vrij stabiel gebleven: in 2022, 2023 en 2024 werd respectievelijk bij 1.115, 1.038 en 1.222 patiënten ES-SCLC vastgesteld.^[9] Dit geeft een gemiddelde jaarlijkse incidentie van 1.125 patiënten met ES-SCLC. Gezien de ernst van ES-SCLC en de mediane overleving van 10 tot 12 maanden rekent het Zorginstituut in deze budgetimpactanalyse enkel met incidentie patiënten en niet met prevalentie patiënten. Daarbij wordt aangenomen dat de incidentie aantallen stabiel blijven over de tijd.

Op basis van een IKNL-analyse blijkt dat 50% van de patiënten met ES-SCLC een ECOG-PS 0-1 heeft (n≈563).^[10] Dit aandeel relatief fitte patiënten wordt bevestigd door de beroepsgroep. Niet alle ES-SCLC patiënten met ECOG PS 0-1 zullen een eerstelijnsbehandeling ondergaan. De beroepsgroep verwacht bij de introductie van serplulimab dat 70% van de patiënten met ECOG PS 0-1 een eerstelijnsbehandeling ondergaat (n≈394). Dit komt overeen met IKNL-cijfers uit 2021 waaruit blijkt dat 71% van de patiënten met ECOG PS 0 en 64% van de patiënten met ECOG PS 1 een eerstelijnsbehandeling ondergaat.^[9] Het Zorginstituut concludeert hieruit dat de introductie van serplulimab niet tot aanzienlijk meer patiënten leidt die een eerstelijnsbehandeling ontvangen. Ook de patiëntvereniging geeft aan dat ondanks de gunstige overlevingseffecten van serplulimab er ook patiënten zijn die de voorkeur geven aan zo min mogelijk ziekenhuisbezoek in de laatste fase van hun leven. Het Zorginstituut neemt daarom in deze budgetimpactanalyse aan dat 50% van de patiënten met ES-SCLC relatief fit is (ECOG PS 0-1). Daarnaast wordt aangenomen dat 70% van de patiënten met ECOG PS 0-1 een eerstelijnsbehandeling ondergaat.^[9]

Door de registratiehouder geconsulteerde klinische experts schatten een marktpenetratie van 100% in. De redenatie van deze snelle en hoge marktpenetratie is dat internationaal al ervaring is opgedaan met het gebruik van PD(L)-1 remmers bij SCLC, immuuntherapie bij de behandeling van NSCLC al geruime tijd onderdeel is van de standaardbehandeling in Nederland en er verwacht wordt dat serplulimab een klinisch voordeel heeft voor een deel van de patiënten.^[8] De beroepsgroep bevestigt een beeld van hoge en snelle marktpenetratie en geeft aan dat toevoeging van immuuntherapie aan chemotherapie mogelijk voor een subgroep van patiënten tot langdurigere ziektecontrole en overleving leidt. Gelet op de gunstige studieresultaten, de internationale ervaring met PD(L)-1 remmers en het standpunt van de beroepsgroep gaat het Zorginstituut uit van een snelle en hoge marktpenetratie van 80% in jaar 1 en 100% in jaar 2 en 3.

Tabel 1. Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met serplulimab

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Incidentie ES-SCLC	1125	1125	1125
Incidente ES-SCLC patiënten met ECOG PS 0-1 (50%)	563	563	563
Waarvan ECOG PS 0-1 behandeld met eerstelijnsbehandeling (70%)	394	394	394
Marktpenetratie	80%	100%	100%
Totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor serplulimab	315	394	394

2.2 Substitutie

Het nieuwe geneesmiddel serplulimab zal worden toegevoegd aan de huidige standaardbehandeling met combinatiechemotherapie. Omdat de toevoeging van serplulimab niet leidt tot andere kosten van combinatiechemotherapie neemt het Zorginstituut de kosten van chemotherapie niet op in deze budgetimpactanalyse.

Daarnaast krijgt in de huidige praktijk een klein percentage van de patiënten aanvullende radiotherapie of bestraling. De kosten van radiotherapie en bestraling vallen niet onder geneesmiddelenkosten en worden daarom ook niet meegenomen in deze analyse.

2.2.1 Indicatie-uitbreidingen en (risico) off-label gebruik

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor patiënten met ECOG PS 0-1. Dit is in lijn met de ASTRUM-005 studie en de aanbevelingen in de ESMO-richtlijn.^[6] In de praktijk bestaat echter het risico dat het middel off-label kan worden ingezet voor patiënten met ECOG PS 2. Ondanks dat de beroepsgroep heeft aangegeven voornamelijk een plek voor immunotherapie te zien bij patiënten met ECOG PS 0-1 bestaat er een risico dat het middel ook breder wordt ingezet voor patiënten met ECOG PS 2. In de nieuwe richtlijn zal worden opgenomen dat chemotherapie (en in geval van bredere vergoeding van immuuntherapie) ook kan worden overwogen bij ECOG PS 2 mits de ECOG PS wordt bepaald door de ziekte.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Voor het berekenen van de dosering wordt gebruik gemaakt van de patiëntkarakteristieken van de Nederlandse populatie. Het gemiddelde gewicht is afkomstig van de Nederlandse populatie tussen 55 en 65 jaar. Dit is 88,3 kg voor mannen en 75,2 kg voor vrouwen.^[11] Op basis van de man-vrouwverdeling met ES-SCLC in Nederland (48% mannen, 52% vrouwen) komt het gewogen gemiddelde uit op 81,5 kg.^[12]

Serplulimab

De apotheekinkoopprijs (AIP) van serplulimab (Hetronifly®) is €1.300 per vial van 100 mg. Serplulimab wordt intraveneus toegediend in een dosering van 4,5 mg/kg lichaamsgewicht. Op basis van het gemiddelde lichaamsgewicht geeft dit een gemiddelde dosering van 366,75 gram per toediening. De gemiddelde prijs per cyclus betreft €5.200 (4*1300). Omdat de relatieve doseringsintensiteit geen invloed heeft op de behandelkosten van serplulimab rekent het Zorginstituut vanuit pragmatisch oogpunt met de aanbevolen dosering.

Serplulimab dient om de 3 weken te worden toegediend tot aan ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.^[13] Omdat op het moment van data cut-off er nog patiënten op behandeling met serplulimab zaten, dient de behandelduur en de daarmee gepaard gaande behandelkosten van serplulimab te worden geëxtrapoleerd. In lijn met de farmaco-economische analyse wordt de time-to-treatment discontinuation (TTD) gebruikt om de behandelduur van serplulimab te schatten. Op basis van deze curve wordt de gemiddelde behandelduur geschat op 8,6 maanden. De totale kosten van behandeling met serplulimab bedragen €64.803 per patiënt bij een behandelduur van 8,6 maanden. Omdat het om een incident cohort gaat, waarbij patiënten gemiddeld halverwege het jaar instromen, wordt er een halfjaarlijkse correctie toegepast. Daarbij worden er kosten gemaakt in het opvolgende jaar. Verder wordt in de analyse ervan uitgegaan dat er geen *vial sharing* plaatsvindt.

Tabel 2. Meerkosten van serplulimab per patiënt

AIP serplulimab (per vial van 100mg)	€1.300
Aanbevolen dosering per cyclus	4,5 mg/kg
Aanbevolen dosering per patiënt	366,70 mg
Benodigd aantal vials per cyclus	4 vials

Kosten per cyclus	€5.200
Cyclusduur	3 weken
Gemiddelde behandelduur	8,6 maanden*
Gemiddelde behandelkosten serplulimab	€64.803

*de patiënt stroomt gemiddeld halverwege het jaar in en maakt gemiddeld voor 6 maanden kosten (€45.067) in het eerste jaar en 2,6 maanden in het daaropvolgende jaar (€19.736).

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het absolute aantal incidentie patiënten met ES-SCLC blijft stabiel.
- Van de patiënten met ES-SCLC patiënten heeft 50% van een ECOG PS van 0 of 1.
- Enkel patiënten met ECOG PS 0 en 1 komen in aanmerking voor behandeling met serplulimab.
- 70% van de ES-SCLC patiënten met ECOG PS 0-1 zal een eerstelijnsbehandeling ondergaan.
- De introductie van serplulimab heeft geen invloed op het aandeel patiënten dat een eerstelijnsbehandeling wenst te ondergaan.
- Deze patiënten ontvangen op dit moment een combinatiechemotherapie. Omdat voor carboplatine en etoposide een gemiddelde dosering geldt van 4 cycli, ongeacht de toevoeging van serplulimab, vindt er geen substitutie plaats.
- De marktpenetratie van serplulimab is 80% in jaar 1 en 100% in jaar 2 en 3.
- De verwachte gemiddelde behandelduur van serplulimab is gebaseerd op de geëxtrapoleerde behandelduur op basis van de farmaco-economische analyse. Dit resulteert in een gemiddelde behandelduur van 8,6 maanden (~12,5 cycli).
- Niet alle patiënten zullen in het begin van het jaar starten met de behandeling. Er vindt halfjaarlijkse correctie plaats.
- Nederlandse patiënten met ES-SCLC PS 0 of 1 hebben een gemiddeld gewicht van 81,2 kg.
- Er vindt geen *vial sharing* plaats.

