accord

HETRONIFLY 10 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HETRONIFLY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Serplulimab. Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat enthält 100 mg Serplulimab.

Serplulimab ist ein humanisierter Antikörper (IgG4/Kappa-Isotyp mit einer stabilisierenden Sequenzänderung in der Bindungsregion) und wird mithilfe der rekombinanten DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 0,98 mmol (22,5 mg) Natrium und 2,0 mg Polysorbat 80 (E 433).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Farblose bis leicht gelbliche, klare bis leicht opaleszierende Lösung, pH 5,2 – 5,8, Osmolalität von etwa 280 – 340 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC,*Small Cell Lung Cancer*)

HETRONIFLY in Kombination mit Carboplatin und Etoposid ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (ES-SCLC, *Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer*) indiziert.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC, *Non-Small Cell Lung Carcinoma*)

HETRONIFLY in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-positive Mutation indiziert, bei denen

- ein lokal fortgeschrittenes NSCLC vorliegt und die nicht für eine Operation oder Strahlentherapie in Frage kommen, oder
- bei denen das NSCLC metastasiert ist.

HETRONIFLY in Kombination mit Carboplatin und Nab-Paclitaxel ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom indiziert.

Ösophagus-Plattenepithelkarzinom (ESCC, *Esophageal Squamous Cell Carcinoma*)

HETRONIFLY in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie ist für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom indiziert, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

PD-L1-Test

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

Dosierung

Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)

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

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

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

Bei der Behandlung von plattenepithelialem NSCLC beträgt die empfohlene Dosis sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase 4,5 mg Serplulimab pro kg Körpergewicht alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. Während der Induktionsphase (4 – 6 Zyklen) wird Carboplatin an Tag 1 und Nab-Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 3-wöchigen Zyklus verabreicht.

Ösophagus-Plattenepithelkarzinom (ESCC)

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

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

Dosisverzögerung oder Abbruch (siehe auch Abschnitt 4.4)

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

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

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1. Empfohlene Behandlungsanpassungen

Nebenwirkungen	Schweregrad	Behandlungsanpassung#
Immunvermittelte Lungenerkrankung	Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Grad 3 oder 4 oder rezidivierender Grad 2	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Grad 4 oder rezidivierender Grad 3	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Hepatitis	Grad 2 mit AST oder ALT > 3- bis 5-mal ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-mal ULN	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Grad 3 oder 4 mit AST oder ALT > 5-mal ULN oder Gesamtbilirubin > 3-mal ULN†	Dauerhaft absetzen

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 2

Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkungen	Schweregrad	Behandlungsanpassung[#]
Immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz	Erhöhung des Serumkreatinins auf Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Erhöhung des Serumkreatinins auf Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatisch Hypothyreose Grad 2 oder 3, Hyperthyreose Grad 2 oder 3, Hypophysitis Grad 2 oder 3, Nebenniereninsuffizienz Grad 2, Hyperglykämie Grad 3 oder Diabetes mellitus Typ 1	Aussetzen, bis die Symptome abgeklungen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden abgeschlossen ist. Die Behandlung sollte mit begleitender Hormonersatztherapie fortgesetzt werden, solange keine Symptome auftreten
	Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 oder 4 Hyperglykämie Grad 4	Dauerhaft absetzen
Immunvermittelte Hautreaktionen	Grad 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder Epidermolysis acuta toxica (Toxische epidermale Nekrolyse, TEN) Grad 4	Dauerhaft absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Myasthenia gravis / Myasthenie-syndrom Grad 2* Erhöhung der Serum-Amylase oder -Lipase auf Grad 3 oder 4 Pankreatitis Grad 2 oder 3 Myokarditis* Grad 2 Andere immunvermittelte Nebenwirkungen Grad 2 oder 3, die erstmals aufgetreten sind Verminderte Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie) oder Leukozytenzahl auf Grad 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen zurückgebildet oder auf Grad 1 verbessert haben
	Myasthenia gravis / Myasthenie-syndrom Grad 3 oder 4 Pankreatitis Grad 4 oder rezidivierende Pankreatitis jeglichen Grades Myokarditis Grad 3 oder 4 Enzephalitis Grad 3 oder 4 Andere immunvermittelte Nebenwirkungen Grad 4, die erstmals aufgetreten sind Verminderte Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie) oder Leukozytenzahl Grad 4 oder rezidivierender Grad 3	Dauerhaft absetzen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 2	Verringern der Infusionsrate auf die Hälfte oder Aussetzen der Infusion. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn das Ereignis abgeklungen ist
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen

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

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

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

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Niereninsuffizienz

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

HETRONIFLY wird intravenös verabreicht.

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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Beurteilung des PD-L1-Status

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Untersuchung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung unterbrochen und Corticosteroide verabreicht werden. Bei den meisten immunvermittelten Nebenwirkungen 2. Grades und einigen spezifischen immunvermittelten Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades sollte die Verabreichung ausgesetzt werden, bis eine Besserung oder eine Remission auf Grad 1 eintritt. Serplulimab muss bei immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 4 und bei einigen spezifischen Nebenwirkungen Grad 3 dauerhaft abgesetzt werden. Bei Grad 3, 4 und einigen spezifischen Nebenwirkungen Grad 2 (z. B. immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Myokarditis) sollten Corticosteroide (1 – 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent) und andere symptomatische Behandlungen je nach klinischen Symptomen verabreicht werden, bis eine Besserung oder eine Remission auf Grad 1 eintritt. Bei einer Verbesserung auf Grad ≤ 1 sollte die Corticosteroid-Ausschleichphase eingeleitet und über mindestens einen Monat fortgesetzt werden. Ein schnelles Ausschleichen kann zu einer Verschlechterung oder einem Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Wenn sich der Zustand trotz Corticosteroid-Gabe verschlechtert oder keine Besserung eintritt, sollte eine nicht-corticosteroidale immunsuppressive Therapie (z. B. Infliximab) in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Lungenerkrankung

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

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Hepatitis, darunter auch Todesfälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten regelmäßig (monatlich) auf Veränderungen der Leberfunktion und auf klinische Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Hepatitis wie erhöhte Transaminasen und erhöhtes Gesamtbilirubin überwacht werden. Infektionen und krankheitsvermittelte Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Die Häufigkeit der Leberfunktionstests sollte erhöht werden, wenn eine immunvermittelte Hepatitis auftritt. Für Informationen zu Behandlungsänderungen siehe Abschnitt 4.2.

Immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

Erkrankungen der Schilddrüse

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

Hypophysenerkrankungen

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von Hypophysitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis überwacht, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Bei symptomatischer Hypophysitis Grad 2 oder 3 sollte Serplulimab ausgesetzt und ggf. eine Hormonsubstitution eingeleitet werden. Bei Verdacht auf akute Hypophysitis sollten Corticosteroide verabreicht werden. Bei einer lebensbedrohlichen Hypophysitis Grad 4 muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz

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

Hyperglykämie

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

Immunvermittelte Hautreaktionen

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

limab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Pankreatitis

Bei mit Serplulimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunvermittelter Pankreatitis einschließlich erhöhter Serumlipase- und Serumamylasewerte und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Veränderungen der Serumlipase und -amylase (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und nach klinischer Beurteilung) sowie auf klinische Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis überwacht werden. Bei einem Anstieg der Serumamylase oder -lipase auf Grad 3 oder 4 sowie bei einer Pankreatitis Grad 2 oder 3 sollte Serplulimab ausgesetzt werden. Bei Pankreatitis Grad 4 oder rezidivierender Pankreatitis jeglichen Grades sollte Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Myokarditis

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

Immunvermittelte Uveitis

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Serplulimab können weitere potenzielle immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Bei Patienten, die in klinischen Studien mit Serplulimab behandelt wurden, traten unabhängig von der Dosierung und dem Tumortyp tödliche oder lebensbedrohliche unerwünschte immunvermittelte Reaktionen auf: Thrombozytopenie, akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt, immunvermittelte Enzephalitis, Myasthenia gravis und Myastheniesyndrom (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten müssen über die Symptome von Myasthenia gravis und Myastheniesyndrom (z. B. Muskelschwäche und rasche Ermüdung) aufgeklärt und angewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen sofort einen Arzt aufzusuchen. Bei anderen mutmaßlich immunvermittelten Nebenwirkungen sollte eine angemessene Bewertung durchgeführt werden, um die Ätiologie zu bestätigen und andere Ursachen auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte Serplulimab bei immunvermittelten Nebenwirkungen 2. oder 3. Grades, die zum ersten Mal auftreten, ausgesetzt werden. Bei wiederkehrenden immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 3 (außer Endokrinopathien) und immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 4 muss Serplulimab dauerhaft abgesetzt werden. Falls dies klinisch angezeigt ist, kann eine Behandlung mit Corticosteroiden eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

Von klinischen Prüfungen ausgeschlossene Patienten

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

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

Patientenkarte

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

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

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in der klinischen Prüfung und nach dem Inverkehrbringen berichtet wurden, sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt (siehe Tabelle 2). Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf den in Prüfungen ermittelten Häufigkeiten aller unerwünschten Ereignisse, bei der 1343 Patienten mit Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden. Informationen zu den Hauptmerkmalen der Patienten in den klinischen Schlüsselstudien, siehe Abschnitt 5.1.