3 Budgetimpact

In tabel 3 staat een overzicht van de meerkosten wanneer serplulimab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de eerstelijnsbehandeling van ES-SCLC. Omdat het toevoegen van serplulimab geen invloed heeft op de behandelkosten van chemotherapie zijn de meerkosten gelijk aan de budgetimpact en het macrokostenbeslag van serplulimab. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

De meerkosten van serplulimab bedragen respectievelijk €14.193.897, €23.958.395 en €25.512.401 in het 1^e, 2^e en 3^e jaar na introductie.

Tabel 3. Budgetimpact

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten per jaar dat start met serplulimab i.c.m. chemotherapie	315	394	394
Kosten eerste jaar	€ 14.193.897	€ 17.742.371	€ 17.742.371
Kosten in opvolgende jaren	-	€ 6.216.024	€ 7.770.029,96
Meerkosten serplulimab	€ 14.193.897	€ 23.958.395	€ 25.512.401

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er **394** patiënten met ES-SCLC gebruik gaan maken van serplulimab (Hetronifly®). De meerkosten van behandeling met serplulimab bedragen €64.803 per patiënt. Omdat serplulimab wordt toegevoegd aan behandeling met chemotherapie vindt er geen substitutie plaats. In jaar 3 bedragen de meerkosten van serplulimab **€25,5 miljoen**.

Naast serplulimab wordt ook durvalumab, tevens een PD(L)-1 remmer, momenteel door het Zorginstituut beoordeeld. Mochten beide PD(L)-1-remmers beschikbaar komen, dan zal het daadwerkelijke aantal patiënten wat met serplulimab behandeld zal worden lager uitvallen. De beroepsgroep verwacht geen uitgesproken voorkeur voor een van de twee middelen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 16 Februari 2026.

5 Referenties

1. Federatie Medisch Specialisten (FMS). Richtlijn kleincellig Longkanker 2025.
2. NVMO. PASKWIL 2023 2023.
3. NVMO (2019). Atezolizumab met chemotherapie als eerstelijns behandeling voor 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. 2025, from <https://www.nvmo.org/bom/atezolizumab-met-chemotherapie-als-eerstelijns-behandeling-voor-extensive-stage-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
4. NVMO (2021). Durvalumab met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. 2025, from <https://www.nvmo.org/bom/durvalumab-met-chemotherapie-als-eerstelijnsbehandeling-voor-extensive-stage-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
5. CieBOM (2026). Herbeoordeling: Durvalumab met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. from <https://www.nvmo.org/bom/herbeoordeling-durvalumab-met-chemotherapie-als-eerstelijnsbehandeling-voor-extensive-stage-kleincellig-longcarcinoom/>
6. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up^{#x2606;}. Annals of Oncology 2021; 32: 839-53. via 10.1016/j.annonc.2021.03.207.
7. IKNL (2025). Cijfers over longkanker. 2025, from <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers>.
8. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) (2025). Advies commissie BOM: Serplulimab en chemotherapie bij 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. 2025, from <https://www.nvmo.org/bom/serplulimab-en-chemotherapie-bij-extensive-stage-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
9. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) (2025). Cijfers over longkanker. 2025, from <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers>.
10. Dumoulin DW, Aarts MJ, De Ruyscher D, et al. Trends in the epidemiology of small-cell lung cancer: a Dutch nationwide population-based study over 1989-2020. Eur J Cancer 2023; 191: 112985. via 10.1016/j.ejca.2023.112985.
11. Centraal Bureau van de Statistiek (CBS) (2026). Statline: Lengte en gewicht van personen vanaf 1981 - opgegeven gewicht. Retrieved Januari 2026, 2026, from <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/81565NED/table>.
12. Kanker.nl (2024). Overlevingscijfers van kleincellige longkanker. Retrieved Januari 2026, 2026, from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/algemeen/overlevingscijfers-van-kleincellige-longkanker>.
13. European Medicines Agency (EMA). EPAR serplulimab 2024.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor serplulimab (Hetronifly®) bij de behandeling van patiënten met uitgebreide ziekte van kleincellige longkanker

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 20 maart 2026

Colofon

Uitgave	Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl .
Zaaknummer	2025015470
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vragen@zinl.nl 020 - 797 82 27
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Accord Healthcare S.L.U.
Bijlage(n)	Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

Inhoudsopgave

Colofon 2

Farmaco-economisch rapport	5
Inleiding	5

Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder	9
Resultaten	13

Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder	17
Discussiepunten die tijdens het proces zijn afgehandeld	19

Referenties	20
--------------------	-----------

Farmaco-economisch rapport

Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van serplulimab (Hetronifly®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit van de nieuwe behandeling. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt het Zorginstituut een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat het Zorginstituut zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality adjusted life year): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat. Dit noemen we de incremental cost effectiveness ratio (ICER).

Per september 2025 hebben de farmaco-economische rapporten van het Zorginstituut een andere lay-out dan u van ons gewend bent. Het hoofdrapport omvat nu uitsluitend een samenvatting. Daarnaast zijn er twee bijlages toegevoegd:

- Bijlage A: hierin vindt u een korte samenvatting van de methoden en resultaten van de analyse van de registratiehouder
- Bijlage B: hierin vindt u de discussiepunten ten aanzien van de analyse van de registratiehouder.

Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie

Serplulimab is een *programmed death* (PD)-1 remmer en heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als andere immuuntherapieën bij niet-kleincellige longkanker. Het binden van serplulimab aan de PD-1 receptor blokkeert de bindingen van PD-L1 en PD-L2 liganden. Hierdoor wordt activiteit van T-cellen verhoogd en daarmee de immuunrespons.

Serplulimab (Hetronifly®) in combinatie met carboplatine en etoposide is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met uitgebreide ziekte van kleincellige longkanker (ES-SCLC). De registratiehouder vraagt in het voorliggende dossier vergoeding aan voor de behandeling van volwassen patiënten met ES-SCLC en een goede algemene conditie (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) performance status van 0 of 1).

Het Zorginstituut heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat behandeling met serplulimab (Hetronifly®) in combinatie met carboplatine en etoposide therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van carboplatine-etoposide bij patiënten met ES-SCLC en ECOG-PS 0-1 (zie farmacotherapeutisch rapport paragraaf 4.2).

Referentiewaarde

Het Zorginstituut gebruikt een referentiewaarde om te bepalen of een geneesmiddel kosteneffectief is. De referentiewaarde bepaalt welke kosten we maximaal accepteren voor een behandeling bij een bepaalde aandoening. Bij patiënten met ES-SCLC en ECOG-PS 0-1 is een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY vastgesteld.

Het Zorginstituut bepaalt de referentiewaarde door te kijken naar hoeveel gezondheid iemand verliest door een ziekte. Dit wordt de ziektelast genoemd. De ziektelast wordt berekend met de *proportional shortfall* methode. Om dit te kunnen berekenen wordt ook de *absolute shortfall* in kaart gebracht. Voor patiënten met ES-SCLC en ECOG-PS 0-1 bedraagt de proportioneel shortfall 0,91 en de absolute shortfall 13,0 QALY's.

Vergelijkende behandeling

In de farmaco-economische analyse is serplulimab (Hetronify®) in combinatie met carboplatine en etoposide vergeleken met de standaardbehandeling met carboplatine en etoposide.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd (zie Bijlage A voor meer informatie over de methode). Daarbij is gebruik gemaakt van een *partitioned survival model*. De belangrijkste studie voor de input van het model is de ASTRUM-005 studie. Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie. 585 ES-SCLC patiënten met ECOG 0-1 zijn 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met serplulimab gecombineerd met etoposide en carboplatine (hierna chemotherapie) of placebo in combinatie met chemotherapie. De klinische resultaten zijn gemeten over een periode van 42,4 maanden en geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 20 jaar (levenslange tijdshorizon).

In het model zijn kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen.

Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder

Tabel 1. Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder

	Serplulimab i.c.m. chemotherapie	Chemotherapie	Incrementeel
Gewonnen LY	2,78 (2,23-3,34)	1,58 (1,26-1,89)	1,21
Gewonnen QALYs	2,08 (1,67-2,50)	1,19 (0,95-1,43)	0,90
Totale kosten	€134.620 (107.696-161.544)	€43.058 (34.446-51.670)	€91.562
ICER per LY			€75.722
ICER per QALY			€102.213
NMB	€32.114	€52.013	-€19.899

De winst in QALYs wordt met name gedreven door de langere overleving van patiënten die met serplulimab worden behandeld. De incrementele kosten worden met name gedreven door de geneesmiddelenkosten van serplulimab.

Discussie

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder zorgvuldig beoordeeld en hierbij verschillende sterke punten en kritiepunten geïdentificeerd. De belangrijkste discussiepunten zijn hieronder beschreven.

- Serplulimab i.c.m. chemotherapie is direct vergeleken met chemotherapie in de uitgevoerde registratiestudie (ASTRUM-005 studie). Dit betrof een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met een relatief lange follow-up (mediaan: 42,4 maanden). De data voor progressievrije en algehele overleving zijn matuur, waardoor er slechts voor een beperkt deel van de patiënten extrapolatie nodig is. Zoals geconcludeerd in het concept farmacotherapeutisch rapport (hoofdstuk 4) acht het Zorginstituut het op basis van het beschikbare bewijs voldoende aangetoond dat serplulimab i.c.m.

chemotherapie een meerwaarde heeft ten opzichte van chemotherapie, en dat er sprake is van een klinisch relevant effect op de overleving.

- Het Zorginstituut kan zich vinden in het type model dat is gebruikt voor de kosteneffectiviteitsanalyse. De modelstructuur van de analyse komt overeen met andere gepubliceerde modellen binnen kleincellig- en niet-kleincellig longkanker. Bovendien heeft de registratiehouder een uitgebreide validatie uitgevoerd: de extrapolaties van algehele overleving en progressievrije overleving die worden gebruikt in het kosteneffectiviteitsmodel zijn gevalideerd met 6 Nederlandse klinische experts. Tot slot heeft de registratiehouder gehoor gegeven aan de verzoeken van het Zorginstituut op de initiële analyse, en daarbij aanpassingen gedaan in de base-case analyse, dan wel scenarioanalyses uitgevoerd.
- Het Zorginstituut is van mening dat er onzekerheid bestaat over de lange termijneffecten (extrapolaties) van serplulimab op de progressievrije overleving en de algehele overleving. Zowel de studie data als klinische experts suggereren dat er een groep patiënten is die waarschijnlijk veel baat zal hebben bij dit middel. Echter is momenteel nog onzeker hoe lang zij echt effect zullen ervaren, met name voor progressievrije overleving. Dit is een belangrijke onzekerheid in de kosteneffectiviteitsanalyse omdat juist dit langetermijneffect – dus na de observatieperiode in de studie – een grote impact heeft op de resultaten (gemiddeld 0,51 winst in levensjaren tijdens de geobserveerde periode en 0,70 levensjaren winst in levensjaren tijdens de geëxtrapolerde periode). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder ten tijde van de initiële beoordeling gevraagd om de lange termijneffecten te valideren bij klinische experts. Dit heeft de registratiehouder gedaan. Echter, klinische experts geven aan dit lastig te vinden. De onzekerheid blijft daarmee bestaan. Het Zorginstituut kan zich wel vinden in de extrapolaties die zijn gekozen voor de base-case analyse aangezien deze het beste aansluiten bij de geobserveerde data uit de ASTRUM-005 studie en een klinisch plausibele uitkomst opleveren. Hierbij vertoont de gekozen extrapolatie voor algehele overleving een conservatieve fit op de geobserveerde data. Ook de best fittende 2^e en 3^e alternatieve extrapolaties voor algehele- en progressievrije overleving laten een beperkte invloed op de ICER zien (zie tabel 5; bijlage A). Het Zorginstituut heeft daarom voldoende vertrouwen in de gemodelleerde progressievrije- en algehele overleving.
- Gerelateerd aan bovengenoemd punt, vindt het Zorginstituut dat er onzekerheid bestaat over de te verwachten behandelduur met serplulimab. De behandelduur is namelijk gerelateerd aan de progressievrije overleving en algehele overleving: patiënten zullen in de klinische praktijk met serplulimab behandeld worden tot aan progressie, onaanvaardbare toxiciteit of overlijden. In specifieke gevallen kan doorbehandeld worden na progressie als patiënten daar klinisch baat bij hebben. Hoewel er onzekerheid bestaat, kan het Zorginstituut kan zich wel vinden in de keuze die is gemaakt door de registratiehouder voor de base-case analyse. De gekozen extrapolatie sluit namelijk het beste aan bij de geobserveerde data uit de ASTRUM-005 studie. De meegenomen spreiding in behandelduur laat zien dat de behandelduur eveneens veel impact heeft op de uitkomsten van de kosteneffectiviteitsanalyse (range: €84.532/QALY- €147.910/QALY). Hierbij moet worden opgemerkt dat bij het berekenen van deze range geen rekening is gehouden met een verschil in (progressievrije) overleving wat wel te verwachten valt bij een andere behandelduur. Hierdoor zal de daadwerkelijk impact van de onzekerheid op de ICER kleiner zijn.
- De patiëntenpopulatie in de ASTRUM-005-studie komt niet goed overeenkomt met de Nederlandse populatie. De studie omvat een relatief grote groep aan niet-rokers, namelijk 20% van de patiënten. In de Nederlandse praktijk roken vrijwel alle patiënten met ES-SCLC, of hebben zij ooit gerookt. Daarnaast omvat de ASTRUM-005-studie een hoog percentage Aziatische patiënten (69%). Met name deze twee patiëntkarakteristieken kunnen van invloed zijn op de effectiviteit van serplulimab. Dit zorgt voor onzekerheid over de generaliseerbaarheid van de resultaten uit de ASTRUM-005-studie naar de Nederlandse praktijk, en daarmee ook over de uitkomsten van de kosteneffectiviteitsanalyse. Toch vindt het Zorginstituut de ASTRUM-005 studie voldoende bruikbaar omdat er op basis van subgroep analyses geen relevante verschillen in effectiviteit lijken te bestaan op basis van patiëntkarakteristieken (zie §3.3.1 van het farmacotherapeutisch rapport). Bovendien heeft de registratiehouder een

scenarioanalyse uitgevoerd waarbij de effectiviteit van serplulimab i.c.m. chemotherapie ten opzichte van chemotherapie gebaseerd is op de niet-Aziatische populatie. In dit scenarioanalyse bleef de ICER vergelijkbaar met de base-case analyse (€105.995; +4% t.o.v. de base case).

- Het Zorginstituut is van mening dat de utiliteiten uit de ASTRUM-005-studie, die gebruikt zijn in de base-case analyse, bruikbaar zijn maar dat deze wel gepaard gaan met onzekerheid. In het model zijn namelijk utiliteiten gebruikt van een subgroep uit de studie: de niet-Aziatische patiënten. Het Zorginstituut denkt dat de utiliteiten van deze subgroep beter aansluiten bij de Nederlandse klinische praktijk dan de utiliteiten van de totale groep in ASTRUM-005. Echter, het betreft een relatief kleine groep patiënten en het is gezien het beperkte aandeel van Europese patiënten (n=7) onzeker of deze kwaliteit van leven waarden wel representatief zijn voor Nederlandse patiënten. Om de onzekerheid rondom de utiliteiten inzichtelijk te maken, heeft de registratiehouder meerdere scenarioanalyses uitgevoerd waarin de impact van alternatieve utiliteiten op de ICER is onderzocht. De ICER blijkt daar gevoelig voor: een scenario met utiliteiten op basis van een studie die de kwaliteit van leven onderzocht bij de inzet van pembrolizumab bij niet-kleincellig longkanker laat een stijging laat van 9% zien ten opzichte van de base-case (€111.742/QALY).^[1]

Weging en oordeel van het Zorginstituut

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende kwaliteit is en dat de resultaten bruikbaar zijn voor besluitvorming.

Het Zorginstituut heeft vertrouwen in de kosteneffectiviteitsanalyse omdat een passende modelstructuur gebruikt is die aansluit bij het ziektebeeld. Bovendien zijn de belangrijkste input data (algehele overleving, progressievrije overleving, behandelduur) gebaseerd op een direct vergelijkende studie met een adequate follow-up. Slechts voor een klein deel van de patiënten was extrapolatie van de data nodig om het lange termijneffect van serplulimab inzichtelijk te maken. Deze extrapolaties brengen nog steeds wel een duidelijke mate van onzekerheid met zich mee. Het Zorginstituut kan zich echter wel vinden in de keuzes die de registratiehouder heeft gemaakt: deze zijn passend bij de studie data en sluiten aan bij de verwachting van klinische experts dat er een groep patiënten is die waarschijnlijk langdurig effect zal ervaren door dit middel. Bovendien zijn de onzekerheden rondom de schattingen van het lange termijneffect van serplulimab inzichtelijk gemaakt met behulp van scenarioanalyses. Tot slot heeft de registratiehouder ook voor andere belangrijke onzekerheden, zoals de behandelduur, de kwaliteit van leven waarden die zijn gebruikt in het model, en de patiëntkarakteristieken (niet-Aziatisch versus totale studiegpopulatie) scenarioanalyses uitgevoerd. Hierdoor is de impact van gemaakte keuzes inzichtelijk.

Eindconclusie

De registratiehouder rapporteert een ICER van €102.213 per gewonnen QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is serplulimab i.c.m. chemotherapie niet kosteneffectief ten opzichte van chemotherapie. Hierbij zou de prijs in ieder geval met tenminste 33% moeten dalen om onder de referentiewaarde te vallen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 16 februari 2026.

Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder

Methodiek

1. PICOTS

In Tabel 2 staat de PICOTS beschreven.