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

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Serplulimab wird mit immunvermittelten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen basieren auf Daten von 2 086 Patienten, die eine Monotherapie mit

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

	Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Pneumonie [a]
Häufig	Harnwegsinfektion [b], Atemweginfektion [c], Hautinfektion
Gelegentlich	Septischer Schock
Selten	Gastrointestinalinfektion, Herpes-Meningoenzephalitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie
Häufig	Anomalien bei Blutgerinnungstests [d], Granulozytopenie, febrile Neutropenie
Selten	Lymphadenitis
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion [e]
Gelegentlich	anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig	Hypothyreose [f], Hyperthyreose [g], Hyperglykämie oder Diabetes mellitus Typ 1 [h]
Häufig	Thyreoiditis [i]
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz [j], sonstige Schilddrüsenerkrankung [k], Hypophysitis, Schilddrüsenfunktionstest anomal [l], Hypoparathyreoidismus
Selten	Hyperadrenokortizismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hyperlipidämie, Appetitlosigkeit, Hypoproteinämie, Hyperurikämie, Störungen des Elektrolythaushalts [m], Gewichtsverlust
Häufig	Hypoglykämie
Gelegentlich	Lipoprotein abnormal
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Parästhesie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, periphere Neuropathie [n]
Gelegentlich	Vertigo, immunvermittelte Enzephalitis [o], Neurotoxizität, Hirninfarkt, Geschmacksstörung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt
Selten	motorische Funktionsstörung, Myasthenia gravis, Myastheniesyndrom
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	verschwommenes Sehen, Keratitis, Konjunktivitis
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Arrhythmie [p]
Häufig	Sinustachykardie, Überleitungsstörungen [q], Sinusbradykardie, Herzinsuffizienz [r], Troponinwert erhöht, myokardiale Verletzung
Gelegentlich	Myokardischämie, Perikarderguss, Myokarditis
Selten	Kardiomyopathie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie, Vaskulitis, Hypotonie
Gelegentlich	Venenthrombose

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

	Serplulimab in Kombination mit Chemotherapie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten, Brustkorbschmerz
Häufig	Pneumonitis [s], Dyspnoe, Dysphonie, Lungenembolie
Gelegentlich	Respiratorische Insuffizienz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Verstopfung, Diarrhö, Erbrechen
Häufig	Dysphagie, Abdominalschmerzen, Flatulenz, gastrointestinale Erkrankung [t], Stomatitis, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Gastritis
Gelegentlich	Enteritis [u], immunvermittelte Pankreatitis, Zahnfleischbluten, Ösophagitis, Magengeschwür
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht
Häufig	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Hyperbilirubinämie, Leberverletzung [v]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag [w], Alopezie
Häufig	Pruritus, Dermatitis [x]
Gelegentlich	Pigmentierungsstörung, Psoriasis, trockene Haut, Hyperhidrosis
Selten	toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Gelegentlich	Arthritis
Selten	Myositis [y]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig	Proteine im Urin, Kreatinin im Blut erhöht
Häufig	Blutharnstoff erhöht, Hämaturie, Nierenschädigung [z]
Gelegentlich	Dysurie, Pollakiurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber, Asthenie
Häufig	Unwohlsein, Ödeme
Gelegentlich	Schüttelfrost
Untersuchungen	
Häufig	alkalische Phosphatase im Blut erhöht. Myoglobin im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Amylase erhöht
Gelegentlich	Lipase erhöht

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

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

a. Umfasst Pneumonie, Lungenabszess.
b. Umfasst Harnwegsinfektionen, asymptomatische Bakteriurie, Leukozyten im Urin positiv.
c. Umfasst Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngotonsillitis, Tonsillitis, grippeartige Erkrankung, Infektion der unteren Atemwege.
d. Umfasst verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verkürzte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verminderte International Normalized Ratio, erhöhter Prothrombinwert. Koagulopathie, Hyperkoagulation.
e. Umfasst Arzneimittelüberempfindlichkeit, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.
f. Umfasst Hypothyreose, erhöhtes Thyroidea-stimulierendes Hormon im Blut, erniedrigtes freies Thyroxin, erniedrigtes Thyroxin, zentrale Hypothyreose, erniedrigtes Trijodthyronin, erniedrigtes freies Trijodthyronin, immunvermittelte Hypothyreose
g. Umfasst Hyperthyreose, erniedrigtes Thyreotrophin im Blut, erhöhtes Thyroxin, erhöhtes Trijodthyronin, erhöhtes freies Trijodthyronin, erhöhtes freies Thyroxin, immunvermittelte Hyperthyreose
h. Umfasst Hyperglykämie, Diabetes mellitus Typ 1, erhöhte Glukose im Blut, Diabetes mellitus Typ 2, Nüchternglukose krankhaft, diabetische Ketoazidose, Anstieg der Ketonkörper im Blut, beeinträchtigte Glukosetoleranz, Ketoazidose, Glykosurie.
i. Umfasst Erkrankungen der Schilddrüse, Thyreoiditis.
j. Umfasst Nebenniereninsuffizienz, verminderte Cortisolwerte.
k. Umfasst das euthyreote Sick-Syndrom, auffälliger Ultraschall der Schilddrüse.
l. Umfasst Schilddrüsenantikörper positiv, erhöhtes Thyreoglobulin .

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Serplulimab (n = 292) oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (n = 1 794) in neun Dosen (0,3 / 1 / 3 / 10 mg/kg alle 2 Wochen, 4,5 mg/kg alle 3 Wochen, 200 mg alle 2 Wochen, 300 mg alle 3 Wochen, 400 mg alle 4 Wochen oder 600 mg alle 6 Wochen) in zehn klinischen Prüfungen erhalten haben. Die Richtlinien für den Umgang mit diesen Nebenwirkungen sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Lungenerkrankung

Eine immunvermittelte Lungenerkrankung trat bei 4,9 % der Patienten auf, darunter Grad 3 bei 1,2 %, Grad 4 bei 0,2 % und Grad 5 bei 0,3 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 4,40 Monate (Bereich: 0,03 – 34,53 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,76 Monate (Bereich: 0,10 – 13,34 Monate). 2,5 % der Patienten erhielten eine hochdosierte Corticosteroidbehandlung. Bei 1,3 % der Patienten führten immunvermittelte Erkrankungen der Lunge zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Nephritis und Niereninsuffizienz

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

Fortsetzung der Tabelle

m. Umfasst Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypochlorämie, Hyperphosphatämie, Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie, Hyperkalzämie.
n. Umfasst periphere Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, immunvermittelte Neuropathie.
o. Umfasst immunvermittelte Enzephalitis, Autoimmunenzephalitis.
p. Umfasst supraventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardie, Arrhythmie, ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Arrhythmie, Vorhofflimmern, Vorhof-Tachykardie, Bradyarrhythmie, frühes Repolarisationssyndrom, ventrikuläre Arrhythmie, Palpitationen, Elektrokardiogramm anomal.
q. Umfasst atrioventrikulären Block ersten Grades, Rechtsschenkelblock, Verlängerung der atriellen Erregungsleitung, Linksschenkelblock, intraventrikuläre Leitungsstörungen.
r. Umfasst Herzinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Herzinsuffizienz, kardiopulmonales Versagen, N-terminales Prohormon von BNP (*brain natriuretic peptide*) erhöht.
s. Umfasst immunvermittelte Lungenerkrankungen, Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankungen.
t. Umfasst erworbene tracheo-ösophageale Fistel, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Erkrankung, Darmobstruktion.
u. Umfasst Enteritis, infektiöse Enteritis, immunvermittelte Enterokolitis, Kolitis, Kolitis ulcerosa, Enterokolitis, Duodenitis.
v. Umfasst Leberfunktionsstörung, arzneimittelinduzierter Leberschaden, Leberschaden, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Lebererkrankung **, Leberversagen **.
w. Umfasst Exanthem (Rash), makulopapulöses Exanthem, Ekzem, Arzneimittelexanthem, Erythem, Hauttoxizität, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom.
x. Umfasst Autoimmun-Dermatitis, Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, seborrhoische Dermatitis.
y. Umfasst Myositis **, immunvermittelte Myositis.
z. Umfasst akute Nierenschädigung, Nierenversagen, Nierenfunktionsstörung, Nierenschädigung, chronische Nierenerkrankung, renale Kreatininclearance vermindert, immunvermittelte Nephritis.
** Ereignis nach dem Inverkehrbringen.