Tabel 2. PICOTS van de farmaco-economische analyse.

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met uitgebreide ziekte van kleincellige longkanker (ES-SCLC) en een ECOG PS score 0-1
Interventie	Serplulimab in combinatie met carboplatine en etoposide gedurende maximaal 4 behandelcycli. De behandeling serplulimab wordt daarna als onderhoudsbehandeling gecontinueerd tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.
Vergelijkende behandeling	Carboplatine en etoposide gedurende maximaal 4 behandelcycli
Uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">• Algehele overleving (OS)• Progressievrije overleving (PFS)• Kwaliteit van leven (EQ-5D-5L)• Ernstige interventie gerelateerde bijwerkingen en stakers
Tijd	Levenslang, toegepast als een tijdshorizon van 20 jaar
Setting	Intramuraal, intraveneuze toediening in combinatie met standaard platinahoudende combinatiechemotherapie (veelal carboplatine en etoposide) gevolgd door een onderhoudsbehandeling met serplulimab tot aan onaanvaardbare toxiciteit, ziekteprogressie of overlijden.

De werkzaamheid en veiligheid van serplulimab in combinatie met chemotherapie t.o.v. chemotherapie zijn onderzocht in de ASTRUM-005-studie.^[2] Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie bij 585 ES-SCLC patiënten. De gemiddelde leeftijd van de Nederlandse populatie met ES-SCLC (67-69 jaar^[3]) is hoger dan die in de ASTRUM-005-studie (62-63 jaar). Ook het percentage mannen was hoger in de studie (+/- 80%) dan in de Nederlandse populatie (+/- 50%^[3]). De klinische studie werd grotendeels uitgevoerd in China, waardoor de onderzochte patiëntenpopulatie voor 69% bestond uit patiënten met een Aziatische achtergrond (t.o.v. 31% niet-Aziatische patiënten, waarvan 3,8% Europees). Omdat de ontwikkelaar van het medicijn ten tijde van de klinische onderzoeksfase nog geen samenwerkingsverbanden of operationele infrastructuur in Europa had is de Europese populatie zeer beperkt. De registratiehouder heeft een subgroep analyse uitgevoerd onder niet-Aziatische patiënten (Georgië, Polen, Rusland, Turkije en Oekraïne) (n=187).

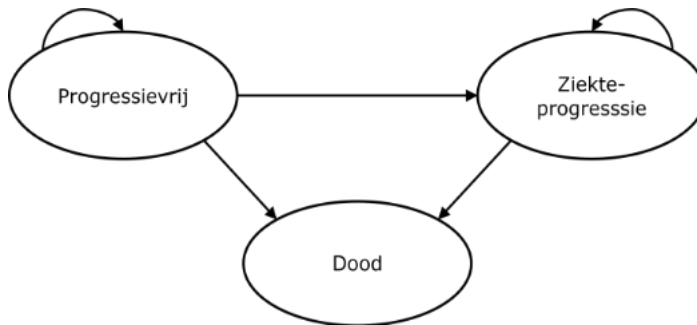
Klinische experts geven aan dat patiëntkarakteristieken van de onderzochte populatie afwijken van de Nederlandse populatie.^[4] Dit geldt met name voor afkomst, het aandeel rokers, man-vrouw verhouding, leeftijd, gewicht, lengte en lichaamsoppervlak. Afkomst en het aandeel rokers worden door klinische experts gezien als factoren die van invloed kunnen zijn op de effectiviteit van immuuntherapie, hoewel dit niet werd waargenomen in (vooraf gespecificeerde) subgroep analyses: het effect van serplulimab was vergelijkbaar voor Aziatische (n=401) en niet-Aziatische patiënten (n=184)^[5] en ook voor rokers t.o.v. niet-rokers (20% van de patiënten ten opzichte van bijna geen niet-rokers in de Nederlandse populatie). De representativiteit van de onderzochte studiepopulatie staat uitgebreid beschreven in §3.3.1 van het farmacotherapeutisch rapport.

2. Modelstructuur

Er is gebruik gemaakt van een *partitioned survival model* (PSM), bestaande uit de volgende gezondheidstoestanden: progressievrije overleving (PFS), progressieve ziekte (PD) en

overlijden. In Figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. De cyclusduur in het model is 7 dagen, overeenkomend met het risico op overlijden bij deze patiëntengroep.

Figuur 1. Schematische weergave van de modelstructuur



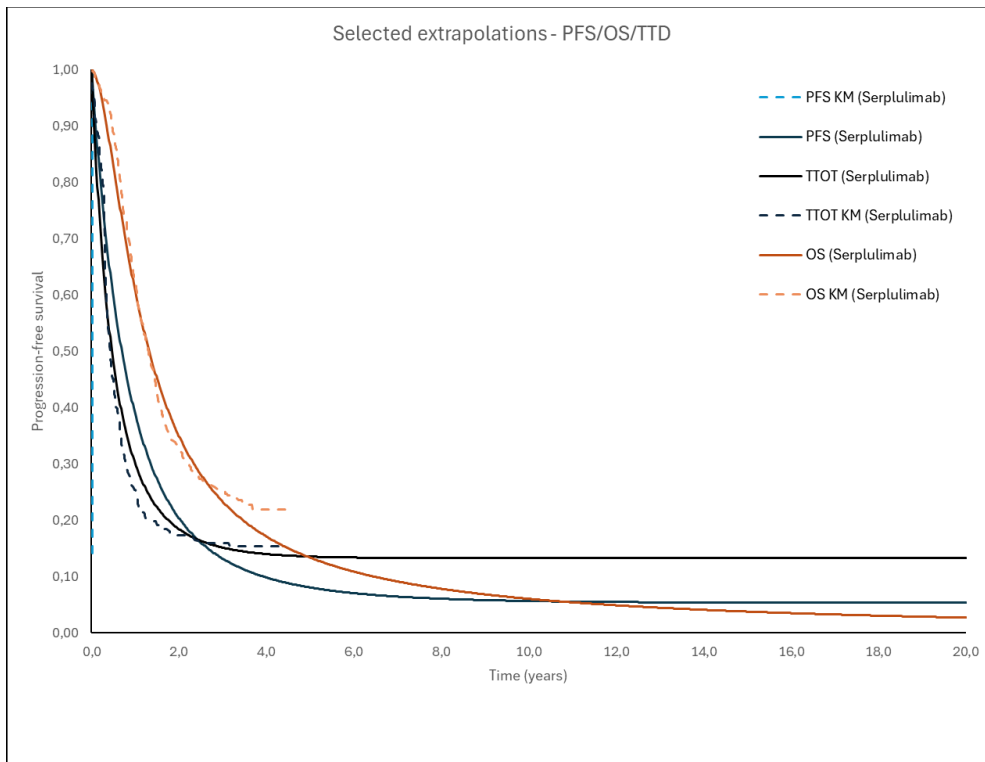
3. Transities tussen gezondheidstoestanden

Voor het bepalen van de verdeling van patiënten over de gezondheidstoestanden in het model zijn data gebruikt die zijn verkregen uit de ASTRUM-005 studie (data cut-off: 7 mei 2024).^[6] Klinische data zijn verkregen na een mediane follow-up van 42,4 maanden in de totale populatie. Deze data zijn vervolgens gebruikt om lange termijn schattingen te maken van PFS, OS en de totale behandelduur op basis van tijd tot stoppen van de behandeling (time-to-discontinuation; TTD).

In het model volgt de post-progressie overleving (PPS) (hoe lang leven patiënten na progressie) uit de combinatie van PFS (welke patiënten zijn progressievrij) en de algehele overleving (OS) (hoe lang patiënten in totaal leven) van de ASTRUM-005 studie.

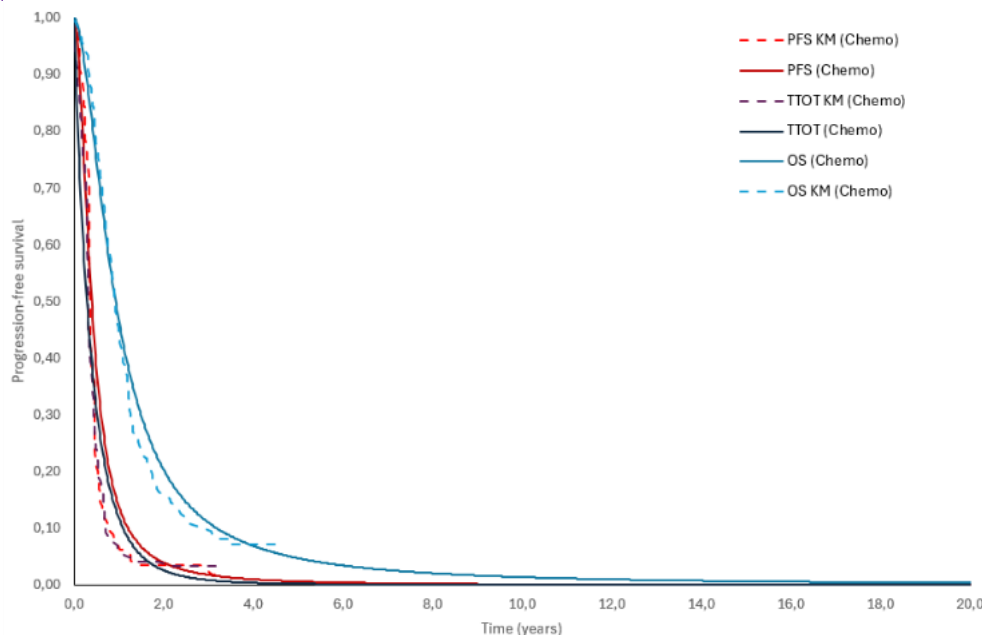
In Figuur 2 zijn de geobserveerde en gemodelleerde OS- en PFS- en TTD-curves voor serplulimab i.c.m. chemotherapie weergegeven. In dit figuur is te zien dat de PFS en TTD de algehele overleving kruisen. In het model is hiervoor gecorrigeerd: patiënten die zijn overleden kunnen in het model niet meer progressievrij zijn en ook niet meer behandeld worden. Figuur 3 bevat de OS, PFS en behandelduur voor de vergelijkende behandeling.