Niereninsuffizienz zum Abbruch der Behandlung.

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunvermittelte Uveitis
Eine immunvermittelte Uveitis trat bei < 0,1 % der Patienten auf, und zwar mit Grad 1. Die Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung betrug 6,90 Monate. Die Dauer der immunvermittelten Uveitis betrug 1,35 Monate. Das Ereignis ist bei dem Patienten abgeklungen.

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

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

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

Erkrankungen der Augen: Verschwommenes Sehen.

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

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

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

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

Sonstiges: Panikstörung, anomales Verhalten, akute Cholangitis, Sepsis, Peritonitis, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut, erhöhtes n-terminales Prohormon von BNP, erhöhtes Cholesterin im Blut, Störungen des

Elektrolythaushalts, chronische Nierenerkrankung, Entzündung der Harnwege.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

Laboranomalien

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

Ältere Patienten

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, PD-1/PD-L1 (Programmed cell death-1/death ligand 1) Inhibitoren.

ATC-Code: L01FF12.

Wirkmechanismus

Serplulimab (HLX10) ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor (programmiertes Zelltod-Protein 1) bindet und dessen Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor verhindert die Aktivierung der T-Zellen und ist nachweislich an der Steuerung der T-Zell-Immunreaktion beteiligt. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die in Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und auch von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zell-Proliferation und Zytokinsekretion. Serplulimab verstärkt die T-Zell-Reaktion, einschließlich der Antitumorreaktion, durch die Blockade der Bindung von PD-1 an die PDL-1- und PDL-2-Liganden.

In der Phase-1-Prüfung, an der 29 chinesische Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren teilnahmen, denen Serplulimab in einer Einfach- oder Mehrfachdosis (0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg) injiziert wurde, wurden die PD-1-Rezeptorbesetzung peripherer T-Zellen und die Fähigkeit zur Freisetzung von Interleukin-2 (IL-2) in vitro untersucht. Das Ergebnis zeigte, dass Serplulimab bei einer Dosierung von 0,3 mg/kg bis 10 mg/kg alle zwei Wochen den Sättigungszustand der Rezeptorbesetzung und die anhaltende funktionelle Blockade stabil aufrechterhalten konnte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)

ASTRUM-005: Randomisierte Phase-III-Studie mit Patienten mit Chemotherapie-naivem SCLC im fortgeschrittenen Stadium in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

Die Wirksamkeit von Serplulimab in Kombination mit einer Chemotherapie (Carboplatin plus Etoposid) zur Erstlinienbehandlung von ES-SCLC wurde in der ASTRUM-005-Prüfung (NCT04063163), einer randomisierten, doppelblinden, multiregionalen klinischen Phase-III-Prüfung, untersucht. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (*Overall Survival,* OS). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (*Progression free survival*, PFS), die objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate,* ORR) und die Dauer des Ansprechens (*Duration Of Response*, DOR), die von einem unabhängigen radiologischen Prüfungsausschuss (*Independent Radiology Review Committee,* IRRC) und dem Prüfarzt auf der Grundlage von RECIST 1.1 bewertet wurden. Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte nach 25 und 33 Monaten seit Beginn der klinischen Prüfung. Die Studienbehandlungsschemata wurden nach der Primäranalyse entblindet.

Die Prüfung umfasste erwachsene Patienten (18 Jahre und älter) mit ES-SCLC (gemäß dem Staging-System der *Veterans Administration Lung Study Group* [VALG]), die noch nicht mit einer systemischen Therapie behandelt worden waren und einen ECOG-Performance-Status-Score von 0 oder 1 aufwiesen. Patienten mit aktiven oder unbehandelten Metastasen im zentralen Nervensystem, mit einer aktiven Erkrankung des Autoimmunsystems oder mit einer systemischen Immunsuppression innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 585 Patienten in die Studie aufgenommen und nach dem Zufallsprinzip (2:1) einer der in Tabelle 3 beschriebenen Behandlungsgruppen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expressionslevel (negativ: *Tumor-Proportion-Scores* [TPS] < 1 %, positiv: TPS ≥ 1 % oder nicht auswertbar/nicht verfügbar, gemessen mit dem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-Kit), Hirnmetastasen (ja oder nein) und Alter (≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre).

Siehe Tabelle 3

Die Baseline-Charakteristika waren in den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Von den in die Studie aufgenommenen Patienten waren 68,5 % Asiaten (401 Patienten) und 31,5 % Nichtasiaten (184 Patienten), die alle Kaukasier waren. Das mediane Alter betrug 62 Jahre (Bereich: 28 – 83) mit 39,3 % der Patienten ≥ 65 Jahre und 1,9 % der Patienten ≥ 75 Jahre. 82,2 % der Patienten waren Männer. Der ECOG-Ausgangswert für den Performance-Status lag bei 0 (17,6 %) oder 1 (82,4 %). 16,9 % der Patienten waren PD-L1-positiv (TPS ≥ 1 %). 13,3 % der Patienten hatten Hirnmetastasen in der Anamnese.

Zum Zeitpunkt des Cut-off für die Interimsanalyse am 22. Oktober 2021, als 66 % der vordefinierten OS-Ereignisse beobachtet wurden (definiert als ca. 226, tatsächlich 246 OS-Ereignisse), hatten die Patienten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 12,3 Monaten. Die Ergebnisse der Interimsanalyse zu OS, PFS und ORR sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 9

Eine aktualisierte Analyse nach der Entblindung mit längerer Nachbeobachtungszeit (median: 19,7 Monate) wurde bis zum Cut-off-Datum am 13. Juni 2022 durchgeführt, als 100 % der vordefinierten OS-Ereignisse

Tabelle 3. Intravenöse Behandlungsschemata

Behandlungsplan	Induktion (vier 21-tägige Zyklen)	Erhaltungstherapie (21-tägige Zyklen)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg)[a] + Carboplatin (AUC = 5, bis zu 750 mg)[b] + Etoposid (100 mg/m^2)[b,c]	Serplulimab (4,5 mg/kg)[a]
B	Placebo + Carboplatin (AUC = 5, bis zu 750 mg)[b] + Etoposid (100 mg/m^2)[b,c]	Placebo

a. Serplulimab wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität verabreicht.
b. Carboplatin und Etoposid wurden bis zum Abschluss von vier Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität verabreicht, je nachdem, was zuerst eintrat.
c. Etoposid wurde an Tag 1, 2 und 3 jedes Zyklus verabreicht.

erfasst waren (definiert ca. 342, tatsächlich 363 OS-Ereignisse) Das mediane OS betrug 15,8 Monate in der Serplulimab-Gruppe und 11,1 Monate in der Placebo-Gruppe. Die stratifizierte Hazard Ratio (95 %-KI) betrug 0,62 (0,50 / 0,76). Das mediane progressionsfreie Überleben nach IRRC-Bewertung gemäß RECIST 1.1 betrug 5,7 Monate bzw. 4,3 Monate, mit einer stratifizierten HR (95 %-KI) von 0,47 (0,38, 0,58). Die Wirksamkeitsergebnisse der abschließenden Analyse stimmten mit der Primäranalyse überein. Die Kaplan-Meier-Kurven für das OS und das PFS der abschließenden Analyse sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Siehe Abbildungen 1 und 2

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

ASTRUM-002: Randomisierte Phase-III-Studie mit Chemotherapie-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed

ASTRUM-002 bestand aus zwei Teilen. Teil I war eine einarmige Sicherheits-Vorlaufphase zur Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit und vorläufigen Wirksamkeit von Serplulimab in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapie (Carboplatin + Pemetrexed) als Erstlinienbehandlung bei fortgeschrittenem nicht-plattenepithelialem NSCLC. Teil II war eine dreiarmige, randomisierte, doppelblinde multizentrische klinische Phase-III-Studie. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (*Progression free survival*, PFS), das von einem unabhängigen radiologischen Prüfungsausschuss (*Independent Radiology Review Committee,* IRRC) bewertet wurde. Der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (*Overall Survival,* OS). Andere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren das PFS nach Bewertung durch den Prüfarzt und die objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate,* ORR) und die Dauer des Ansprechens (*Duration Of Response*, DOR), die vom IRRC und dem Prüfarzt auf der Grundlage von RECIST 1.1 bewertet wurden.

Die Prüfung umfasste erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre und ≤ 75 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht resezierbarem und nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommendem nicht-plattenepithelialem NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV, die keine aktivierenden *EGFR*-Mutationen oder *ALK/ROS1*-Rearrangements aufwiesen und keine vorherige systemische Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten hatten. Die Patienten mussten ≥ 1 messbare Läsion gemäß RECIST 1.1, bewertet durch den IRRC, und einen ECOG-Performance-Status-Score von 0 oder 1 aufweisen.
Patienten mit aktiven/vermuteten Autoimmunerkrankungen, aktiven ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöser Meningitis oder einer früheren Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (z. B. PD-1-, PD-L1-, CTLA-4 A-Antikörpern) wurden ausgeschlossen.