Figuur 2. Geobserveerde OS, PFS en behandelduur (TTD/TTD) (gestippeld) en gemodelleerde OS (constante lijn) van serplulimab (blauw: PFS; oranje: OS, zwart: behandelduur)



*TTD (time-to-treatment discontinuation) is in het figuur weergegeven als TTOT (time-to-off-treatment)

Figuur 3. Geobserveerde OS, PFS en behandelduur (TTOT) (gestippeld) en gemodelleerde PFS (constante lijn) van chemotherapie (oranje: OS; blauw: PFS; zwart; behandelduur)



4. Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten heeft de registratiehouder de EQ-5D-5L gegevens van de ASTRUM-005 studie gebruikt. Op basis van deze data in combinatie met het Nederlandse waardering tariff zijn utiliteitswaarden per gezondheidstoestand berekend (zie Tabel 3). De in de base-case gebruikte gegevens zijn afkomstig van de niet-Aziatische subpopulatie uit de ASTRUM-005 studie. Deze populatie sluit naar oordeel van het Zorginstituut beter aan bij de Nederlandse populatie dan de utiliteiten van de totale populatie van ASTRUM-005 studie. De gemeten gegevens zijn gecorrigeerd voor de gemiddelde leeftijd van ES-SCLC patiënten in Nederland.^[7] Missende data zijn niet geïmputeerd. In scenarioanalyses is onderzocht wat de

invloed is van het toepassen van alternatieve utiliteitswaarden (op basis van totale ASTRUM-005 populatie en het vergoedingsdossier pembrolizumab voor de indicatie niet-kleincellig longkanker). Ook zijn er door de registratiehouder alternatieve utiliteitsbenaderingen (behandelstatus, kans op overlijden) onderzocht.

Tabel 3. Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

Utiliteit		
Gezondheidstoestand	Waarde	Onzekerheid (95% BI SE)
Base-case (<i>utiliteiten op basis van niet-Aziatische subpopulatie van de ASTRUM-005</i>)		
PFS	0,823	(0,801 - 0,845)
PD	0,786	(0,762 - 0,809)
Scenarioanalyse		
1. <i>Utiliteiten op basis van totale ASTRUM-005 populatie</i>		
PFS	0,872	(0,861 - 0,883)
PD	0,836	(0,824 - 0,849)
2. <i>Utiliteiten op basis van pembrolizumab (gevorderd NSCLC^[1])</i>		
PF	0,784	(0,773 - 0,794)
PD	0,707	(0,681 - 0,732)

BI= betrouwbaarheidsinterval; NSCLC= niet-kleincellig lonkanker

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. De incidentie en duur van bijwerkingen zijn gebaseerd op de ASTRUM-005 studie. De gehanteerde disutiliteiten zijn afkomstig uit de literatuur en de National Institute of Care Excellence (NICE) beoordeling van atezolizumab voor dezelfde indicatie in het Verenigd Koninkrijk.^[8]

5. Kosten

De kosten zijn berekend conform de farmaco-economische richtlijn. De kosteneffectiviteitsanalyse is uitgevoerd vanuit een maatschappelijk perspectief, wat betekent dat naast geneesmiddelenkosten ook kosten zoals productiviteitsverliezen, mantelzorg-, reis-, en indirect medische kosten worden meegenomen.

Om de behandelkosten per behandelarm te schatten, heeft de registratiehouder de behandelduur gemodelleerd op basis van de tijd tot stoppen van de behandeling (time-to-treatment discontinuation; TTD) uit de ASTRUM-005 studie (zie figuur 2). Dit is de periode vanaf de start van de studie tot het moment dat de patiënt stopt met de behandeling of overlijdt. In het model wordt rekening gehouden met de mogelijkheid om door te behandelen na progressie op serplulimab. Dit is in lijn met de ASTRUM-005 studie, waarin patiënten in de serplulimab-arm na progressie doorbehandeld konden worden met serplulimab als ze er volgens de behandelend arts klinisch voordeel bij hadden. Dit was het geval in 28% van de patiënten in de serplulimab-arm. Ook de beroepsgroep geeft aan dat er in Nederland in specifieke gevallen doorbehandeld zal worden na progressie. Net als in de studie moeten er dan aanwijzingen zijn dat de patiënt hier klinisch baat bij heeft. Bijvoorbeeld bij beperkte progressie op één of enkele plaatsen welke lokaal behandeld kan worden. Bij het berekenen van de behandelkosten per behandelarm wordt rekening gehouden met de patiëntkarakteristieken op basis van de Nederlandse populatie (gewicht, lengte, etc).^[9] Ook wordt een relatieve doseringsintensiteit toegepast op basis van de ASTRUM-005 studie.

De vervolgbehandelingen in het model zijn afwijkend aan de vervolgbehandelingen in de Aziatisch georiënteerde ASTRUM-005 studie. Op basis van input van klinische experts worden als tweedelijnsbehandeling in het model de volgende vervolgbehandelingen na progressie opgenomen: chemotherapie (25,7%), topotecan (14,3%), paclitaxel (4,2%), lurbinectidine¹ (2,43%) of geen vervolgbehandeling (53,3%).

¹ Lurbinectidine is nog niet geregistreerd voor deze indicatie. Naar alle waarschijnlijkheid wordt dit middel in onderzoeksverband toegepast. Hierom worden er in het model geen kosten in rekening gebracht voor dit middel.

6. Validatie

De modelstructuur komt overeen met andere gepubliceerde modellen binnen kleincellig- en niet-kleincellig longkanker. Een externe partij heeft gecontroleerd of de berekeningen in het model correct zijn uitgevoerd. De modeluitkomsten zijn besproken met 6 klinische experts. Aanvullend heeft de registratiehouder expert elicitation uitgevoerd voor PFS, vervolgbehandelingen, zorggebruik per gezondheidstoestand en zorggebruik. Daarbij geven enkele geconsulteerde klinische experts aan dat er een subgroep is van patiënten die waarschijnlijk langdurig baat hebben bij immuuntherapie, terwijl een andere groep vrijwel direct progressie vertoont.

7. Onzekerheidsanalyses

De registratiehouder heeft een deterministische gevoeligheidsanalyse, een probabilistische analyse, scenario's die verplicht zijn volgens de farmaco-economische richtlijn en een value of information (VoI) analyse uitgevoerd. Daarnaast heeft de registratiehouder verschillende aanvullende scenarioanalyses uitgevoerd. Het Zorginstituut acht de volgende scenarioanalyses die de registratiehouder heeft uitgevoerd relevant:

- Tijdschhorizon gelijk met de geobserveerde periode (a); en een tijdschhorizon van 10 jaar (b)
- Utiliteiten op basis van de totale ASTRUM-005 populatie (a) en utiliteiten op basis van het pakketadvies van pembrolizumab bij gevorderd NSCLC (b).
- Effectiviteitgegevens (PFS, OS en TTD) van de niet-Aziatische populatie uit de ASTRUM-005 studie
- Alternatieve extrapolaties van PFS: loglogistic (a) & generalised gamma (b)
- Alternatieve extrapolatie van OS: lognormal (a) & generalised gamma (b)
- Alternatieve extrapolatie behandelduur: loglogistic
- Geen verspilling

Resultaten

1. Base case analyse

De totale effecten, kosten, ICER en NMB zijn weergegeven in Tabel 4. De probabilistische ICER van serplulimab i.c.m. chemotherapie in vergelijking met chemotherapie bedraagt €102.213 per QALY. De kans dat serplulimab i.c.m. chemotherapie kosteneffectief is in vergelijking met chemotherapie tegen een referentiewaarde van €80.000 is ongeveer 6%.