Sechs Teilnehmer wurden in Teil I der Studie aufgenommen. Insgesamt 636 Patienten wurden in Teil II aufgenommen und nach dem Zufallsprinzip (1:1:1) Behandlungsgruppen zugewiesen. Die Patienten in Arm A erhielten Serplulimab 4,5 mg/kg, Bevacizumab 15 mg/kg, Carboplatin (AUC = 5, bis zu 80 mg, für bis zu vier Zyklen) und Pemetrexed (500 mg/m²) alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. Die in Arm B und Arm C randomisierten Patienten erhielten eine Behandlung gemäß Tabelle 5. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expressionslevel gemessen mit dem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-Kit (negativ [CPS < 1] oder positiv [CPS ≥ 1] oder unklar), Rauchen in der Anamnese (ja oder nein) und Hirnmetastasen (ja oder nein),

Siehe Tabelle 5 auf Seite 10

Tabelle 4. Wirksamkeitsdaten bei der Primäranalyse (Daten-Cut-off: 22. Oktober 2021)

		Arm A (Serplulimab + Carboplatin + Etoposid)	Arm B (Placebo + Carboplatin + Etoposid)
Anzahl der Patienten		389	196
Primärer Endpunkt			
OS	Anzahl der Patienten mit Ereignissen, n (%)	146 (37,5 %)	100 (51,0 %)
	Medianes OS (Monate)	15,4	10,9
	Hazard Ratio (95 %-KI)	0,63 (0,49 – 0,82)	
	p-Wert	< 0,001	
Sekundäre Endpunkte			
PFS -IRRC gemäß RECIST 1.1	Medianes PFS (Monate)	5,7	4,3
	Hazard Ratio (95 %-KI)	0,48 (0,38 – 0,59)	
Bestätigte ORR	(%)	67,4 %	58,7 %
Mediane DOR	Monate (95 %-KI)	5,8 (5,2 – 7,5)	4,1 (3,0 – 4,2)

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation bei der aktualisierten Analyse (ITT) (Daten-Cut-off: 13. Juni 2022)

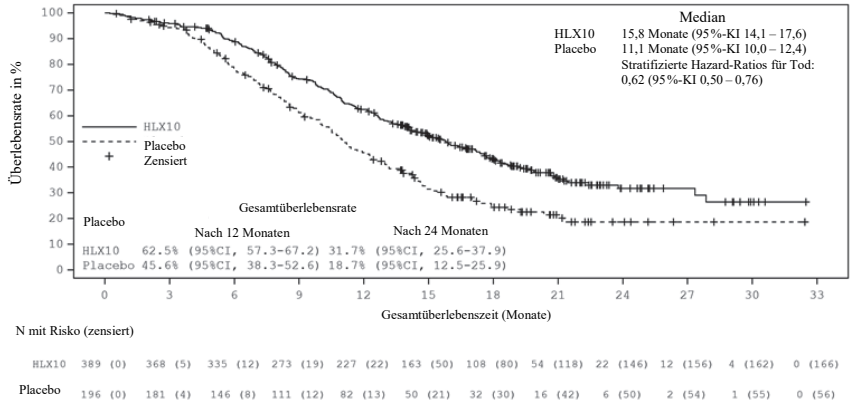
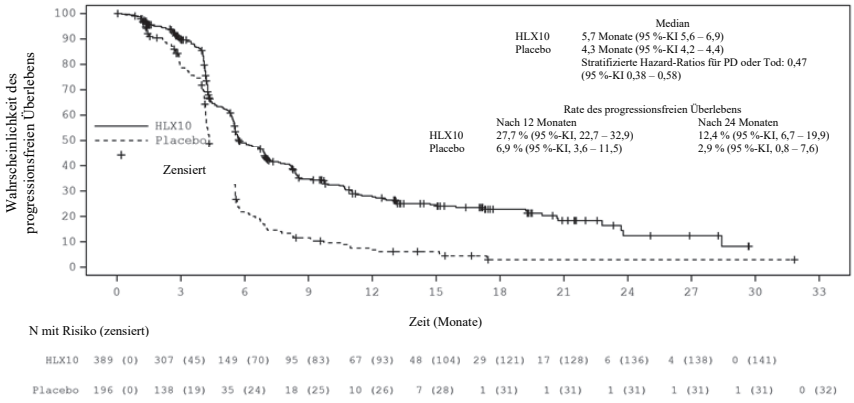


Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (RECIST 1.1) bei der aktualisierten Analyse in der Gesamtpopulation (ITT) (Daten-Cut-off: 13. Juni 2022)



Die Baseline-Charakteristika waren in den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Von den in die Studie aufgenommenen Patienten waren 100 % Asiaten (636 Patienten). Das mediane Alter betrug 61 Jahre (Bereich: 27 bis 75). 73,1 % der Patienten waren Männer und die meisten Patienten waren aktuelle oder frühere Raucher (66,8 %). Der ECOG-Ausgangswert für den Performance-Status lag bei 0 (26,9 %) oder 1 (73,0 %). 39 % hatten ein PD-L1-Expressionslevel von TPS < 1 % [negativ], 31 % hatten TPS 1 – 49 %, 28 % hatten TPS ≥ 50 %. Insgesamt 78,0 % der Patienten waren bei Baseline positiv für eine PD-L1-Expression (CPS ≥ 1) und 18,7 % hatten Hirnmetastasen. 79 Teilnehmer (37,6 %) in Arm C erhielten nach einem bestätigten Fortschreiten der Erkrankung eine Behandlung mit Serplulimab in Kombination mit Bevacizumab.

Die mediane Nachbeobachtungszeit bei der Primäranalyse (Daten-Cut-off: 15. Juni 2023) betrug 23,1 Monate und bei der aktualisierten Analyse (Daten-Cut-off: 07. August 2025) 45,4 Monate. Die Ergebnisse der Primäranalyse zu PFS, ORR und DOR und die Ergebnisse der aktualisierten Analyse zu OS sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS in der Primäranalyse und das OS aus der aktualisierten Analyse sind in den Abbildung 3 und 4 dargestellt.

Siehe Tabelle 6 und Abbildung 3 sowie Abbildung 4 auf Seite 11

Tabelle 7 fasst die Wirksamkeitsergebnisse bezüglich PFS für die PD-L1-Subgruppen (TPS < 1 %, 1 % ≤ TPS < 50 % und TPS ≥ 50 %) aus der aktualisierten Analyse zusammen

Siehe Tabelle 7 auf Seite 11

ASTRUM-004: Randomisierte Phase-III-Studie mit Patienten mit Chemotherapie-naivem, lokal fortgeschrittenem oder metastatisiertem plattenepithelialem NSCLC in Kombination mit Carboplatin und Nab-Paclitaxel

Die Wirksamkeit von Serplulimab in Kombination mit einer Chemotherapie (Carboplatin plus Nab-Paclitaxel) zur Erstlinienbehandlung von plattenepithelialem NSCLC wurde in der ASTRUM-004-Prüfung (NCT04033354), einer randomisierten, doppelblinden, multiregionalen klinischen Phase-III-Prüfung, untersucht. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (*Progression free survival*, PFS), das von einem unabhängigen radiologischen Prüfungsausschuss (*Independent Radiology Review Committee*, IRRC) bewertet wurde. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), das PFS nach Bewertung durch den Prüfarzt, die objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR) und die Dauer des Ansprechens (*Duration Of Response*, DOR), die vom IRRC und vom Prüfarzt auf der Grundlage von RECIST 1.1 bewertet wurden.