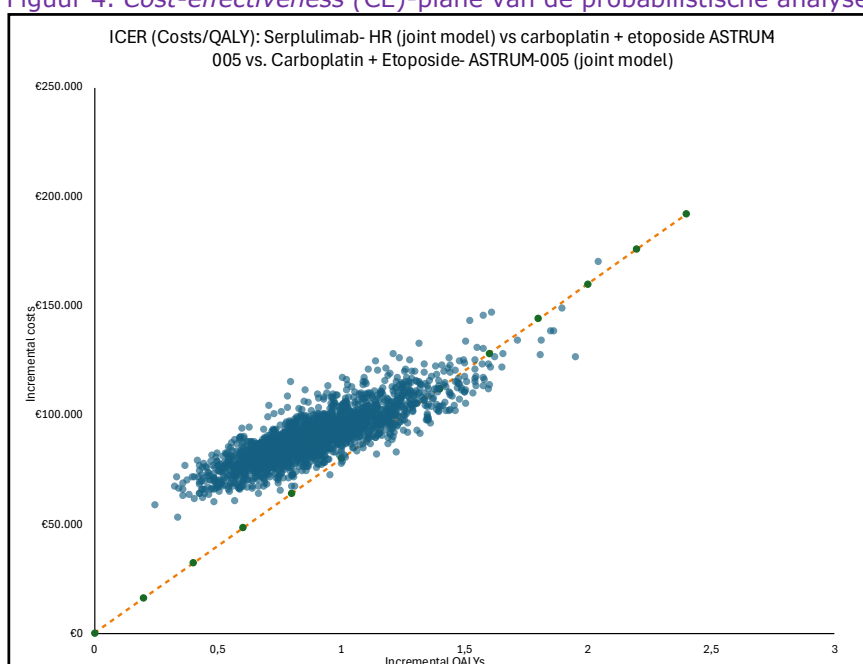
Tabel 4. Incrementele effecten en kosten van behandeling met serplulimab i.c.m. chemotherapie versus chemotherapie 1,5% discontering voor effecten en 3% voor kosten)

	Serplulimab (Hetronify®) i.c.m. chemotherapie	Chemotherapie	Incrementeel
Effecten			
QALYs	2,08 (1,67-2,50)	1,19 (0,95-1,43)	0,90
PFS	1,59 (1,27-1,91)	0,51 (0,41-0,62)	1,08
PD	0,67 (0,54-0,80)	0,75 (0,60-0,90)	-0,08
LYs	2,78 (2,23-3,34)	1,58 (1,26-1,89)	1,21
Kosten			
Directe geneesmiddelenkosten en	€ 65.678 (52.542-78.814)	€ 875 (700-1.050)	€ 64.803
Vervolgbehandelkosten	€ 11.582 (9.266-13.898)	€ 6.942 (5.554-8.330)	€ 4.640
Toedieningskosten	€ 10.864 (8.691-13.037)	€ 6.052 (4.842-7.262)	€ 4.812
Kosten van zorggebruik	€ 21.469 (17.175-25.763)	€ 13.594 (10.875-16.313)	€ 7.875
Kosten van bijwerkingen	€ 631 (505-757)	€ 694 (555-833)	-€ 63
Productiviteitskosten	€ 93	€ 79	€ 15

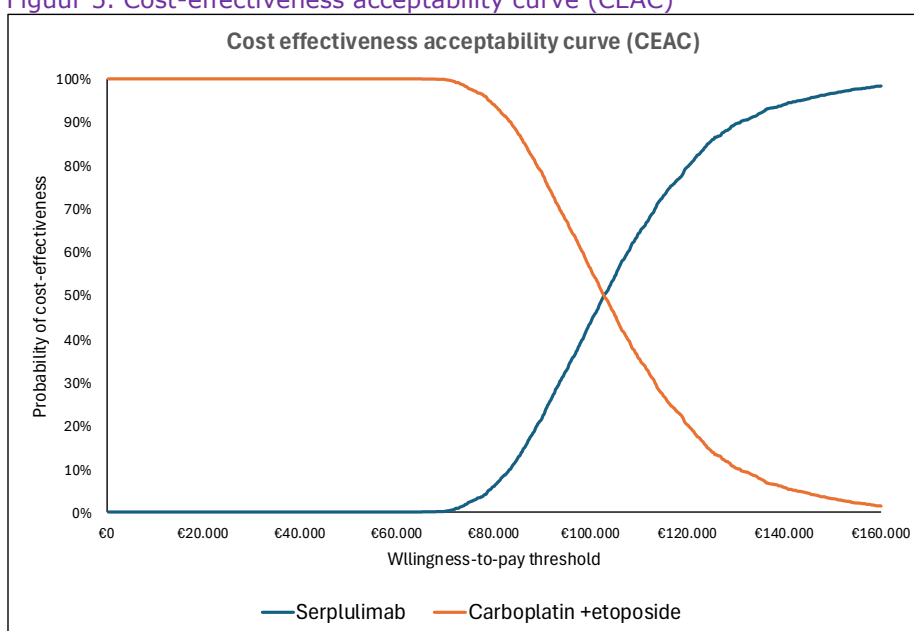
	(74-112)	(63-95)	
Mantelzorgkosten	€ 28.064 (22.451-33.677)	€ 17.814 (14.251-21.377)	€ 10.250
Reiskosten	€ 988 (790-1.186)	€ 485 (388-582)	€ 503
Totaal	€ 134.620 (107.696-161.544)	€ 43.058 (34.446-51.670)	€ 91.562
Incrementele kosten per gewonnen QALY			€102.213 (€75.172-€153.762)
Net monetaire waarde	€32.114	€52.013	-€19.899

In Figuur 4 en Figuur 5 zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven.

Figuur 4. *Cost-effectiveness* (CE)-plane van de probabilistische analyse



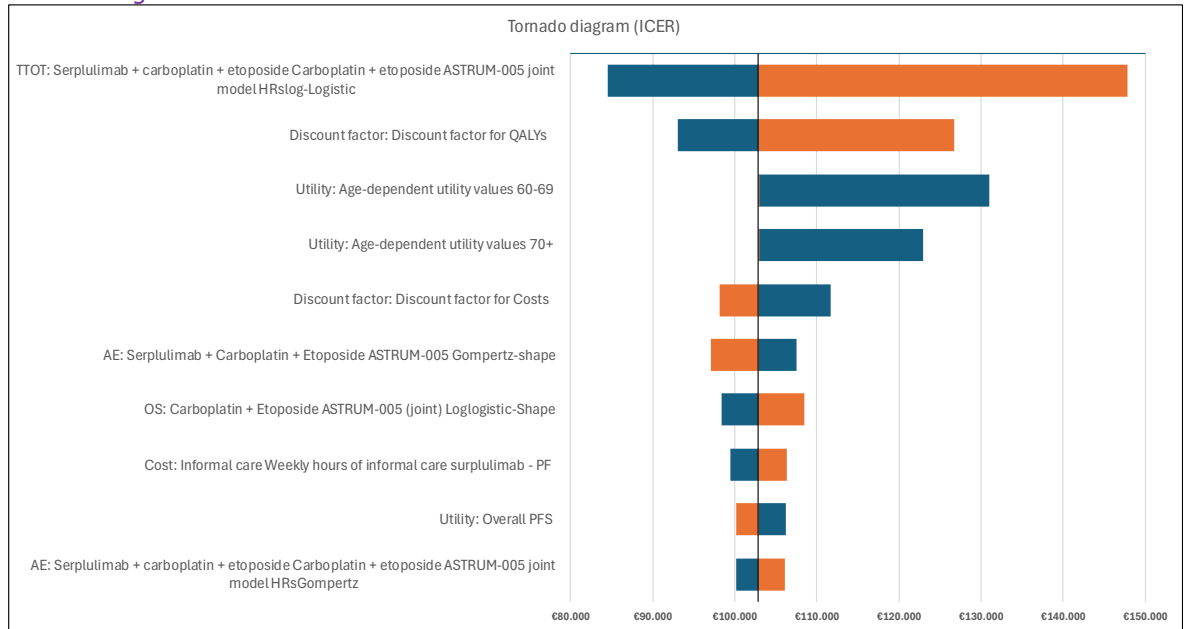
Figuur 5. *Cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC)



2. Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)

In Figuur 6 zijn de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weergegeven. De behandelduur van serplulimab (weergegeven als TTOT), de disconteringsvoeten en waardering van kwaliteit van leven (utiliteiten) hebben de grootste invloed op de ICER.

Figuur 6. Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.



3. Scenarioanalyses

In Tabel 5 staan de 6 belangrijkste scenario's gepresenteerd. In deze scenarioanalyses zijn de tijdshorizon aangepast naar de geobserveerde periode en 10 jaar, de utiliteiten gebaseerd op de niet-Aziatische populatie in de ASTRUM-005, de utiliteiten op basis van het pakketadvies van pembrolizumab voor gevorderd NSCLC, de effectiviteit op basis van de niet-Aziatische populatie, de extrapolatie van PFS.

Tabel 5. Belangrijkste scenarioanalyses

Scenarioanalyse	ΔKosten	ΔLYs	Δ QALYs	ICER LY	ICER QALY	Vershil met base-case (%)	Kans op kosten-effectiviteit*
0 Base-case	€91.562	1,21	0,90	€75.722	€102.213	-	6,0%
1a Tijdshorizon 42,4 maanden (=geobserveerde periode)	€70.220	0,51	0,40	€138.556	€174.595	+71%	0,0%
1b Tijdshorizon 10 jaar	€83.275	0,88	0,68	€94.967	€123.289	+21%	0,1%
2a Utiliteiten op basis van algehele ASTRUM-005 populatie	€91.562	1,21	0,91	€75.722	€101.073	-1%	8,1%
2b Utiliteiten op basis van vergoedingsdossier pembrolizumab (NSLCL)	€91.562	1,21	0,82	€75.721	€111.742	+9%	4,8%
3 Effectiviteit o.b.v. van de niet-Aziatische populatie	€94.975	1,23	0,90	€77.372	€105.995	+4%	12,4%**
4a Extrapolatie PFS – log-logistic	€92.815	1,21	0,87	€76.758	€106.165	+4%	2,9%
4b Extrapolatie PFS:	€94.453	1,31	0,95	€71.950	€99.120	-3%	10,7%

generalized gamma								
5a	Extrapolatie OS: lognormal	€90.784	1,15	0,94	€79.154	€105.660	+3%	3,9%
5b	Extrapolatie OS: generalized gamma	€87.600	1,05	0,86	€83.374	€110.363	+8%	2,2%
5a	Extrapolatie behandelduur: Loglogistic	€87.662	1,21	0,90	€72.497	€97.860	-4%	13,6%
6	Geen spillage	€86.316	1,21	0,90	€71.383	€96.357	-6%	12,2%

NSCLC=niet kleincellig longkanker

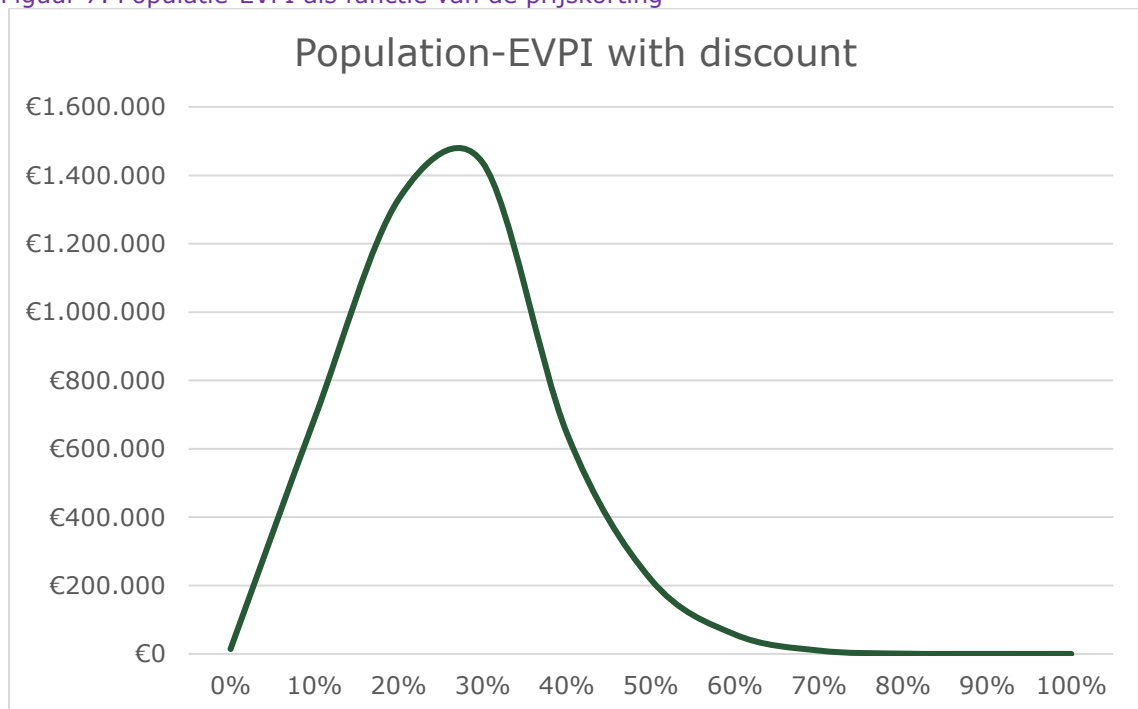
* bij een referentiewaarde van €80.000

** De resultaten van dit scenario laten door de kleinere onderzoekspopulatie meer variatie zien in zowel kosten als kwaliteit van leven zien. De resultaten tonen daarom meer kans op kosteneffectiviteit ondanks de hogere ICER t.o.v. de base-case.

4. Value Of Information (VOI) analyse

De Expected Value of Perfect Information (EVPI) per patiënt en de populatie-EVPI (gebaseerd op 394 patiënten per jaar) bedragen respectievelijk €35,96 en €14.168 bij de huidige vraagprijs. Dit betekent dat de beslonzekerheid (met betrekking tot wel/niet vergoeden) bij de huidige ICER van €102.213 beperkt is. In Figuur 7 is de populatie-EVPI weergegeven als functie van prijskortingen van 0%-100%. De figuur laat zien dat de populatie EVPI het hoogst is bij een prijskorting van rond de 30%, wat overeenkomt met de prijs waarbij de ICER zich het dichtst bij de referentiewaarde (=80.000/QALY) bevindt.

Figuur 7. Populatie-EVPI als functie van de prijskorting



Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

De 'major' punten wegen het zwaarst mee in de beoordeling. Belangrijke discussiepunten die tijdens de beoordeling voldoende zijn afgehandeld, staan helemaal onderaan onder een apart kopje vermeld.

1. PICOTS

Major

- De patiëntenpopulatie in de ASTRUM-005-studie komt niet goed overeen met de Nederlandse populatie. De studie omvat een relatief grote groep aan niet-rokers, namelijk 20% van de patiënten. In de Nederlandse praktijk roken vrijwel alle patiënten met ES-SCLC, of hebben zij ooit gerookt. Daarnaast omvat de ASTRUM-005-studie een hoog percentage Aziatische patiënten (69% is Aziatisch in de ASTRUM-005-studie; t.o.v. 31% afkomstig uit Georgië, Polen, Rusland, Turkije en Oekraïne, slechts 3,8% was Europees (n=7)). Deze twee patiëntkarakteristieken kunnen van invloed zijn op de effectiviteit van serplulimab. Dat wil zeggen, een goede immuunrespons is geassocieerd met roken.^[10-12] Bovendien zijn er signalen dat PD-(L)1 remmers mogelijk effectiever zijn bij Aziatische patiënten dan niet-Aziatische patiënten. Echter, dit blijkt voornamelijk uit studies bij patiënten met NSCLC.^[5] Dit zorgt voor onzekerheid over de generaliseerbaarheid van de resultaten uit de ASTRUM-005-studie naar de Nederlandse praktijk, en daarmee ook over de uitkomsten van de kosteneffectiviteitsanalyse. Toch vindt het Zorginstituut de ASTRUM-005 studie voldoende bruikbaar omdat er op basis van subgroep analyses geen relevante verschillen in effectiviteit lijken te bestaan op basis van patiëntkarakteristieken (zie §3.3.1 van het farmacotherapeutisch rapport). Bovendien heeft de registratiehouder scenarioanalyses uitgevoerd in de kosteneffectiviteitsanalyse waarbij de effectiviteit van serplulimab i.c.m. chemotherapie gebaseerd is op de niet-Aziatische populatie. In dit scenarioanalyse bleef de ICER vergelijkbaar met de base-case analyse (€105.995; +4% t.o.v. de base case).

2. Modelstructuur

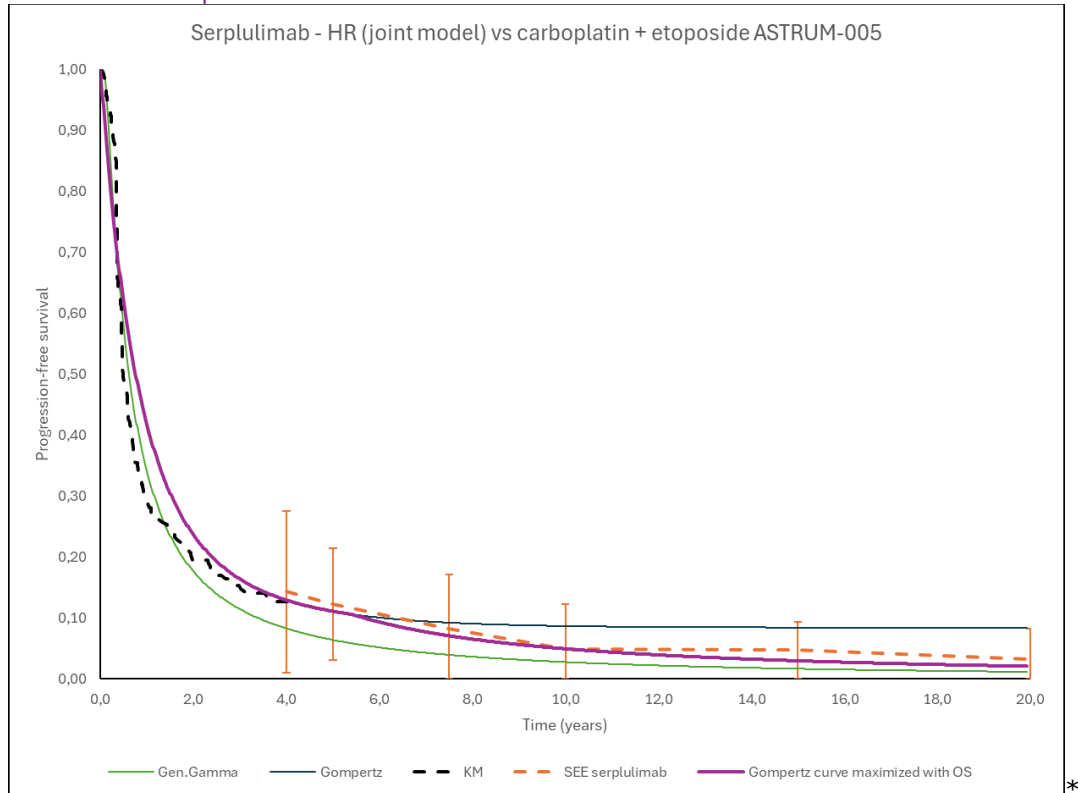
N.v.t.