Die Prüfung umfasste erwachsene Patienten (18 Jahre und älter) mit plattenepithelialem NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV (American Joint Committee on Cancer, Ausgabe 8), die keine aktivierenden *EGFR*-Mutationen oder *ALK/ROS1*-Rearrangements aufwiesen und keine vorherige systemische Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten hatten. Die Patienten mussten ≥ 1 messbare Läsion gemäß RECIST 1.1, bewertet durch den IRRC, und einen ECOG-Performance-Status-Score von 0 oder 1 aufweisen. Patienten mit aktiven oder unbehandelten Metastasen im zentralen Nervensystem, mit einer aktiven Erkrankung des Autoimmunsystems oder mit einer systemischen Immunsuppression innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 537 Patienten in die Studie aufgenommen und nach dem Zufalls-

Tabelle 5. Intravenöse Behandlungsschemata

Behandlungs-plan	Induktion (vier 21-tägige Zyklen)	Erhaltungstherapie (21-tägige Zyklen)
B	Serplulimab (4,5 mg/kg) [a] + Placebo (15 mg/kg) [a] + Carboplatin (AUC = 5, bis zu 800 mg) [b] + Pemetrexed (500 mg/m²) [a]	Serplulimab (4,5 mg/kg) [a] + Placebo (15 mg/kg) [a] + Pemetrexed (500 mg/m²) [a]
C	Placebo (4,5 mg/kg) [a] + Placebo (15 mg/kg) [a] + Carboplatin (AUC = 5, bis zu 800 mg) [b] + Pemetrexed (500 mg/m²) [a]	Placebo (4,5 mg/kg) [a] + Placebo (15 mg/kg) [a] + Pemetrexed (500 mg/m²) [a,c]

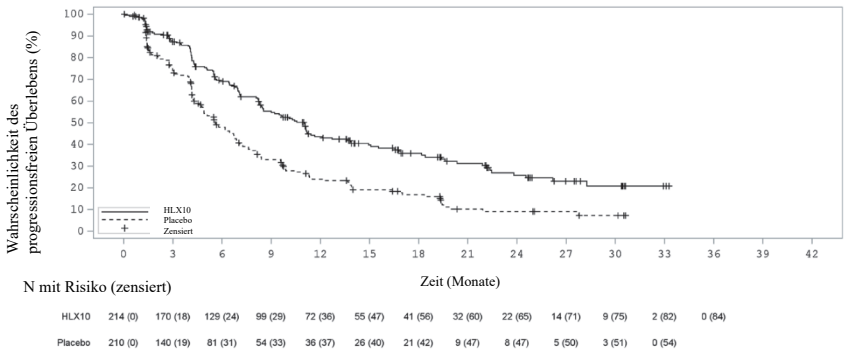
a. Serplulimab und Pemetrexed wurden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität verabreicht.
b. Carboplatin wurde bis zum Abschluss von 4 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität verabreicht, je nachdem, was zuerst eintrat.
c. Ein Wechsel von Arm C auf Serplulimab 4,5 mg/kg alle 3 Wochen und Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen war zulässig.

Tabelle 6. Wirksamkeitsdaten in ASTRUM-002

		Arm B (Serplulimab + Carboplatin + Pemetrexed)	Arm C (Placebo + Carboplatin + Pemetrexed)
Anzahl der Patienten		214	210
Primärer Endpunkt			
PFS [1] -IRRC gemäß RECIST 1.1	Anzahl der Patienten mit Ereignissen, n (%)	130 (60,7 %)	156 (74,3 %)
	Medianes PFS (Monate, 95 %-KI)	11,0 (8,4; 12,7)	5,6 (4,8; 6,8)
	Hazard Ratio (95 %-KI)	0,55 (0,43 – 0,69)	
	p-Wert	< 0,0001	
Sekundäre Endpunkte			
OS [2]	Anzahl der Patienten mit Ereignissen, n (%)	132 (61;7 %)	162 (77,1 %)
	Medianes OS (Monate, 95 %-KI)	26,8 (21,2, 30,9)	20,3 (16,2; 24,6)
	Hazard Ratio (95 %-KI)	0,66 (0,52 – 0,83)	
Bestätigte ORR [1]	(%, 95 %-KI)	52,8 % (45,9 % – 59,7 %)	27,6 % (21,7 % – 34,2 %)

[1] Die PFS- und ORR-Ergebnisse basieren auf der vordefinierten Interimsanalyse mit Daten-Cut-off am 15. Juni 2023.
[2] Die OS-Ergebnisse basieren auf der abschließenden Analyse mit Daten-Cut-off am 07. August 2025.

Abbildung 3. Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (RECIST 1.1) bei der Primäranalyse in der Gesamtpopulation (IRRC) (Daten-Cut-off: 15. Juni 2023)



prinzip (2:1) einer der in Tabelle 8 beschriebenen Behandlungsgruppen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expressionslevel (*Tumor-Proportion-Scores* [TPS] ≥ 50 %, 50 % > TPS ≥ 1 %, TPS < 1 %, gemessen mit dem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-Kit), asiatisch (ja oder nein) und Stadium des plattenepithelialen NSCLC (Stadium IIIB/IIIC oder Stadium IV).

Siehe Tabelle 8

Die Baseline-Charakteristika waren in den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Von den in die Studie aufgenommenen Patienten waren 66,9 % Asiaten (359 Patienten) und 33,1 % Nichtasiaten (178 Patienten), die alle Kaukasier waren. Das mediane Alter betrug 63 Jahre (Bereich: 35 – 86) mit 42,3 % der Patienten ≥ 65 Jahre und 5,2 % der Patienten ≥ 75 Jahre. 90,9 % der Patienten waren Männer. Der ECOG-Ausgangswert für den Performance-Status lag bei 0 (16,9 %) oder 1 (83,1 %). 62,2 % der Patienten waren PD-L1-positiv (TPS ≥ 1 %). 71,7 % der Patienten waren in Stadium IV. 13,0 % der Patienten hatten nie geraucht und 87,0 % der Patienten waren aktuelle oder frühere Raucher; 7,1 % der Patienten hatten Hirnmetastasen.

Zum Zeitpunkt des Cut-off für die Interimsanalyse am 30. März 2021 hatten die Patienten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 8,9 Monaten. Eine aktualisierte Analyse mit längerer Nachbeobachtungszeit (median: 31,1 Monate) wurde bis zum Cut-off-Datum am 31. Januar 2023 durchgeführt.

Die Ergebnisse der Interimsanalyse zu PFS und ORR (Primäranalyse) und zu OS sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS der Primäranalyse und für das OS der abschließenden Analyse sind in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt.

Siehe Tabelle 9 und Abbildungen 5 und 6 auf Seite 12

In den Subgruppen wurde das PFS bei der Primäranalyse und das OS bei der aktualisierten Analyse nach Ethnie analysiert. Bei nichtasiatischen Patienten betrug das mediane PFS 4,21 Monate (95 %-KI: 4,11; 5,55) in der Serplulimab-Gruppe und 6,41 Monate (95 %-KI: 6,41; 6,83) in der Placebo-Gruppe, mit einer stratifizierten HR (95 %-KI) von 1,10 (95 %-KI: 0,64; 1,91). Das mediane OS betrug 16,30 Monate (95 %-KI: 10,64; 19,78) in der Serplulimab-Gruppe und 15,41 Monate (95 %-KI: 9,56; 23,29) in der Placebo-Gruppe. Die stratifizierte Hazard Ratio betrug 1,04 (95 %-KI: 0,68; 1,60). Bei asiatischen Patienten betrug das mediane PFS 9,79 Monate (95 %-KI: 8,28; 13,63) in der Serplulimab-Gruppe und 5,72 Monate (95 %-KI: 5,22; 6,90) in der Placebo-Gruppe, mit einer stratifizierten HR von 0,44 (95 %-KI: 0,32; 0,59). Das mediane OS betrug 27,40 Monate (95 %-KI: 21,82; 31,41) in der Serplulimab-Gruppe und 18,37 Monate (95 %-KI: 14,49; 21,26) in der Placebo-Gruppe. Die stratifizierte Hazard Ratio betrug 0,62 (95 %-KI: 0,47; 0,82).

Abbildung 4. Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation bei der aktualisierten Analyse (Daten-Cut-off: 07. August 2025)

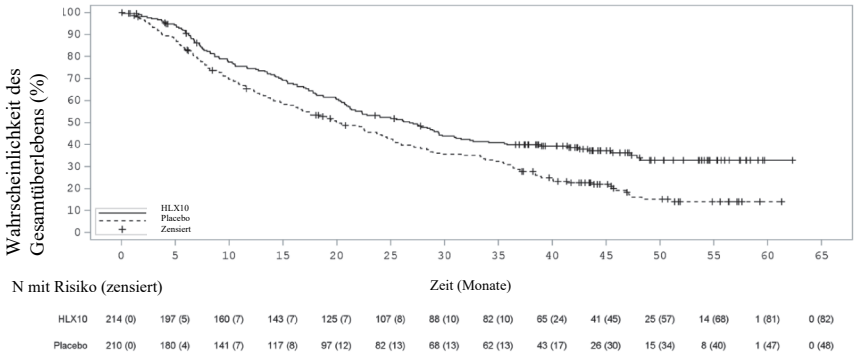


Tabelle 7. IRRC-bewertetes PFS nach PD-L1-Expressionslevel (Daten-Cut-off: 07. August 2025)

	Arm B (Serplulimab + Carboplatin + Pemetrexed)		Arm C (Placebo + Carboplatin + Pemetrexed)		
PD-L1-Expression	Ereignisse /N (%)	Median (Monate, 95 %-KI)	Ereignisse /N (%)	Median (Monate, 95 %-KI)	Stratifizierte Hazard Ratio (95 %-KI)
TPS < 1 %	59/84 (70,2 %)	8,5 (5,6; 13,9)	51/68 (75,0 %)	6,8 (4,6; 9,8)	0,83 (0,55; 1,26)
1 % ≤ TPS < 50 %	45/64 (70,3 %)	10,3 (8,1; 15,5)	62/73 (84,9 %)	6,9 (5,1; 8,4)	0,63 (0,43; 0,94)
TPS ≥ 50 %	37/62 (59,7 %)	12,1 (9,5; 45,4)	51/62 (82,3 %)	4,4 (4,0; 5,8)	0,36 (0,23; 0,57)