3. Transitie tussen gezondheidstoestanden

Major

- Het Zorginstituut is van mening dat er onzekerheid bestaat over de lange termijneffecten (extrapolaties) van serplulimab op de progressievrije overleving en de overleving. Zowel de studiedata als klinische experts suggereren dat er een groep patiënten is die waarschijnlijk langdurig effect zal ervaren op dit middel. Echter is momenteel nog erg onzeker hoe lang zij echt effect zullen ervaren, met name voor progressievrije overleving. Dit is een belangrijke onzekerheid in de kosteneffectiviteitsanalyse omdat juist dit langetermijneffect – dus na de observatieperiode in de studie – een grote impact heeft op de resultaten (0,51 winst in levensjaren tijdens de geobserveerde periode en 0,70 levensjaren winst in levensjaren tijdens de geëxtrapolerde periode). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder ten tijde van de initiële beoordeling gevraagd om het lange termijneffect van serplulimab te valideren bij klinische experts. Dit heeft de registratiehouder gedaan: de registratiehouder heeft landmarkschattingen van 6 klinische experts verzameld (dat wil zeggen dat de experts is gevraagd in te schatten hoeveel patiënten er nog progressievrij zijn na 5, 10, 15 en 20 jaar). De inschattingen van de experts verschillen aanzienlijk: de 10-jaars PFS-schattingen van deze experts variëren van 3%-10%; de 20-jaars PFS-schatting varieert van 0%-10%. Ondanks deze onzekerheid heeft het Zorginstituut toch vertrouwen in de gemodelleerde overleving. Voor OS geldt dat de OS-data zeer matuur is en gekozen extrapolatie een goede fit vertoont met de geobserveerde data van beide behandelarmen. Voor PFS vertoont de gekozen extrapolatie een goede fit met de geobserveerde serplulimab-arm en de gemiddelde inschattingen van klinische experts (zie figuur 8). Daarnaast is de impact van alternatieve extrapolaties in scenarioanalyses onderzocht.

Figuur 8. Visualisatie van de geëxtrapoleerde PFS van serplulimab afgezet tegen de schattingen van klinische experts*



*De gemodelleerde progressie vrij overleving (*Gompertz maximed with OS*) is gemaximeerd door de gemodelleerde OS (*loglogistic*) vanaf $t \approx 10$ jaar (zie figuur 2; bijlage A).

4. Utiliteiten

Het Zorginstituut is van mening dat de utiliteiten uit de ASTRUM-005-studie, die gebruikt zijn in de base-case analyse, bruikbaar zijn maar dat deze wel gepaard gaan met onzekerheid. In het model zijn namelijk utiliteiten gebruikt van een subgroep uit de studie: de niet-Aziatische patiënten. Dit is gedaan op verzoek van het Zorginstituut. Het Zorginstituut denkt dat de utiliteiten van deze subgroep beter aansluiten bij de Nederlandse klinische praktijk dan de utiliteiten van de totale groep in ASTRUM-005, welke gebruikt waren bij de initiële beoordeling. Echter, betreft het een relatief kleine groep patiënten. Bovendien is het ook voor de subgroep nog steeds onzeker of deze wel representatief is voor de Nederlandse patiënten. Dit komt doordat er slechts 7 Europeanen in de studie zaten. Om de onzekerheid rondom de utiliteiten inzichtelijk te maken, heeft de registratiehouder meerdere scenarioanalyses uitgevoerd waarin de impact van alternatieve utiliteiten op de ICER is onderzocht. De ICER blijkt daarbij gevoelig voor alternatieve utiliteitwaarden in het model: een scenario met utiliteiten op basis van een studie die de kwaliteit van leven onderzocht bij de inzet van pembrolizumab bij niet-kleincellig longkanker laat een stijging van 9% zien ten opzichte van de base-case (€111.742/QALY).

5. Kosten

Major/minor

N.v.t.

6. Validatie

Major

- De registratiehouder een uitgebreide klinische validatie uitgevoerd: de extrapolaties van algehele overleving en progressievrije overleving die worden gebruikt in het kosteneffectiviteitsmodel zijn gevalideerd met 6 Nederlandse klinische experts. Tot slot heeft de registratiehouder gehoor gegeven aan de verzoeken van het Zorginstituut op de initiële

analyse, en daarbij aanpassingen gedaan in de base-case analyse, dan wel scenarioanalyses uitgevoerd.

7. Onzekerheidsanalyses

Major/minor

N.v.t.

8. Resultaten farmaco-economische analyse

Major/minor

N.v.t.

Discussiepunten die tijdens het proces zijn afgehandeld

- Het Zorginstituut vond dat de initieel gekozen PFS-extrapolatie (*loglogistic*) geen goede fit vertoonde met de geobserveerde data. Hierdoor werd de PFS in het model onderschat, met name voor serplulimab. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht de PFS-extrapolatie te herzien. De registratiehouder heeft de PFS-extrapolatie herzien naar een Gompertz distributie op basis van de lange termijn inschattingen van 6 Nederlandse klinische experts (zie figuur 8). Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen PFS-extrapolatie. Deze onzekerheid wordt door de variatie in 10- en 20-jaars PFS-schattingen benadrukt.
- De gemodelleerde behandelduur (*loglogistic*) van serplulimab gaf geen goede weerspiegeling van de geobserveerde behandelduur uit de ASTRUM-005 studie. Het Zorginstituut verzocht de registratiehouder deze behandelduur aan te passen naar de Gompertz distributie. De registratiehouder heeft gehoor gegeven aan dit verzoek. Ook is de invloed van variatie in de behandelduur onderzocht in de deterministische gevoeligheidsanalyse.
- Het Zorginstituut verzocht de registratiehouder om per gezondheidstoestand gelijke mantelzorguren toe te passen tussen de behandelarmen. De registratiehouder heeft aan dit verzoek voldaan.

Referenties

1. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies pembrolizumab (Keytruda®) bij de behandeling van gevorderd NSCLC - Farmacoeconomisch dossier 2016 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2016/12/14/pakketadvies-pembrolizumab-keytruda>
2. 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 (Lond)* 2025; 45: 990-1009. via 10.1002/cac2.70032.
3. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) (2025). Cijfers over longkanker. 2025, from <https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers>.
4. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) (2025). Advies commissie BOM: Serplulimab en chemotherapie bij 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. 2025, from <https://www.nvmo.org/bom/serplulimab-en-chemotherapie-bij-extensive-stage-kleincellig-longcarcinoom/?meta>.
5. European Medicines Agency (EMA). EPAR serplulimab 2024.
6. Clinical study report ASTRUM-005 [data-on-file]. DCO: mei 2024, 2024. via
7. Versteegh et al. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. *Value Health* 2016; 19: 343-52. via
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA638 - Atezolizumab with carboplatin and etoposide for untreated extensive-stage small-cell lung cancer. 2020 via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta638>
9. Centraal Bureau van de Statistiek (CBS) (2026). Statline: Lengte en gewicht van personen vanaf 1981 - opgegeven gewicht. Retrieved Januari 2026, 2026, from <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/81565NED/table>.
10. Luo D, Yang D, Cao D, et al. Effect of smoking status on immunotherapy for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2024; 14: 1422160. via 10.3389/fonc.2024.1422160.
11. Dai L, Jin B, Liu T, et al. The effect of smoking status on efficacy of immune checkpoint inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021; 38: 100990. via 10.1016/j.eclinm.2021.100990.
12. de Alencar VTL, Figueiredo AB, Corassa M, et al. Lung cancer in never smokers: Tumor immunology and challenges for immunotherapy. *Front Immunol* 2022; 13: 984349. via 10.3389/fimmu.2022.984349.