Tabelle 8. Intravenöse Behandlungsschemata

Behandlungsplan	Induktion (vier 21-tägige Zyklen)	Erhaltungstherapie (21-tägige Zyklen)
A	Serplulimab (4,5 mg/kg) [a] + Nab-Paclitaxel (100 mg/m²) [b,c] + Carboplatin (AUC = 5, bis zu 750 mg oder AUC = 6, bis zu 900 mg) [b]	Serplulimab (4,5 mg/kg) [a]
B	Placebo + Nab-Paclitaxel (100 mg/m²) [b,c] + Carboplatin (AUC = 5, bis zu 750 mg oder AUC = 6, bis zu 900 mg) [b]	Placebo [d]

a. Serplulimab wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zu 2 Jahre verabreicht.
b. Nab-Paclitaxel und Carboplatin wurden bis zum Abschluss von 4-6 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität verabreicht, je nachdem, was zuerst eintrat.
c. Nab-Paclitaxel wurde an Tag 1, 8 und 15 jedes Zyklus verabreicht.
d. Ein Wechsel von Arm B auf Serplulimab-Monotherapie mit 4,5 mg/kg alle 3 Wochen war zulässig, nachdem bei den Patienten eine erste Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 aufgetreten war.

Ösophagus-Plattenepithelkarzinom (ESCC)

ASTRUM-007: Randomisierte Phase-III-Studie zur Kombinationstherapie bei Patienten mit Ösophagus-Plattenepithelkarzinom

Die Wirksamkeit von Serplulimab in Kombination mit einer Chemotherapie wurde in ASTRUM-007 (NCT03958890), einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom untersucht. Die dualen primären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (*Progression free survival*, PFS), das von einem unabhängigen radiologischen Prüfungsausschuss (*Independent Radiology Review Committee,* IRRC) auf der Grundlage von RECIST 1.1 bewertet wurde, und das Gesamtüberleben (*Overall Survival,* OS) in der Intent-to-treat (ITT)-Population. Sekundäre Endpunkte waren das PFS, das vom Prüfarzt bewertet wurde, und die objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate,* ORR) und die Dauer des Ansprechens (*Duration Of Response*, DOR), die vom IRRC und vom Prüfarzt bewertet wurden. Die Studienbehandlungsschemata wurden nach der Primäranalyse entblindet.

Die Prüfung umfasste erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre und ≤ 75 Jahre) mit histologisch

Tabelle 9. Wirksamkeitsdaten in ASTRUM-004

		Arm A (Serplulimab + Nab-Paclitaxel + Carboplatin)	Arm B (Placebo + Nab-Paclitaxel + Carboplatin)
Anzahl der Patienten		358	179
Primärer Endpunkt			
PFS [1] -IRRC gemäß RECIST 1.1	Anzahl der Patienten mit Ereignissen, n (%)	146 (40,8 %)	93 (52,0 %)
	Medianes PFS (Monate, 95 %-KI)	8,3 (6,9; 10,4)	5,7 (5,2; 6,8)
	Hazard Ratio (95 %-KI)	0,55 (0,42; 0,73)	
	p-Wert	< 0,001	
Sekundäre Endpunkte			
OS [2]	Anzahl der Patienten mit Ereignissen, n (%)	196 (54,7 %)	116 (64,8 %)
	Medianes OS (Monate, 95 %-KI)	22,7 (18,6; 27,4)	18,2 (14,1; 20,6)
	Hazard Ratio (95 %-KI)	0,73 (0,58; 0,93)	
Bestätigte ORR [1]	(95 %-KI)	52,8 % (47,5; 58,1)	34,6 % (27,7; 42,1)

[1] Die PFS- und ORR-Ergebnisse basieren auf der vordefinierten Interimsanalyse mit Daten-Cut-off am 30. März 2021.
[2] Die OS-Ergebnisse basieren auf der abschließenden Analyse mit Daten-Cut-off am 31. Januar 2023.

Abbildung 5. Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (RECIST 1.1) bewertet durch IRRC bei der Primäranalyse in der Gesamtpopulation (Daten-Cut-off: 30. März 2021)

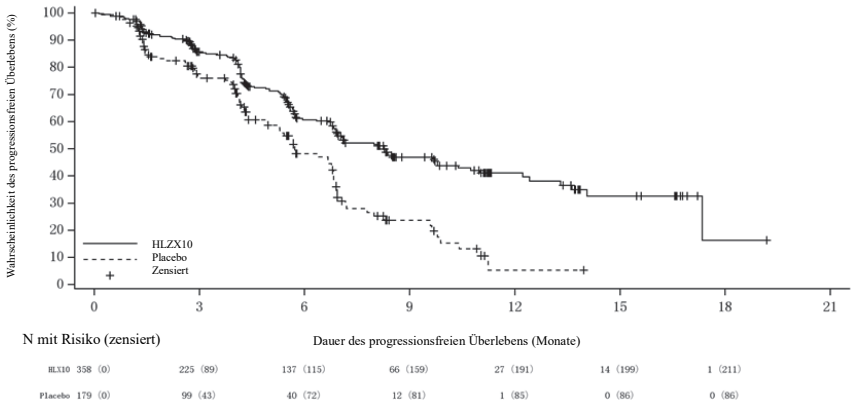
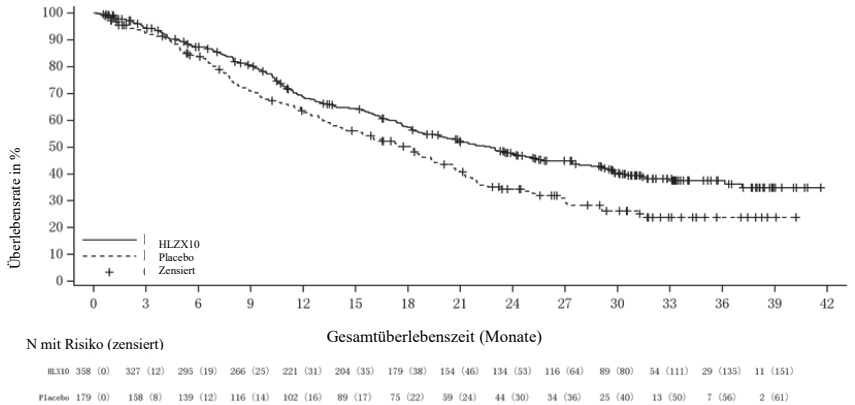


Abbildung 6. Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation bei der abschließenden Analyse (ITT) (Daten-Cut-off: 31. Januar 2023)



diagnostiziertem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder fernmetastasiertem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom (einschließlich im gastro-ösophagealen Übergang), deren rezidivierende oder metastasierende Erkrankung noch nicht mit einer systemischen Therapie behandelt worden war. Patienten mit rezidivierendem ESCC, die eine neoadjuvante/e Behandlung oder eine kurative gleichzeitige Chemoradiotherapie oder Strahlentherapie erhalten haben, konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn die letzte Behandlung mehr als 6 Monate vor dem Rezidiv oder der Progression der Erkrankung stattgefunden hatte. Die Patienten mussten ≥ 1 messbare Läsion gemäß RECIST 1.1, bewertet durch den IRRC, eine positive PD-L1-Expression mit CPS ≥ 1 gemessen mit dem PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-Kit und einen ECOG-Performance-Status-Score von 0 oder 1, aufweisen. Patienten mit anamnestischer gastrointestinaler Perforation und/oder Fisteln innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis des Studienpräparats, aktiver Autoimmunerkrankung, ZNS-Metastasen oder früherer Behandlung mit Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Antikörpern wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 551 Patienten in die Studie aufgenommen und nach dem Zufallsprinzip (2:1) einer der in Tabelle 10 beschriebenen Behandlungsgruppen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expressionslevel (1 ≤ CPS < 10 oder CPS ≥ 10), Alter (≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre) und Tumorstatus (lokal fortgeschritten oder Fernmetastasen).

Siehe Tabelle 10 auf Seite 13

Von den in die Studie aufgenommenen 551 Patienten hatten 343 (62,3 %) Tumoren, die PD-L1 mit CPS ≥ 5 exprimierten. Alle diese 343 Patienten waren Asiaten. Das mediane Alter betrug 64 Jahre (Bereich: 34 – 75), mit 48,4 % der Patienten ≥ 65 Jahre. 85,7 % der Patienten waren Männer. Der ECOG-Ausgangswert für den Performance-Status lag bei 0 (26,2 %) oder 1 (73,8 %). 70,3 % der Patienten hatten einen CPS ≥ 10. 14,0 % der Patienten hatten eine lokal fortgeschrittene Erkrankung, 34,7 % der Patienten hatten vor der Aufnahme in die Studie eine vorherige Krebsbehandlung einschließlich Operation, Strahlentherapie und systemische Krebstherapie erhalten.

Zum Zeitpunkt des Cut-off für die Interimsanalyse am 15. April 2022 hatten die Patienten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 14,9 Monaten. Für alle in die Studie aufgenommenen Patienten betrug das mediane progressionsfreie Überleben nach IRRC-Bewertung gemäß RECIST 1.1 5,8 (95 %-KI: 5,7; 6,9) Monate in der Serplulimab-Gruppe bzw. 5,3 (95 %-KI: 4,3; 5,6) Monate in der Placebo-Gruppe, mit einer stratifizierten HR (95 %-KI) von 0,60 (0,48; 0,75). Das mediane OS betrug 15,3 (95 %-KI: 14,0; 18,6) Monate in der Serplulimab-Gruppe bzw. 11,8 (95 %-KI: 9,7; 14,0) Monate in der Placebo-Gruppe. Die stratifizierte HR (95 %-KI) betrug 0,68 (0,53; 0,87).

Eine aktualisierte Analyse nach der Entblindung mit längerer Nachbeobachtungszeit (median: 24,3 Monate) wurde bis zum Cut-off-Datum am 09. Januar 2023 durchgeführt; ihre Wirksamkeitsergebnisse stimmten mit denen der Interimsanalyse überein. Die Wirksamkeitsergebnisse der aktualisierten Analyse (Daten-Cut-off: 09. Januar 2023) bei Patienten mit CPS ≥ 5 sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS und das OS der aktualisierten

Analyse bei Patienten mit CPS ≥ 5 sind in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.

Siehe Tabelle 11 und Abbildung 7 sowie Abbildung 8 auf Seite 13

Immunogenität

Die Immunogenität von Serplulimab wurde bei 1 795 auswertbaren Patienten in 5 klinischen Studien mit Dosierungen zwischen 0,3 mg/kg alle 2 Wochen (Q2W) bis 10 mg/kg Q2W untersucht, einschließlich vorgeschlagener und genehmigter Behandlungsschemata entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten.

Unter allen auswertbaren Patienten testeten 82 (4,6 %) bei einem Besuch positiv auf Anti-Wirkstoff-Antikörper (*antidrug antibody*, ADA) und 70 (3,9 %) Patienten hatten behandlungsbedingte ADA- (TE-ADA), definiert als mindestens ein ADA-positiver Fall nach Baseline. Neutralisierende Antikörper (NAbs) gegen Serplulimab wurden bei 0,2 % (3/1 795) der Patienten nachgewiesen.

Seitens der ADA wurden keine Hinweise auf Auswirkungen auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit festgestellt.

Ältere Patienten

In den Prüfungen ASTRUM-005, ASTRUM-002, ASTRUM-007 und ASTRUM-004 waren von den 1 343 Patienten in der Serplulimab-Gruppe in der Gesamtpopulation 637 (47,4 %) ≥ 65 Jahre alt. Es wurden keine allgemeinen Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten festgestellt. Die Daten für Patienten ≥ 75 Jahre sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen für diese Patientengruppe ziehen zu können.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat auf die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Serplulimab in allen Untergruppen der pädiatrischen Population für maligne Tumoren (ausgenommen Tumoren des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes) verzichtet (Informationen zur pädiatrischen Verwendung siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Serplulimab wurde in einer populationspharmakokinetischen Analyse (popPK) untersucht, die 2 110 Patienten mit Krebserkrankungen (einschließlich ESCC, SCLC, NSCLC) und anderen soliden Krebsarten aus acht Studien umfasste. Die Patienten erhielten Serplulimab intravenös als Monotherapie oder Kombinationstherapie in den Dosierungen 0,3 bis 10 mg/kg Q2W, 4,5 mg/kg Q3W, 200 mg Q2W, 300 mg Q3W und 400 mg Q4W. Die Pharmakokinetik wurde durch ein Zwei-Kompartiment-Modell mit zeitabhängiger Clearance (CL) beschrieben. Die interindividuelle Variabilität (Variationskoeffizient, VK) lag zwischen 16,3 % und 54,3 %. Der Mittelwert (VK) der beobachteten Talspiegelkonzentration im Steady-State lag bei allen Tumorarten zwischen 44,2 µg/ml (34,7 %) und 60,7 µg/ml (30,3 %).

Absorption

Serplulimab wird intravenös infundiert und ist daher sofort und vollständig bioverfügbar.

Tabelle 10. Intravenöse Behandlungsschemata

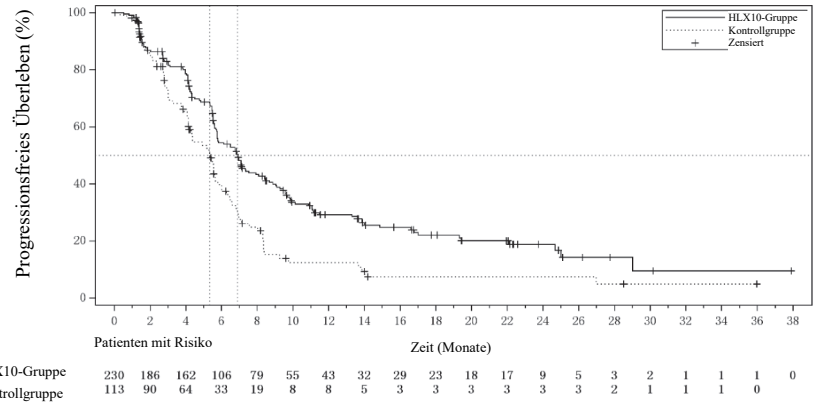
Behandlungsplan	Induktion (14-tägige Zyklen)	Erhaltungstherapie (14-tägige Zyklen)
A	Serplulimab (3,0 mg/kg) [a] + Cisplatin (50 mg/m²) [b] + 5-Fluorouracil (5-FU, 2400 mg/m²) [c]	Serplulimab (3,0 mg/kg) [a]
B	Placebo + Cisplatin (50 mg/m²) [b] + 5-FU (2400 mg/m²) [c]	Placebo

a. Serplulimab wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zu 2 Jahre verabreicht.
b. Cisplatin wurde bis zum Abschluss von 8 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität verabreicht, je nachdem, was zuerst eintrat.
c. 5-FU wurde als intravenöse Dauerinfusion über 44 – 48 Stunden in jedem Zyklus bis zum Abschluss von 12 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität verabreicht, je nachdem, was zuerst eintrat.

Tabelle 11. Wirksamkeitsdaten bei der aktualisierten Analyse bei Patienten mit CPS ≥ 5 (Daten-Cut-off: 09. Januar 2023)

		Arm A (Serplulimab + Cisplatin + 5-FU)	Arm B (Placebo + Cisplatin + 5-FU)
Anzahl der Patienten		230	113
Duale primäre Endpunkte			
PFS - IRRC gemäß RECIST 1.1	Anzahl der Patienten mit Ereignissen, n (%)	154 (67,0 %)	84 (74,3 %)
	Medianes PFS (95 %-KI) (Monate)	6,9 (5,7; 8,1)	5,3 (4,1; 5,8)
	Hazard Ratio (95 %-KI)	0,57 (0,43; 0,75)	
OS	Anzahl der Patienten mit Ereignissen, n (%)	144 (62,6 %)	89 (78,8 %)
	Medianes OS (95 %-KI) (Monate)	16,5 (13,8; 19,5)	10,7 (8,7; 13,9)
	Hazard Ratio (95 %-KI)	0,60 (0,46; 0,79)	
Sekundäre Endpunkte			
Bestätigte ORR	% (95 %-KI)	65,2 % (58,7 %; 71,4 %)	39,8 % (30,7 %; 49,5 %)

Abbildung 7. Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (RECIST 1.1) bei der aktualisierten Analyse bei Patienten mit CPS ≥ 5 (IRRC) (Daten-Cut-off: 09. Januar 2023)



Andere Verabreichungswege wurden nicht untersucht.

Verteilung

Basierend auf einer popPK-Analyse liegt das Verteilungsvolumen von Serplulimab etwa im Bereich zwischen 6,17 l und 6,46 l.

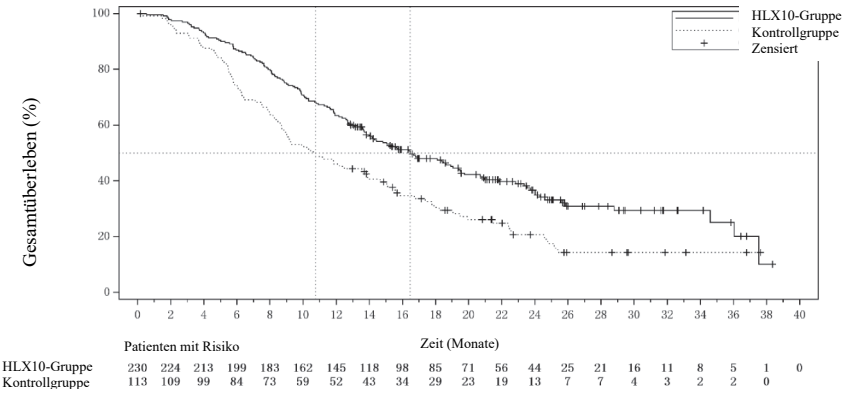
Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Serplulimab wurde nicht näher untersucht. Es wird erwartet, dass Serplulimab durch allgemeine Proteinabbauvorgänge in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Basierend auf einer popPK-Analyse liegt die Clearance (CL) von Serplulimab nach der

Abbildung 8. Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei der aktualisierten Analyse bei Patienten mit CPS ≥ 5 (Daten-Cut-off: 09. Januar 2023)



ersten Dosis im Bereich zwischen 0,171 l/Tag und 0,211 l/Tag. Die Clearance nimmt im Laufe der Zeit um maximal 8,8 % (VK 34,1 %) ab, wobei nach 221 Tagen die halbmaximale Änderung der CL erreicht wird. Die Halbwertszeit im Steady-State liegt im Bereich zwischen 25,0 und 31,2 Tagen.

Linearität/Nicht-Linearität

Serplulimab zeigte eine lineare Pharmakokinetik über den Dosisbereich von 0,3 bis 10 mg/kg Q2W (einschließlich der flachen Dosen von 200 mg Q2W, 300 mg Q3W und 400 mg Q4W) sowohl nach Einzel- als auch nach Mehrfachdosierung.

Spezielle Patientengruppen

Es wurden keine gezielten Studien an besonderen Patientengruppen durchgeführt. Eine PopPK-Analyse ergab keine Unterschiede in der systemischen Gesamtclearance von Serplulimab in Bezug auf Alter (23–83 Jahre), Ethnie (n = 265 Kaukasier und n = 1 845 Asiaten) und ECOG-Performance-Status-Score (0 oder 1). Die Serplulimab-Clearance stieg mit zunehmendem Körpergewicht.

Niereninsuffizienz

Es wurde kein Einfluss von Kreatinin oder Kreatinin-Clearance (CRCL) (Cockcroft-Gault) auf die Serplulimab-Clearance festgestellt, basierend auf einer PopPK-Analyse bei Patienten mit leichter (CRCL = 60–89 ml/min; n = 917), mittlerer (CRCL = 30–59 ml/min; n = 216) und schwerer (CRCL = 15–29 ml/min; n =) Nierenfunktionsstörung und normaler Nierenfunktion (CRCL ≥ 90 ml/min, n = 973). Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz liegen keine ausreichenden Daten für Dosierungsempfehlungen vor (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Es wurde kein Einfluss von ALT, AST oder Gesamtbilirubin auf die Serplulimab-Clearance festgestellt, basierend auf einer popPK-Analyse bei Patienten mit leichter (Bilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Bilirubin > 1 bis 1,5 × ULN und jegliche AST; n = 279) und mäßiger (Bilirubin > 1,5 bis 3 × ULN und jegliche AST; n = 4) Leberfunktionsstörung und normaler (Bilirubin ≤ ULN und AST ≤ ULN; n = 1 819) Leberfunktion. Für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung liegen keine ausreichenden Daten für Dosierungsempfehlungen vor. Serplulimab wurde nicht bei Patienten mit schwerer (Bilirubin > 3 × ULN und jegliche AST) Leberfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

In der Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Cynomolgus-Affen, die über einen Zeitraum von bis zu 31 Wochen mit einer Dosis von 100 mg/kg behandelt wurden, wurde eine hohe Inzidenz pharmakologiebedingter perivaskulärer mononukleärer Zellinfiltration im Plexus choroideus des Gehirns beobachtet. Die höchste Dosis, bei der keine Nebenwirkungen beobachtet wurden (NOAEL), lag in der 31-wöchigen Toxizitätsstudie bei 50 mg/kg/Woche, was einer Exposition entspricht, die 36-mal (berechnet anhand der AUC_{0-t}) so hoch war wie die Exposition bei Menschen bei einer Dosis von 3 mg/kg alle zwei Wochen.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt.
Es wird angenommen, dass der PD-1/PD-L1-Signalweg während der Schwangerschaft für die Aufrechterhaltung der Toleranz gegenüber dem Fötus verantwortlich ist. Eine Blockade der PD-L1-Signalübertragung hat in Mausmodellen zur Schwangerschaft gezeigt, dass die Toleranz gegenüber dem Fötus gestört wird und es zu einem Anstieg der Fehlgeburten kommt.
Zwei monoklonale Anti-PD-L1Antikörper wurden bei Cynomolgus-Affen auf ihre Reproduktions- und Entwicklungstoxizität hin untersucht und führten bei schwangeren Affen zu Frühgeburten, Fehlgeburten und zum vorzeitigen Tod der Neugeborenen.
Daher umfassen die potenziellen Risiken einer Verabreichung von Serplulimab während der Schwangerschaft eine erhöhte Abort- oder Totgeburtenrate. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann die Exposition des Fötus gegenüber Serplulimab das Risiko erhöhen, immunvermittelte Erkrankungen zu entwickeln oder die normale Immunantwort und immunvermittelte Erkrankungen zu verändern, wie bei PD-1-Knockout-Mäusen berichtet wurde.

Genotoxizität und Karzinogenität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um das genotoxische oder karzinogene Potenzial von Serplulimab zu bewerten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumcitrat (E 331) (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumchlorid
Mannitol (E 421)
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, mit Ausnahme der in Abschnitt 6.6 genannten. HETRONIFLY darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über denselben intravenösen Zugang infundiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt nach dem Verdünnen sofort verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte. Diese 24-stündige Lagerung kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) beinhalten. Wenn die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel gekühlt sind, müssen sie vor der Verwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen für das Arzneimittel nach Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Konzentrat mit 100 mg Serplulimab in einer 10-ml-Durchstechflasche aus klarem Glas vom Typ I mit Chlorbutyl-Gummistopfen und Aluminium-Kunststoff-Kombinationskappen.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Verabreichung

- Bei der Zubereitung der Infusion ist auf aseptische Handhabung zu achten.
- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Die Durchstechflasche soll Raumtemperatur (bis 25 °C) annehmen.

- Das Produkt sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Das Konzentrat ist eine farblose bis leicht gelbliche, klare bis leicht opalisierende Lösung. Entsorgen Sie die Durchstechflasche, wenn Sie sichtbare Partikel oder Verfärbungen bemerken.
- Kontrollieren Sie die Produktdosis und berechnen Sie das erforderliche Volumen von HETRONIFLY.
- Entnehmen Sie mit einer sterilen Spritze eine Menge der 0,9%igen Natriumchloridlösung (9 mg/ml) für Injektionszwecke, die der Menge des infundierten Produkts aus dem Ziel-Infusionsbeutel entspricht, und entsorgen Sie sie.
- Entnehmen Sie mit einer Spritze die erforderliche Menge HETRONIFLY aus der Durchstechflasche und injizieren Sie sie in die 0,9%ige Natriumchloridlösung (9 mg/ml) für Injektionszwecke, um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration im Bereich von 1,0 bis 8,0 mg/ml herzustellen. Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen.
- Verabreichen Sie die Infusionslösung intravenös unter Verwendung eines sterilen, nicht pyrogenen, schwach proteinbindenden 0,2 bis 5,0 µm Inline- oder Zusatzfilters.
- Stellen Sie die anfängliche Infusionsrate auf 100 ml pro Stunde ein (die Empfehlung lautet 25 Tropfen pro Minute). Die Infusionsrate kann angepasst werden, wenn Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten (siehe Abschnitt 4.2). Treten bei der ersten Infusion keine Nebenwirkungen auf, kann die Dauer der nachfolgenden Verabreichung auf 30 Minuten (± 10 Minuten) verkürzt werden.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt nach dem Verdünnen sofort verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, kann sie 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Diese 24-stündige Lagerung kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) umfassen. Wenn die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel gekühlt sind, müssen sie vor der Verwendung auf Raumtemperatur gebracht werden (siehe Abschnitt 6.3).
- Am Ende der Infusion wird der Infusionsschlauch gemäß dem üblichen Verfahren des Krankenhauses mit 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) gespült.
- Verabreichen Sie keine anderen Arzneimittel über dieselbe Infusionsleitung.
- Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts deutlich in der Patientenakte vermerkt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1870/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. Februar 2025

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt